

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

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

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

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

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

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

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

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

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільської
державної медичної академії
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 6 від 14.12.2004 р.).

Підписано до друку 15.12.2004 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

- Москалюк В.Д., Сокол А.М. (Чернівці)
Лікування хворих на ГРВІ: здобутки і перспективи 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Дрижак В.І., Андрейчин М.А., Угляр Ю.В. (Тернопіль)
Роль вірусів гепатитів В і С та алкоголізму в розвитку та клінічному перебігу первинного раку печінки 10
- Дубинська Г.М., Шаповал В.Ф., Кузь Т.В., Полтавець Н.О., Грінченко Н.В. (Полтава)
Розповсюдження маркерів гепатитів В і С серед донорів Полтавської області 14
- Бондаренко А.М. (Київ)
Активність системи антипротеаз у хворих на вірусні гепатити, які вживають наркотики 17
- Рандюк Ю.О. (Чернівці)
Прогнозування акушерських ускладнень у вагітних з безсимптомним і стертим перебігом HBV-інфекції 22
- Андрейчин М.А., Рябоконт О.В. (Тернопіль, Запоріжжя)
Вплив урсосфальку в комбінації з лафероном на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С 26
- Господарський І.Я. (Тернопіль)
Алгоритм індивідуалізованого підбору індукторів ендогенного інтерферону у хворих на хронічні вірусні гепатити 31
- Глазкова Л.Х. (Донецьк)
Співвідношення Т- і В-лімфоцитів периферичної крові у новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В 34
- Пришляк О.Я., Пюрик В.Ф., Бударкевич Л.І., Андрусишин Л.І. (Івано-Франківськ)
Вплив синглетно-кисневої терапії на клініко-лабораторні показники у хворих на лептоспіроз із супутньою патологією 38
- Матейко Г.Б. (Івано-Франківськ)
Цитомегаловірусна інфекція у вагітних: особливості перебігу, ризик інфікування плода 41
- Баскаков І.М., Вафакулова Г.С. (Луганськ, Самарканд, Узбекистан)
Клініко-імунологічна характеристика рецидивного перебігу черевного тифу 44
- Маматкулов І.Х., Бектеміров А.М.-Т., Атаєва М.А. (Бухара, Узбекистан)
Вивчення імунологічної ефективності вакцини «Typhim Vi» у віддалені терміни після вакцинації 47
- Копча В.С., Деркач С.А., Васильєва Н.А., Романчук Л.І. (Тернопіль, Харків)
Адгезивні та антилізоцимні властивості шигел 50
- Штатко О.І., Пентюк О.О., Вербіловський Я.П. (Вінниця)
Лікування інфекційних діарей силіксом 55

CONTENTS

EDITORIAL

- Moskaliuk V.D., Sokol A.M. (Chernivtsi)
Treatment of Patients with Acute Respiratory Viral Infections: Achievements and Prospects

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Dryzhak V.I., Andreychyn M.A., Uhliar Yu.V. (Ternopil)
Role of Hepatitis B and C Viruses and Alcoholism in Development and Clinical Course of Primary Liver Cancer
- Dubynska H.M., Shapoval V.F., Kuz T.V., Poltavets N.O., Hrinchenko N.V. (Poltava)
Spreading of Hepatitis B and C Markers Among Donors in Poltava Region
- Bondarenko A.M. (Kyiv)
Activity of System of Antiproteases in the Patients with Viral Hepatitis, Using Drugs
- Randiuk Yu.O. (Chernivtsi)
Prediction of Obstetrical Complications in Pregnant with Asymptomatic Indistinct Course of HBV-Infection
- Andreychyn M.A., Ryabokon O.V. (Ternopil, Zaporizhzhia)
Effect of Ursosulfon in Combination with Lactoferrin on Subpopulation Structure of Blood Lymphocytes and Contents of Cytokines at Patients with Chronic Hepatitis C
- Hospodarsky I.Ya. (Ternopil)
Algorithm of Individual Choice of Endogenous Interferon Inductors in Patients with Chronic Viral Hepatitis
- Hlazkova L.Kh. (Donetsk)
T- and B-Lymphocytes Ratio in the Peripheral Blood of Newborn Children Vaccinated Against Hepatitis B
- Pryshliak O.Ya., Piuryk V.F., Buderkevych L.I., Andrusyshyn L.I. (Ivano-Frankivsk)
Effect of Singlet-Oxygen Therapy on Clinical and Laboratory Indices in Patients with Leptospirosis and Accompanied Pathology
- Mateyko H.B. (Ivano-Frankivsk)
Cytomegaloviral Infection in Pregnant Women: Course Peculiarities and Risk of Fetus Infectioning
- Baskakov I.M., Vafakulova H.S. (Luhansk, Samarkand, Uzbekistan)
Clinical and Immunological Characteristics of Recurrent Course of Abdominal Typhus
- Mamatkulov I.Kh., Bektemirov A.M.-T., Atayeva M.A. (Bukhara, Uzbekistan)
Study of Immunologic Efficacy of Vaccine «Typhim-Vi» in Distant Terms After Vaccination
- Kopcha V.S., Derkach S.A., Vasylyeva N.A., Romanchuk L.I. (Ternopil, Kharkiv)
Adhesive and Antilysozyme Properties of Shigellas
- Shtatko O.I., Pentyuk O.O., Verbilovsky Y.P. (Vynnytsia)
Treatment of Infectious Diarrhoeas by Silix

ЗМІСТ

- Фролов В.М., Соцька Я.А. (Луганськ)
Вплив комбінації глутаргіну та ербісолу на рівень інтерлейкінів (IL-2 та IL-4) у хворих із загостренням хронічного тонзиліту на тлі хронічного бронхіту 59
- Литвиненко Л.М., Біломеря Т.А. (Горлівка Донецької обл., Донецьк)
Сучасний правець: клінічні, епідеміологічні та серологічні особливості 62
- Мельник В.М., Валецький Ю.М. (Київ, Луцьк)
Порівняльна характеристика різних підходів до статистики ефективності лікування хворих на туберкульоз легень 66
- Савула М.М., Вітик Д.П., Сливка Ю.І. (Тернопіль)
Перебіг вагітності та пологів у хворих на туберкульоз легень 71
- П'ятночка І.Т., Корнага С.І. (Тернопіль)
Стан легенево-серцевого апарату при хіміотерапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень 75

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- Ярош О.О., Гудим-Левкович О.М. (Київ)
Застосування нейралгіну в лікуванні постгерпетичної невралгії та хронічних невропатичних больових синдромів 78
- Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В., Грицко Р.Ю. (Львів)
Геморагічна гарячка з нирковим синдромом 84
- Устінавічєне Р., Сіпавічюс Р., Янушкявічюс В., Лайшконіс А. (Каунас, Паневежис, Литва)
Захист медичних працівників від зараження інфекціями, що поширюються через кров, і утилізація медичних відходів 89

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Малий В.П., Нартів П.В., Волобуєва О.В., Братусь В.Н. (Харків)
Мієліт – ускладнення вітряної віспи, що трапляється нечасто (випадок з практики) 92
- Ярош О.О., Клоненко В.В. (Київ)
Інформація про дисертації, захищені у 2003 р. за спеціальністю «Інфекційні хвороби» 94

ПОДІЇ

- Щербінська А.М. (Київ)
15-а всесвітня конференція з проблем ВІЛ/СНІДУ в Таїланді 98
- Малий В.П. (Харків)
Науково-практична конференція «Генодіагностика інфекційних хвороб» 99

РЕЦЕНЗІЯ

- М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик (Тернопіль)
Поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей: руководство для врачей и студентов / Под ред. проф. И.В. Богдельникова и проф. А.В. Кубышкина. – Симферополь: Крым-Фарм. – Трейдинг, 2004. – 655 с. 103

CONTENTS

- Frolov V.M., Sotska Ya.A. (Luhansk)
Influence of Combination Glutargin and Erbisol on Level of Interleukins (IL-2 and IL-4) in Patients with Exacerbation of Chronic Tonsillitis Against a Background of Chronic Bronchitis
- Lytvynenko L.M., Bilomerya T.A. (Horlivka, Donetsk region, Donetsk)
Modern Tetanus: Clinical, Epidemiological and Serological Peculiarities
- Melnyk V.M., Valetsky Yu.M. (Kyiv, Lutsk)
Comparative Descriptions of Different Approaches to Statistics of Efficiency of Medical Treatment of Patients with Lung Tuberculosis
- Savula M.M., Vityk D.P., Slyvka Yu.I. (Ternopil)
Pregnancy and Labor Course in Patients with Lung Tuberculosis
- Pyatnochka I.T., Kornaha S.I. (Ternopil)
Condition of Cardiopulmonary Apparatus at Chemotherapy of Lung Infiltrative Tuberculosis Patients

REVIEWS AND LECTURES

- Yarosh O.O., Hudym-Levkovich O.M. (Kyiv)
Using of the Neuralgin in Treatment of Postherpetic Neuralgia and Chronic Neuropathic Pain Syndromes
- Vynohrad N.O., Kozak L.P., Burkalo T.V., Hrytsko R.Yu. (Lviv)
Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome
- Ustinavichiene R., Sipavichius R., Janushkiavichius V., Laishkonis A. (Kaunas, Panevezhs, Lithuania)
Medical Workers' Prevention from Blood Transmitted Infections and Utilization of Infected Medical Waste

BRIEF REPORTS

- Maly V.P., Nartov P.V., Volobuyeva O.V., Bratus V.N. (Kharkiv)
Myelitis – complication of chickenpox which occurs not often (case from practice)
- Yarosh O.O., Kononenko V.V. (Kyiv)
Information Concerning Dissertations to be Maintained in 2003 by Specialty «Infectious Diseases»

EVENTS

- Scherbinska A.M. (Kyiv)
The 15-th International Conference on the Problems of HIV/AIDS in Thailand
- Maly V.P. (Kharkiv)
Scientific and Practical Conference «Genodiagnostics of Infectious Diseases»

BOOK REVIEW

- Andreychyn M.A., Nychyk N.A. (Ternopil)
Damages of Nervous System at Infectious Diseases in Children: Manual for Physicians and Students / Ed.: prof. I.V. Bohadelnikov, prof. A.V. Kubyshekin. – Simferopol: Crimea-Pharm.-Trading, 2004. – 655 p.

© Москалюк В.Д., Сокол А.М., 2004
УДК 616.2-022.7-08

В.Д. Москалюк, А.М. Сокол

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГРВІ: ЗДОБУТКИ ПЕРСПЕКТИВИ

Буковинська державна медична академія

Проаналізовано можливості антивірусної та імунomodулювальної терапії у хворих на грип та інші ГРВІ. Встановлено, що, незважаючи на великий арсенал лікарських засобів, лікування у разі грипу та інших ГРВІ й досі становить значні труднощі. На сьогодні немає єдиного підходу в допомозі хворим. Все це вимагає удосконалення відомих і розробки нових, ефективніших методів лікування.

Респіраторні вірусні інфекції, поряд із серцево-судинними, онкологічними захворюваннями та СНІДом, займають одну з провідних позицій серед проблем сучасної науки та практичної медицини [1]. Способи боротьби з ними (вакцинопрофілактика, хіміотерапія антивірусними засобами, імунomodуляторами й інтерфероіндукторами) на сьогодні ще не ознаменувалися вагомими успіхами. На ГРВІ щорічно хворіє від 20-30 до 80-90 % населення [2-6].

Відомо, що масові ураження людей, ініційовані вірусами грипу й інших ГРВІ, продовжують відзначатися в усіх куточках планети [7,8].

Спроби прогнозувати масштаби й тяжкість прийдешніх епідемій ГРВІ і, насамперед, грипу, як і раніше, недостатньо ефективні, тому не виключена поява в майбутньому таких епідемій, які можуть зрівнятися з пандеміями минулого, наприклад, з пандемією 1889-1890 рр., що викликала респіраторні захворювання більш ніж у половині населення планети, або з епідемією грипу 1918 р., яка забрала більше 20 млн життів [3, 7].

Тому пошук принципово нових підходів і засобів для високоефективного захисту людей від ГРВІ продовжує залишатися актуальним завданням сучасної науки й практичної медицини.

Відомий вірусолог академік В.М. Жданов стверджував ще три десятиліття тому, що «... впливати треба не на вірус, а на клітину, уражену вірусом... При такому парадоксальному підході страждає не клітина, яку вірус уже підготував до смерті, а сам вірус». Він відзначав також, що «...ми не тільки увійдемо в XXI сторіччя з невирішеною проблемою грипу, але й перенесемо цю проблему в наступне ти-



сячоліття, якщо не будуть зроблені непередбачені відкриття» [8].

Багаторічна практика показує, що антибіотикотерапія дає чудові результати в боротьбі з бактерійними інфекціями. Але вона не спрацьовує при вірусній інфекції. Свідчення цього – багаторічні невдачі «акліматизації» антибіотикотерапії до боротьби з вірусними респіраторними хворобами, а також засобів антивірусної дії, спрямованих на знищення вірусу всередині клітини.

Значні перспективи в боротьбі з грипом обіцяла ідея створення універсальної вакцини. Спроби створити універсальну антигрипову вакцину, одночасно ефективну проти всіх типів і штамів вірусу грипу, були головним завданням у вирішенні цієї проблеми. Здавалося, найпростіше її вирішити, створивши вакцину, що була б сукупністю детермінантних антигенів відомих вірусів грипу і грипоподібних вірусних інфекцій. Така вакцина, використана профілактично, як передбачалося, могла б заздалегідь підготувати здоровий організм до уразливої дії вірусів, активувати імунну систему захисту до знищення вірусів «на підході» до захворювання, тобто знищувати їх в організмі до розвитку недуги [9].

Однак незабаром з'ясувалося, що створити такий універсальний засіб неможливо, а сама ідея виявилася надто спрощеною. Щоб бути ефектив-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ною, будь-яка вакцина повинна бути полівалентною й спрямованою проти етіологічно найбільш важливих серотипів збудників. Її застосування в такому випадку пов'язане з певними обмеженнями, наприклад, необхідністю дотримання критичної антигенної маси [10].

Хронологія шляхів вирішення проблеми грипу на науковому рівні починалася з ідеї створення антивірусних засобів універсальної дії, засобів проти всіх вірусів. Вона приваблювала науковців своєю приголомшливою перспективністю. Створити такі препарати, здавалося, досить просто [11, 12]. Але, на жаль, практичні зусилля в цьому напрямку змогли втілитися в реальність тільки частково. Було створено лише кілька препаратів (ремантадин й амантадин), допущених для широкого клінічного застосування. Та й створені засоби виявилися ефективними переважно при застосуванні їх профілактично або на початкових етапах розвитку грипу, крім того – неоднозначними за ефективністю щодо різних типів вірусів. Антивірусний ефект спостерігається переважно тоді, коли ці засоби застосовуються проти вірусів грипу А [4, 13, 14].

Препаратів проти сотень різновидів інших вірусів, які можуть викликати респіраторні захворювання в людини, тим часом усе ще немає. Немає їх проти величезного таксономічного розмаїття вірусів 5 родин й 7 родів, відомих ще з середини ХХ століття (крім не меншого числа штамів й типових різновидів вірусів грипу А, В і С), не говорячи вже про величезну кількість мутантних форм, число яких може коливатися від 1 до 100 і більше на один рід.

Знищити вірус, що репродукується всередині ураженої клітини інфікованого організму, виявилось непросто. Ситуація створила прецедент проблеми, як лікувати мільйони людей від сезонних респіраторних вірусних захворювань. Як знищити вірус, що репродукується, усередині клітини? Ці питання вийшли на рівень глобальних завдань для сучасної науки [15].

Незважаючи на незначні успіхи в боротьбі із грипом, ідея елімінації вірусу з клітин інфікованого організму усе ще не втратила своєї актуальності.

Арсенал антивірусних засобів продовжує щорічно поповнюватися новими найменуваннями.

Прогрес у хіміотерапії здобутий завдяки фундаментальним дослідженням молекулярних процесів репродукції вірусів: встановлення циклів репродукції, виявлення вірусоспецифічних ферментів – тимідинкінази, ДНК- та РНК-полімерази, протеолітичного процесингу вірусних білків тощо; з'ясуван-

ня механізмів взаємовідносин вірусу з клітиною, а також взаємозв'язок між структурою речовин і їх біологічною активністю. Все це дозволило проводити цілеспрямований пошук антивірусних препаратів і особливо таких, які здатні селективно блокувати репродукцію того чи іншого вірусу і не впливати на метаболізм клітини-хазяїна [16].

Так, сполуки важких металів, наприклад, похідні ртуті, такі як ацетат-цис-1-метил-2-ацетокси-пропен-1-іл-ртуть, могли пригнічувати розвиток вірусів грипу в курячих ембріонах, що розвиваються. Однак антивірусна дія цих препаратів зникла у випадку застосування їх на більш складних моделях – мишах, заражених тим чи іншим штамом вірусу.

Фосфорорганічні сполуки (фосфорильовані альдегіди, кетони) або сірковмісні органічні сполуки (такі як N,N'-похідні 4,4'-діамінодифеніл сульфона) проявляють лікувальну дію тільки при грипі [12].

Величезну кількість препаратів з антивірусною активністю виявлено серед четвертинних амонієвих сполук, карбонільних похідних, у тому числі альдегідів, кетонів і поліоксисполук, включаючи оксолін і теброфен (ацеталі, тіосемикарбазони, похідні 2-стирилхінолону). Була виділена група фенолів і їх похідних, жирні та ациклічні аміни, причому, в останню групу даної систематизації потрапили амантадин і ремантадин – препарати, які, як відзначалося вище, зараз є найбільш ефективними антигриповими засобами серед допущених до широкого клінічного використання.

Як антивірусні виділяють похідні ацетилену й етилену. Вони можуть бути універсальними препаратами у пригніченні репродукції всіх РНК-вірусів. Препарати мають здатність пригнічувати активність специфічної вірусної РНК-реплікази й РНК-полімерази.

Група ациклічних антивірусних агентів представлена сполуками декаліну. Вони мають високоспецифічну вибірковість, наприклад, щодо штамів вірусів грипу типу А. Однак, ці речовини високоактивні *in vitro*, але не ефективні *in vivo* [12].

Велика група антивірусних засобів виявлена серед гетероциклічних сполук. Препарати поділені на похідні акридину (один з представників – 2,3-диметокси-6-нітро-9-(диетиламіно-оксипропіламіно) акридингідрохлорид) і на похідні хінону, ізохінону й хінозолону. Їх представники – 5,7-дигалоїдзамісні 8-оксихінолону, 3-диалкіл-аміноалкіл-замісні хінозолону-4 [8].

Існує також група антивірусних препаратів – триазинів. Їх представники – 2-морфолініл-4-аміно-S-триазин; 2-(N,N-добензил-аміно)-4-аміно-S-триазин.

Препарати групи піримідину й пурину пригнічують широкий спектр різних вірусів. Наприклад, 5-(2,4-дихлор-фенокси)-4-окси-2-меркаптопіримідин; 5-фенокси-2-тіоурацил діють «вірусостатично». Їх дія вибіркова. Так, препарати не активні щодо вірусів грипу, герпесу й багатьох інших вірусів, але інші представники з цієї групи: 2-тіоурацил, 5-фторурацил, 5-бром урацил, 2,6-діамінопурин, 8-азагуанін, 6-меркаптопурин, 8-меркаптопурин активні відносно перерахованих вірусів. Ці противірусні засоби, що одержали назву антиметаболітів, здатні вбудовуватися в нові синтезовані молекули РНК або ДНК вірусів, призводячи до появи дефектних структур і нежиттєздатних віріонів.

Виділяються також хімічні агенти – похідні гуаніну й бігуанідину, амідини, крім того, група препаратів – похідних сечовини й тіосечовини. Антивірусною активністю володіють також амінокислоти й їх аналоги. Безліч антивірусних агентів виявлено серед алкілюючих речовин. В окрему групу виділяють антивірусні антибіотики й, окремо, інтерферони та їх індуктори.

Отже, більшість антивірусних агентів на сьогодні представлена хіміопрепаратами. Це перша група антивірусних засобів [8].

В останні десятиліття вивчена нова група антивірусних засобів – індуктори інтерферонів й імуномодулятори [7, 17].

Відповідно до сучасного підходу, використаному в класифікації антивірусних засобів, з хіміопрепаратів застосовуються тільки такі антивірусні середники, які могли б бути перспективними для використання в клінічній практиці, мати універсальність дії відносно широкого спектру різних видів вірусів або багатьох штамів вірусів одного виду, крім того, були б малотоксичними. Вони, крім усього іншого, повинні володіти й слабкою побічною дією у віддалений термін, не ініціювати розвиток нових патологій або ускладнень.

Сюди відносять аномальні нуклеотиди: азидотимідин, ацикловір, ганцикловір, відарабін, ідоксуридин, рибавірин, трифлюридин, цитарабін. Механізм антивірусної дії цих препаратів пов'язаний з конкурентним пригніченням на рівні утворення помилкових субстратів-інтермедіатів, таких як трифосфати. За таким принципом орієнтована антивірусна дія ацикловіру, відарабіну, ідоксуридину й деяких інших агентів. Інші засоби (азидотимідин й інші похідні нуклеотидів) діють на рівні утворення дефектних нуклеїнових кислот вірусу (РНК або ДНК, залежно від виду вірусу) або безпосередньо на рівні гальмування активності зворотної транскриптази вірусу [7, 16].

В окрему групу сучасних антивірусних агентів виділяються похідні адамантану. Відзначені засоби мають певну профілактичну дію щодо вірусів грипу А (амантадин, ремантадин), парагрипу 3-го типу й респіраторно-синцитіального (РС) вірусу (дейтифторин). Лікувальна дія цих препаратів значно зменшується у разі вже розвиненої вірусної інфекції. Чим у більш віддалені строки інфекційної хвороби вони застосовуються, тим менш виражений їх лікувальний ефект. Механізм дії відзначених засобів, як передбачається, пов'язаний з їх мембранотропною дією (амантадин, ремантадин), з протекцією іонних каналів мембрани клітини.

Важливу групу становлять синтетичні амінокислоти: амбен й амінокапронова кислота. Амбен – синтетична пара(амінометил)-бензойна кислота – ефективний у гальмуванні репродукції вірусів грипу типів А й В, а також інших вірусів, що викликають грипозоподібні респіраторні захворювання. Механізм дії цих препаратів ще не повністю вивчений. Передбачається їх участь у конкурентному блокуванні процесу біосинтезу вірусних білків. Амінокапронова кислота може пригнічувати розвиток вірусів грипу А й В, парагрипу й РС-вірусу [8].

Наступна група засобів – з віруліцидним ефектом дії. Вони ефективні проти риновірусів і міксовірусів (оксолін, теброфен), аденовірусу (флореналь). Препарати цієї групи проявляють антивірусну дію на позаклітинний вірус.

Остання група хіміопрепаратів – так звані «інші препарати», що не увійшли до складу попередніх груп (пандевір, хельпін, арбідол). Ефективним проти вірусів грипу А і В є тільки арбідол [5].

Ще на початку становлення вірусології як науки була звернена увага на здатність тварин набувати стійкість або несприйнятливості до зараження вірусами одного типу за умови їх попереднього зараження вірусами іншого типу. Феномен одержав назву інтерференції. А препарати, виділені з лейкоцитів таких несприйнятливих тварин наприкінці 50-х років, одержали назву інтерферонів [17].

Інтерферони (ІФН) – це поліпептиди невеликої молекулярної маси (18 000-25 000 дальтон) – є генетично детермінованими компонентами універсальної системи захисту організму від чужорідної генетичної інформації або продуктів її реалізації. Ці продукти проникають в організм людини або тварин у вигляді мікроорганізмів або безлічі природних чи синтетичних речовин (поліфосфатів, полікарбонатів й ін.). Вони виявляються у людей з імунною й інтерфероноіндукованою сис-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

темою захисту. Інтерференова система захисту, відповідно до загальноприйнятої думки, – це система швидкого реагування на інфекцію [7].

Механізм антивірусної дії ІФН полягає у пригніченні синтезу вірусоспецифічних білків на рівні блокування трансляції вірусних інформаційних РНК. ІФН мають множинні біологічні ефекти, які виходять за рамки їх антивірусної дії. Ці ефекти умовно поділяють на 3 групи: антимікробну, імунотимізуювальну й антипроліферативну. В останньому випадку вони контролюють швидкість мітозу: не змінюють швидкість нормального поділу клітини, але пригнічують високий темп поділу, наприклад при злоякісному новоутворенні [7].

ІФН поділяються на дві категорії. Перша категорія – це природні ІФН, людський лейкоцитарний ІФН. Він синтезується лейкоцитами. Його синоніми: ІФН- α , етіферон, вельферон. Далі – людський фібробластний ІФН, відомий також під назвами: ІФН- β , ферон; синтезується людськими фібробластами. Третій різновид природних ІФН – людський імунний ІФН, синтезується Т-лімфоцитами; відомий як γ -ІФН [7].

Друга основна категорія препаратів ІФН – це рекомбінантні ІФН, ІФН 2-го покоління, в основному, різні субтипи ІФН- α . Це ІФН- α -2а (реаферон, роферон), ІФН- α -2b (інтрон, інрек), ІФН- α -2с (берофор). Також отримані рекомбінантні ІФН- β (бетаферон) і рекомбінантні ІФН- γ (гаммаферон).

Отримані численні результати позитивного застосування ІФН проти гострих і хронічних вірусних гепатитів, ряду ГРВІ: грипу, грипозподібних інфекцій [18].

До групи антивірусних препаратів відносять й індуктори ІФН. Це різноманітна й численна сукупність природних і синтетичних чинників. Їх вважають новою перспективною групою антивірусних засобів. Вони різноманітні як за хімічним складом, класами сполук, так і за джерелом одержання або виділення. Ці препарати характеризуються однією спільною властивістю – здатністю індукувати синтез інтерферону [8].

Дотепер виявлено біля десяти перспективних індукторів ІФН, придатних для клінічного застосування. Найбільш відомі з них, що входять у клас синтетичних сполук мономерів (флуаренів й/або азотистих основ), – це аміксин і камедон, а з класу синтетичних сполук полімерів (полі-А, полі-У, полі-Г, полі-Ц) – полудан і полігуацил [12].

Із класу природних низькомолекулярних індукторів ІФН (наприклад, з поліфенолів – похідних гасиполу) виділяють мегасин, кагоцел, саврац,

рагосин, газалідон. Високомолекулярні індуктори цього класу (полімери у вигляді двоспіральних РНК) – це ларифан і ридостин [9].

Інший клас, названий офіційними індукторами ІФН, включає: метилксантини (теофілін, теобромін, еуфілін, дипіридамон, кофеїн), похідні ізохіноліну (папаверин, но-шпа). В цю ж групу входять похідні імідазолу (дибазол). Препаратами групи «офіційних» індукторів ІФН є похідні бензофурану (кордарон) і похідні сполуки хромену (інтеркордин). Індуктори ІФН володіють однією унікальною властивістю – здатністю проявляти інтерференоіндукцію відносно широкого спектру вірусів [17].

Зараз індуктори ІФН як антивірусні препарати у своїй більшості проходять стадію лабораторно-доклінічного вивчення, хоча є обнадійливий результат застосування цих препаратів при грипі та риновірусних інфекціях [7, 8, 17]. Передбачається, що в недалекому майбутньому напрямки клінічного застосування інтерференоіндукторів можуть бути розширені [7].

Імунотимізуювачі – спеціальна група антивірусних засобів, різна за хімічним складом і походженням. Вони об'єднуються загальною властивістю – здатністю змінювати функціональний стан окремих компонентів системи імунітету. Як правило, імунотимізуювачі мають певні точки прикладання, через які й проявляють антивірусний ефект [7, 18]. Імунотимізуювачі умовно поділяються на дві основні групи. Перша – ендogenous імунотимізуювачі, цитокіни: ІФН, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, мієлопептиди, еритропоєтини та ін. Друга група – екзогенні препарати природного походження. Це безпосередньо самі віруси або мікроорганізми чи продукти, отримані на їх основі (зимозан, сальмазан, продігіозан, ендотоксини й інші речовини). До складу цієї групи входить безліч відомих сполук синтетичної природи (синтетичні полінуклеотиди, поверхнево-активні речовини – адаптогени, полікарбонати, полісульфати, фосфорганічні сполуки й ін. [16].

Встановлено, що, незважаючи на існування великої кількості імунотимізуювачів, значна їх частина в ролі «антивірусних агентів» відома лише на рівні лабораторного випробування і тільки незначне число – у клінічній практиці (дибазол, інозиплекс, левамізол, метилурацил, продігіозан, Т-активін, тималін, тимозин, тимоген) [7]. Механізм їх антивірусної дії опосередковується через продукцію ІФН (дибазол, продігіозан), стимуляцію Т-лімфоцитів (дибазол, інозиплекс, левамізол, Т-активін, тималін, тимозин, тимоген), активацію

фагоцитозу (левамизол, метилурацил, пентоксил, пірогенал, продигіозан), стимуляцію синтезу антитіл (метилурацил, пентоксил, пірогенал, продигіозан), стимуляцію продукції лімфокінів (Т-активін, тималін, тимозин, тимоген).

Клінічно ефективне використання комбінації глютаргіну та амізону для екстреної профілактики грипу [19].

Нами проводилось вивчення ефективності дії інгаляційного введення вітчизняного протівірусного засобу – лаферону на клініко-епідеміологічні особливості перебігу та показники специфічного імунітету у хворих на грип та інші ГРВІ. При цьому встановлено, що інгаляційне введення лаферону в дозі 500 000 МО впродовж перших трьох діб хвороби сприяє швидкому зникненню клінічних ознак хвороби та нормалізації показників імунного захисту організму, а також звільненню організму від вірусних антигенів уже в період ранньої реконвалесценції.

Ми спостерігали також позитивний ефект від застосування протекфлазиду в комплексному лікуванні хворих на ГРВІ. Цей засіб володіє вираженими протівірусними та імуномодулювальними властивостями. Прийом його впродовж п'яти діб сприяє суттєвому покращенню імунологічних показників порівняно з хворими, які отримували базисну терапію. Протекфлазид покращує показники клітинного імунітету: абсолютну та відносну кількість лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), нормалізує співвідношення CD4/CD8 [20].

Іншим перспективним напрямком у створенні препаратів майбутнього є прийняття на озброєння принципу поліконденсації. Він дозволяє одержувати практично новий клас антивірусних сполук пролонгованої дії й з низькою активністю побічних реакцій. Це відкриває перспективу зменшення терапевтичної концентрації препарату, збільшення строків його терапевтичної дії *in vivo*. Створення полімеру – однорідного сополімеру ваніламідоянтарної кислоти – приклад реалізації такого підходу. Полімер, як відзначають автори, при застосуванні його проти деяких вірусів грипу, за терапевтичним ефектом перевершує такі відомі антигрипові препарати, як ремантадин й амантадин [8].

Таким чином, антивірусні препарати сучасного дизайну – це препарати пролонгованої дії з низьким рівнем побічних або віддалених реакцій, високою антивірусною дією. Однак є обставини, які призводять до зниження ефективності антивірусних препаратів: утворення варіантів того чи іншого віру-

су, резистентних до дії антивірусних препаратів, формування вірусів-мутантів грипу, резистентних до амантадину та ремантадину; популяція резистентних штамів є неоднорідною (є чутливі і нечутливі клони); має перехресну стійкість до хіміотерапії одного класу речовин, що потребує застосування препаратів з іншим механізмом дії або комбінованого застосування препаратів різних груп.

Пішло в історію ХХ століття, що залишило нам у спадщину непереможений грип. Роки й десятиліття, витрачені на інтенсивні дослідження, спрямовані на підвищення ефективності лікування хворих на грип та інші ГРВІ, залишили після себе безліч антивірусних засобів – десятки, сотні й тисячі препаратів з антивірусною активністю, але, на жаль, ці зусилля не привели до радикального вирішення проблеми респіраторних вірусних захворювань і грипу зокрема. Це реальний факт, що, з одного боку, засмучує нас, але з іншого – стимулює до пошуку нових ідей і варіантів практичного вирішення проблеми.

Література

1. Руденко А.А., Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журн. практ. врача. – 2001. – № 4. – С. 39-41.
2. Возианова Ж.И., Ковалева Н.М. Дифференциальная диагностика респираторных инфекций // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 11-15.
3. Возианова Ж.И., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.
4. Воробьев К.В. Грипп: профилактика и лечение. – СПб: Невский проспект, 2000. – 146 с.
5. Гебеш В.В., Літус В.І., Дудар Д.М. та ін. Арбідол – ефективний препарат етіотропної дії при грипі // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 34-36.
6. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекції) – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
7. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.П. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Вестник РАМН. – 1999. – № 4. – С. 52-56.
8. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. – СПб: Гиппократ, 2002. – 240 с.
9. Карпунин Г.И. Грипп. – СПб: Гиппократ, 2001. – 359 с.
10. Seder R.A., Hill A.V. Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity // Nature. – 2000. – V. 406, N 6797. – P. 793-798.
11. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – Львів: вид-во «Медична газета України», 1996. – 352 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

13. Никитин Е., Кульчицкая О., Федоренко Т., Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний // Ліки України. – 2000. – № 11. – С. 40-41.

14. Никитин Е., Кульчицкая О., Федоренко Т., Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний // Там само – 2001. – № 1. – С. 27-28.

15. Новиков Д.К. Противовирусный иммунитет // Иммунопатология. – 2002. – № 1. – С. 5-15.

16. Носач Л. Сучасний стан антивірусної хіміотерапії // Вісник фармакології та фармацевтики. – 2004. – № 2. – С. 6-10.

17. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – М.: Медицина, 1998. – 185 с.

18. Li Fang Qin-Yuan, Zhu Bao-Zi, Wang Min. Antiviral effects of rh IFN-alfa 1 against seven influenza viruses // Sin. – 1999. – V. 20. – P. 709-714.

19. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Пловецька І.А. Ефективність комбінації амізону та глутаргіну при проведенні екстреної хіміопрофілактики грипу в період загрози виникнення епідемії // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України

(5-6 травня 2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 219-221.

20. Москалюк В.Д., Трефаненко А.Г., Богачик Н.А., Венгловська Я.В. Удосконалення лікування грипу та інших ГРВІ // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 146-147.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

V.D. Moskaliuk, A.M. Sokol

SUMMARY. The authors have analyzed the possibilities of antiviral and immunomodulating therapy in patients with influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI). It has been established that, despite a great variety of remedies, the treatment of influenza and other ARVI is of excessive difficulty of present. Nowadays there is not a single approach to the treatment of these patients. All this requires the improvement of known methods of treatment and the development of new, more effective ones.

© Дрижак В.І., Андрейчин М.А., Угляр Ю.В., 2004
УДК 616.36-006.6-022.7

В.І. Дрижак, М.А. Андрейчин, Ю.В. Угляр

РОЛЬ ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ ВІСТААЛКОГОЛІЗМУ В РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 35 хворих на первинний рак печінки (ПРП) і 8 – з метастатичним ураженням печінки. Підтверджена важлива роль вірусів гепатитів В і С та алкоголізму в розвитку ПРП. Призначення лаферону разом з поліхіміотерапією і/або променевою терапією сприяло продовженню життя пацієнтів.

Результати епідеміологічних досліджень показали, що існує тісний зв'язок між інфікуванням населення вірусами гепатитів В і С та розвитком ПРП. Майже у всіх хворих при такій поєднаній патології виявляється цироз печінки. У різних країнах частота виявлення HBV і HCV при ПРП істотно

відрізняється [1-4]. В останнє десятиліття в Європі та зокрема в Україні відзначено зростання захворювання на ПРП [5].

Метою роботи було дослідити частоту вірогідних етіологічних чинників при ПРП і можливість поліпшити ефективність лікування за допомогою противірусного засобу лаферону.

Матеріали і методи

З обстежених 43 хворих у 35 виявлено ПРП, у 8 – метастатичне ураження печінки. Чоловіків було 28, жінок – 15. Перевага чоловіків (2:1) виявилась значно меншою, ніж в

інших дослідженнях [6-8]. Вік хворих коливався у межах 45-76 років і становив у середньому 63 роки. З 8 хворих на метастатичне ураження печінки у 3 джерелом метастазів був рак молочної залози, ще у 3 – рак шлунка і по одному випадку припало на рак прямої кишки й рак підшлункової залози. Контрольну групу склали 30 донорів віком від 18 до 55 років.

При встановленні діагнозу ПРП враховували етіологічні фактори, клінічні прояви, особливості перебігу хвороби. Етіологічні фактори вивчали на основі анамнестичних даних, пов'язаних з перенесеним або наявним гепатитом, алкоголізмом, професійними шкідливостями тощо.

Лабораторне дослідження включало визначення в сироватці крові вмісту білірубину, білкових фракцій, активності аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ і АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ). Концентрацію α -фетопротейну, що є маркером раку печінки, в крові визначали за допомогою імуноферментного методу, а наявність HBV і HCV – з використанням цього ж методу й полімеразної ланцюгової реакції. Здійснювали також УЗД, рентгенологічне обстеження, лапароскопію. З метою морфологічної верифікації діагнозу були використані методи черезшкірної пункційної та прицільної лапароскопічної біопсії печінки. У 10 випадках проведена ексцизійна біопсія печінки під час лапаротомії.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед макроскопічних форм ПРП найчастіше виявлялась множинна вузлувата – 30 хворих (85,7 %), серед гістологічних форм – гепатоцелюлярна – 29 (82,8 %). У 3 хворих встановлено залозистий рак, у 2 – холангіоцелюлярний рак і в 1 хворого – змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак.

Найчастішими ознаками хвороби були загальна слабкість, втрата маси тіла, постійний біль у правому підребер'ї, гарячка, жовтяниця, асцит. Загальна тривалість клінічних проявів цирозу печінки і розвитку на його фоні раку, від перших ознак хвороби до моменту госпіталізації, коливалась у межах від 6 міс. до 10 років (в середньому 3-4 роки). Значне погіршення загального стану наставало за 8-10 міс. до вступу в стаціонар і було, очевидно, зумовлене розвитком злоякісного процесу. У цей період посилювався біль у правому підребер'ї, з'являлись різка слабкість і схуднення. Появу жовтяниці та асциту хворі відзначали за 3-4 міс. до госпіталізації.

ПРП – багатофакторна хвороба. На частоту її виникнення у хворих, інфікованих HBV і HCV, впливають різні причинні фактори, які, очевидно, не мають самостійного значення, але відіграють роль коканцерогенів [9]. До останніх належать, у першу чергу, вірусний гепатит, цироз печінки та алкоголізм.

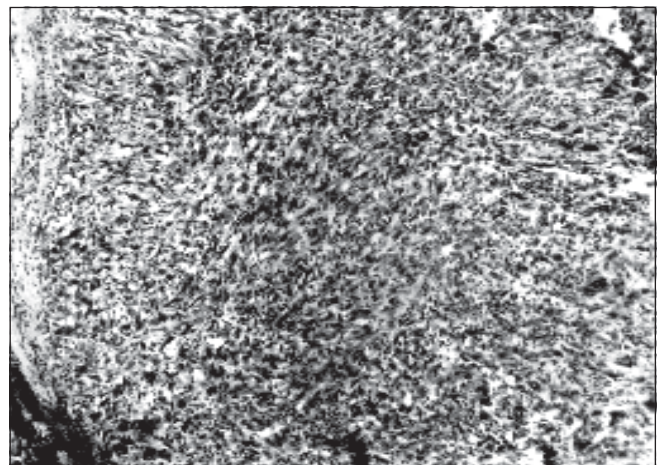
За анамнестичними даними, із 35 хворих на ПРП вірусний гепатит із жовтяницею перенесли 9 (25,7 %), зловживали алкоголем тривалий час (понад 5 років) – 7 (20,0 %), поєднання цих чинників відзначено у 2 (5,7 %) хворих. Таким чином, у половини пацієнтів виявлені істотні етіологічні чинники, що вплинули, вірогідно, на розвиток злоякісного процесу в печінці, причому в 11 (31,4 %) осіб це був вірусний гепатит.

Гістологічні дослідження показали, що трансформація цирозу в рак печінки відбулась у 12 (34,3 %) хворих. Переважно це був мікронодулярний цироз з порушенням часточковості та трабекулярності структури печінки (мал. 1). Великі ділянки печінкової тканини з клітинним поліморфізмом розділяють широкі пасма сполучної тканини з добре вираженою васкуляризацією. Помітним був ядерний поліморфізм: витягнуті, округлі, в деяких гепатоцитах великі ядра, які займали майже дві третини площі клітини з вираженою мітотичною активністю.

Ріст захворюваності на цироз-рак, за нашими даними, можна пов'язати з почастищенням вірусних та алкогольних пошкоджень печінки. В той же час з 8 випадків метастатичного раку печінки лише в одному виявлено поєднаний вплив на печінку алкоголю та вірусів гепатитів В і С.

Аналіз лабораторних показників при ПРП засвідчив (табл. 1), що більш як у половини хворих мали місце анемія різного ступеня тяжкості, збільшена ШОЕ, лейкопенія, причому остання спостерігалась удвічі частіше у хворих, в яких ПРП розвинувся на фоні цирозу.

Рівень загального білірубину підвищився в сироватці крові у 23 (65,7 %) хворих, а за наявності



Мал. 1. Мікронодулярний цироз з порушенням часточковості та трабекулярності структури печінки.

Лабораторні показники крові у хворих на ПРП

Показник	Контроль (донори крові) (n=30)	Цироз-рак (n=12)	ПРП без цирозу (n=23)	% (від усіх хворих)
ШОЕ, >20 мм/год	2	9	18	77,1
Еритроцити, <3,5 Т/л	3	6	13	54,2
Лейкоцити, <4,0 Г/л	4	7	11	51,4
Гемоглобін, <100 г/л	6	7	14	60,0
Білірубін (заг.), >20 мкмоль/л	2	6	17	65,7
Лужна фосфатаза, >2000 нмоль/(схл)	–	9	18	77,1
АсАТ, >0,8 ммоль/(лхгод)	4	8	15	65,7
АлАТ, >0,7 ммоль/(лхгод)	4	8	16	68,5
Альбумін, <4,0 г/л	3	12	17	82,8
Глобуліни, >3,0 г/л	2	10	14	68,5
α -фетопротейн, >120 нг/л	0	12	23	100,0

жовтяниці показники білірубину за рахунок прямого сягали 100-120 мкмоль/л. Як відомо, коло 80 % альбумінів виробляється печінкою. За нашими даними, у 82,8 % хворих на ПРП спостерігалась гіпоальбумінемія і у 68,5 % – гіперглобулінемія. Отримані дані підтверджують результати останніх досліджень [10], згідно з якими у хворих, інфікованих HBV, з рівнем сироваткового альбуміну <4,1 г/л ризик розвитку ПРП протягом 5 років становив 40 % проти 3,2 % випадків – з рівнем альбуміну >4,1 г/л.

Гіперглобулінемія спостерігалась практично у всіх хворих, які перенесли у минулому вірусний гепатит (11 осіб), а також у тих хворих, в яких була виявлена персистенція HBV і HCV в крові. Наведені результати засвідчують наявність запально-дистрофічного процесу в печінці, викликаного тривалою реплікацією вірусу в гепатоцитах, на ґрунті якої міг розвинути ПРП. Цим можна пояснити також підвищення ферментативної активності, про що свідчать високі концентрації в крові лужної фосфатази та амінотрансфераз (табл. 1).

Визначення α -фетопротейну в сироватці крові, як відомо, є важливим діагностичним критерієм ПРП. При гепатоцелюлярному раку він визначається у близько 70 % хворих. У наших дослідженнях α -фетопротейн виявлено у всіх 43 хворих. Але якщо у 8 хворих на метастатичний рак печінки концентрація α -фетопротейну в сироватці крові була порівняно низькою і коливалась у межах 3,8-128 нг/мл (в середньому – 48 нг/л), то у 35 хворих на ПРП вона була у 5 разів вищою і коливалась у межах 120-342 нг/мл (в середньому – 213,5 нг/л).

На сьогодні отримані достатньо переконливі дані про виникнення ПРП переважно у хронічних носіїв HBV і HCV. У наших спостереженнях із 8 хворих на метастатичний рак печінки лише в одного в сироватці крові були виявлені маркери цих вірусів. Це був хворий, який переніс гепатит і тривалий час зловживав алкоголем. З 35 хворих на ПРП інфікованими HBV і/або HCV виявилось 26 (74,3 %), з них у 12 виявлено HBV, у 8 – HCV і у 6 – HBV і HCV. Поєднаний вплив вірусів гепатитів В і С з хронічним вживанням алкоголю встановлено у 14 хворих.

На основі отриманих даних можна стверджувати, що виникнення ПРП з участю HBV і HCV ініціюється поєднанням довготривалим впливом різних факторів (перш за все алкоголю), що викликають пошкодження печінки і розвиток цирозу.

Лікування ПРП є складним завданням. Лише у 10-15 % хворих на час встановлення діагнозу показане радикальне хірургічне втручання. У переважної більшості пацієнтів можливе паліативне консервативне лікування. Виходячи з результатів обстеження хворих, апробовано схему консервативного лікування хворих на ПРП, яка включає хіміопроменевий метод та інтерферонотерапію. Як відомо, методика регіонарної хіміотерапії (хіміо-емболізація, внутрішньоартеріальна інфузія) є провідною в консервативному лікуванні при первинному і метастатичному раку печінки. Однак вона має низку протипоказань: наявність асцити, жовтяниці, масивне (понад 90 %) ураження паренхіми органа.

У 10 хворих застосували системну внутрішньовенну поліхіміотерапію за наступною схемою:

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

доксорубіцин по 30-40 мг/м² у 1-й і 8-й дні, 5-фторурацил по 500 мг/м² у 1-й і 8-й дні, циклофосфамід по 400 мг/м² у тіж дні. Цикли повторювались через 4 тиж.

Паралельно з поліхіміотерапією та променевою терапією проводилась імунотерапія лафероном, що є першим вітчизняним рекомбінантним α -2b(л) інтерфероном. Лаферон вводився по 3 млн МО внутрішньом'язово через день протягом одного місяця. Повторні цикли проводили через 2 міс. З виявлених негативних побічних ефектів слід вказати гіпертермічну реакцію, яка спостерігалась у 6 з 22 хворих, яким проводилась лаферонотерапія.

Як відомо, хіміотерапія в комбінації з променевим лікуванням може здійснюватись у різних варіантах: 1) одночасне призначення хіміо- і променевої терапії; 2) променева терапія з наступною хіміотерапією; 3) хіміотерапія з наступним опроміненням печінки. Позитивний момент пер-

шого варіанту лікування полягає в тому, що при ньому досягається максимальне «знищення» ракових клітин у первинному вогнищі та за його межами. Однак при цьому збільшуються токсичний вплив на кістковий мозок і частота ускладнень. На наш погляд, доцільніше застосування другої методики, оскільки руйнування пухлини печінки за допомогою променевої терапії відбувається вже на першому етапі лікування. Після 6-10 сеансів опромінення у більшості хворих зникає больовий синдром.

Променеву терапію і лаферон разом отримали 12 хворих (у т.ч. 5 у комбінації з поліхіміотерапією), на дистанційній гамматерапевтичній установці «РОКУС» (табл. 2). Опромінення печінки здійснювали з одного поля в режимі дрібного фракціонування дози по 2 Гр, сумарна вогнищева доза становила 55-60 Гр.

Середня тривалість життя після проведеного хіміопроменевого лікування та лафероноте-

Таблиця 2

Результати застосування різного лікування хворих на ПРП

Метод лікування	Кількість хворих	Середня тривалість життя від початку апробованого лікування, міс.
Поліхіміотерапія+лаферонотерапія	10	19,5±6,2
Променева терапія+лаферонотерапія	7	20,7±4,7
Променева терапія+поліхіміотерапія + лаферонотерапія	5	21,3±5,1
Симптоматична терапія	13	14,2±4,3
Поліхіміотерапія	12	14,3±3,8
Променева терапія	9	16,1±4,5
Променева терапія+поліхіміотерапія	7	17,6±3,2

рапії в поєднанні виявилась на 5-7 міс. більшою порівняно із симптоматичним лікуванням.

Гіршими були також результати специфічного лікування 28 хворих на ПРП, які в минулі роки перебували в клініці та отримували лише поліхіміотерапію (12), променеву терапію (9) або ці засоби в поєднанні (7); однак різниця статистично недостовірна ($P>0,05$).

Узагальнюючи результати досліджень, можна констатувати, що гепатоканцерогенез за участю HBV і HCV, очевидно, ініціюється поєднаним впливом низки факторів (перш за все алкоголю), що викликають пошкодження паренхіми печінки. Основним етіологічним чинником у розвитку ПРП все ж таки залишається багаторічна персистенція вірусів гепатитів В і С у гепатоцитах,

яка з плином часу призводить до їх злоякісної трансформації. Впровадження у комплексне консервативне лікування хворих на ПРП лаферону дозволило покращити безпосередні та віддалені результати, що, вірогідно, пов'язане з протівірусною, антипроліферативною та імунотропною дією α -інтерферонів.

Висновки

1. У 2/3 хворих на ПРП виявлено інфікування вірусами гепатитів В і/або С, кожний третій страждав алкоголізмом.

2. Призначення лаферону разом з поліхіміотерапією і/або променевою терапією сприяло продовженню життя пацієнтів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Дурнов Л.А. Опухоли печени детей. – М.: Медицина, 1980. – 175 с.
2. Bruix J., Barrera I.M., Calvet X. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrosis // Lancet. – 1989. – V. 333. – P. 1004-1006.
3. Colombo M., Kuo G., Choo Q.L. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma // Ibid. – 1989. – V. 333. – P. 1006-1008.
4. Dazz M.C., Menesses L.V., Girard P.M. et al. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma // Ibid. – 1990. – V. 336. – P. 1216.
5. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирус гепатита С // Онкология. – 2001. – № 2. – С. 207-210.
6. Попова И.В., Джаналиев Б.Р. Морфологический анализ цирроза и первичного рака печени // Архив патологии. – 1990. – Вып. 3. – С. 43-48.
7. Мелато М., Перуццо Р., Лаурино Л. и др. Рак печени (анализ секционных данных) // Клини. медицина. – 1989. – № 11. – С. 47-49.
8. Черных С.Н., Зелигман В.С., Радугина Г.С. и др. О трудностях диагностики рака печени // Там же. – 1989. – № 10. – С. 81-84.

9. Parerlini P., Poussin K., Ken M. et al. Selective accumulation of the X-transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1995. – V. 21. – P. 313-321.

10. Bonis P.A., Tong J.M., Blatt L.M. et al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – V. 94. – P. 1605-1612.

RкLEкFHEPATITIS BANKC VIRUSES ANK ALCKHкLISM IN KEVELкPMENT ANK CLINICAL CкURSEкF PRIMARY LIVER CANCER

V.I. Dryzhak, M.A. Andreychyn, Yu.V. Uhliar

SUMMARY. 35 patients with primary liver cancer (PLC) and 8 patients with metastatic damage of liver were investigated. It was proved an important role of hepatitis B and C viruses and alcoholism in the development of PLC. Prescribing of laferon combined with polychemotherapy and/or radiation therapy promoted the prolongation of life duration of the patients.

© Колектив авторів, 2004
УДК 616.36-002-022.6(477.53)(043.2)

Г.М. Дубинська, В.Ф. Шаповал, Т.В. Кузь, Н.О. Полтавець, Н.В. Грінченко **РОЗПОВСЮДЖЕННЯМАРКЕРІВ ГЕПАТИТІВВІСЕРЕД** **ДОНОРІВПОЛТАВСЬКОЇОБЛАСТІ***

Українська медична стоматологічна академія,
Обласна санітарно-епідеміологічна станція, м. Полтава

Проведене поглиблене обстеження донорів, з'ясована частота HBV- і HCV-інфекцій серед донорів молодого віку станом на 2004 р. Уточнені можливі шляхи інфікування та встановлена частота виявлення клінічних ознак.

Проблема вірусних гепатитів (ВГ), як і раніше, залишається актуальною. Медична і соціальна значущість цієї проблеми зумовлена їх широким розповсюдженням, високим рівнем захворюваності, множинністю шляхів реалізації парентерального шляху передачі збудника, переважанням стертих і безсимптомних форм, а також несприятливими наслідками хвороби [1].

Відомо, що інтенсивність поширення епідемічного процесу початково визначається кількістю активних джерел збудника серед населення, тому напруженість його при вірусних гепатитах перебуває в прямому зв'язку з числом носіїв маркерів цих інфекцій. Реальну поширеність інфікованості населення відображає частота виявлення маркерів парентеральних ВГ серед донорів. Донори на сьогодні залишаються також найбільш небезпечними з епідеміологічної точки зору як можливі приховані джерела цих інфекцій [2]. Між тим, дані літератури щодо частоти виявлення маркерів гепатитів В (ГВ) і С (ГС) наведені стосовно окремих регіонів і коливаються в межах від 14,5 до 54,8 % для ГВ і від 1,3 до 8,9 % для

* Висловлюємо щирю подяку представництву компанії «Шерінг-Плау Централ Іст АГ» в Україні за фінансову підтримку маркерного обстеження на гепатити В і С.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГС [2, 3]. Такі коливання зумовлені кількома факторами: помилками, які допускаються при проведенні лабораторних досліджень; недостатньо високими показниками чутливості та специфічності скринінгових тест-систем; наявністю у донорів ранньої стадії захворювання; низьким вмістом вірусу тощо [4].

Реальна поширеність HBV- і HCV-інфекцій у Полтавському регіоні залишається не уточненою. Між тим, останніми роками в області збільшується кількість хворих на хронічні гепатити та цироз печінки.

Мета дослідження – з'ясувати реальну поширеність HBV- і HCV-інфекцій у Полтавській області та уточнити можливі шляхи інфікування.

Матеріали і методи

Для реалізації поставленої мети ми проаналізували частоту інфікування донорів HBV і HCV у 2001-2003 рр. методом ретроспективного аналізу статистичних даних і в 2004 р. провели поглиблене клініко-епідеміологічне та лабораторне обстеження 100 донорів станції переливання крові віком від 18 до 29 років (жінок – 56, чоловіків – 44), яке включало ретельний збір епідеміологічного анамнезу (згідно з розробленою анкетой), загальноклінічний огляд і проведення спеціальних лабораторних досліджень, а саме: загального аналізу крові, біохімічного аналізу сироватки з визначенням активності АлАТ, АсАТ, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, вмісту білірубину, загального білка і його фракцій (біохімічний аналізатор «Супер-Z-818», Японія). Проводили УЗ-дослідження печінки і селезінки відносно еталонного середовища. Маркери ВГ (HBsAg та anti-HCV) для скринінгового дослідження визначали методом ІФА за допомогою тест-систем «DIA-HBV» і «DIA-HCV» (АТЗТ НОК «Діапроф-Мед»). Розшифровку серологічних маркерів ГВ (HBsAg, AbHBs, AbHBc IgM, HBeAg, AbHBe) та ГС (анти-HCV (сумарні), анти-HCV

IgM, анти-HCV core та анти-HCV NS-3, NS-4, NS-5) здійснювали методом ІФА підтверджуючими тест-системами (НВО «Диагностические системы», Росія).

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що, за даними ретроспективного аналізу, у 2001-2003 рр. рівень інфікування донорів у регіоні утримувався в межах 1,2-1,4 % для ГВ, та 2,1-2,2 % для ГС (табл. 1).

Протягом 2004 р. при скринінговому дослідженні донорської крові позитивний HBsAg був виявлений у 38 осіб, що значно перевищило показники попередніх років. При повторному обстеженні донорської крові на розширений спектр серологічних маркерів ГВ підтверджуючими тест-системами позитивні результати визначалися у 26 осіб (табл. 2).

Особливої уваги заслуговує той факт, що у 6 (23 %) донорів, обстежених у динаміці, HBsAg повторно не виявлявся, але були позитивними інші маркери HBV-інфекції (AbHBc IgM, HBeAg, AbHBe).

В обстежених донорів крім HBsAg найчастіше позитивними виявлялися AbHBc IgM, що свідчить не лише про інфікування, а й про активність інфекційного процесу. З такою ж частотою позитивними визначалися AbHBe. З числа осіб, в яких були виявлені AbHBe, у 50 % спектр серологічних маркерів також свідчив про активність інфекційного процесу.

Таким чином, загалом HBV-інфекція на різних стадіях була діагностована у 26 донорів. Донори, в яких HBsAg виявлений одноразово в скринінгу (12 осіб) та які не мали інших клініко-лабораторних ознак гепатиту, спостерігаються в динаміці.

Таблиця 1

Частота виявлення серологічних маркерів гепатитів В і С серед донорів Полтавської області

Маркер	2001 р.			2002 р.			2003 р.		
	Всього обстежено	З них серо-позитивні	%	Всього обстежено	З них серо-позитивні	%	Всього обстежено	З них серо-позитивні	%
HBsAg	27272	379	1,4	26476	334	1,3	28313	354	1,2
Анти-HCV	27272	588	2,1	26476	517	1,9	28313	618	2,2

Таблиця 2

Частота виявлення серологічних маркерів HBV- інфекції у HBsAg позитивних донорів

Контингент		Виявлено позитивних	HBsAg	AbHBc IgM	HBeAg	AbHBe
Донори	абс. число	26	20	12	4	12
	%	100,0	76,9	46,2	15,4	46,2

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серологічні маркери HCV-інфекції в скринінгу виявлені у 12 зі 100 (12 %) обстежених донорів. При поглибленому аналізі клініко-лабораторних показників діагноз ГС був встановлений у 10 (10 %), а у 2 донорів діагностована паст-інфекція.

За даними епідеміологічного анамнезу, інфіковані HBV і HCV донори найчастіше вказували на часті стоматологічні маніпуляції (87,5 %), на другому місці були хірургічні втручання (50,0 %), татування відзначали 18,7 %, вказівки на проведення ФГДС в анамнезі і випадкові статеві стосунки мали місце у 12,5 %, обслуговування в косметичних салонах – у 6,2 % жінок.

Проведений аналіз обставин зараження показав, що в жодному випадку серед інфікованих не спостерігалось ін'єкційне введення наркотичних речовин. Молодий вік донорів не виключав можливості вищого відсотку реалізації статевого шляху зараження, але випадкові статеві стосунки більшість обстежених заперечувала.

Поглиблене загальноклінічне та лабораторне обстеження донорів, інфікованих HBV і HCV, показало, що половина з них (50 %) не мали ознак ураження печінки та позапечінкових проявів хвороби. Найчастішими симптомами в інфікованих були: жовтяниця (субіктеричність склер – 31 %, жовтизна шкіри – 12 %, гіпербілірубінемія – 31 %), прояви астено-вегетативного синдрому – 12 %, гіперферментемія – 12 %, диспепсичні явища – 6 %. Аналогічні прояви реєструвались і в неінфікованих осіб. Як з'ясувалось при їх поглибленому обстеженні, ці синдроми були обумовлені патологією жовчовивідних шляхів. На відміну від інфікованих HBV і HCV у неінфікованих донорів переважали ознаки диспепсичного синдрому (20 %), а жовтяниця і гіпербілірубінемія реєструвались достовірно рідше (4 і 8 % відповідно).

Цікаво, що в процесі обстеження визначилась група донорів, які мали негативні серологічні маркери HBV- і HCV-інфекцій, але при загальноклінічному та лабораторному дослідженні у них були виявлені ознаки хронічного гепатиту, що потребувало подальшого обстеження для виявлення інфікування іншими гепатотропними вірусами.

Висновки

1. У Полтавській області зростає кількість інфікованих HBV і HCV. За попередніми даними, інфікованість донорів у регіоні для HBV становить – 26 %, для HCV – 10 %.

2. Використання HBsAg та анти-HCV як визначальних маркерів HBV- і HCV-інфекцій є вкрай недостатнім і не відображає реальної поширеності цих інфекцій.

3. Для скринінгу донорів доцільно використовувати розширений спектр серологічних маркерів HBV- і HCV-інфекцій.

Література

1. Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ, 2001. – С. 21-24.
2. Мороз Л.В. Хронічні вірусні гепатити В та С. Поширеність, клініко-морфологічні паралелі: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2002. – 38 с.
3. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 3. – С. 26-31.
4. Потьомкіна Г.О. Поширеність гепатитів В та С серед донорів // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ, 2001. – С. 56-58.

SPREADING OF HEPATITIS B AND C MARKERS AMONG DONORS IN POLTAVA REGION

H.M. Dubynska, V.F. Shapoval, T.V. Kuz, N.O. Poltavets, N.V. Hrinchenko

SUMMARY. The profound investigation of donors has been held, frequency of HBV- and HCV-infections among young-age donors for 2004 has been ascertained. Possible ways of infecting have been specified and frequency of revealing of the clinical symptoms has been established.

© Бондаренко А.М., 2004
УДК 616.36-002+612-015.13:616.89-008.441.13

А.М. Бондаренко

АКТИВНІСТЬ СИСТЕМ АНТИПРОТЕАЗУ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ НАРКОТИКИ

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

Наведено дані про динаміку рівня провідних сироваткових інгібіторів протеїназ – α 1-інгібітора протеїназ (α 1-ІП) та α 2-макроглобуліну (α 2-МГ) в крові хворих на парентеральні вірусні моно- та мікст-гепатити (ВГ), які вживають наркотики. Показано, що рівень α 1-ІП має зворотну залежність від ступеня тяжкості перебігу ВГ у наркоспоживачів, а абстиненція зменшує резерв системи інгібіторів протеїназ та може привести до її декомпенсації.

Ферменти відіграють величезну роль у функціонуванні біологічних систем, визначаючи по суті їх життєдіяльність. У тканинах макроорганізму широко представлені ферменти з протеолітичною активністю. Вони виконують провідну роль у регуляції гомеокінезу та визначають активність багатьох систем організму [1, 2]. Особливу роль протеоліз відіграє в процесі запалення, що ініціює універсальний неспецифічний каскадний механізм активації протеолітичних ферментів як локально, так і на системному рівні. Однак надмірна активація протеїназ може привести до ушкодження цієї системи макроорганізму. Еволюція створила механізм регуляції протеолізу у вигляді інгібіторів протеолізу (ІП), який представлений навіть у мікроорганізмів [2]. Тому можна говорити про дві взаємозалежні системи регуляції – систему протеолізу і антипротеазного захисту. ІП умовно можна розділити на тканинні та сироваткові [1]. Основними ІП сироватки є глікопротеїни α 1-ІП і α 2-МГ, які складають 75-80 % α -глобулінової фракції сироватки крові. Синтезуються вони переважно в гепатоцитах і в значно меншому ступені в моноцитах [2]. α 1-ІП на 90 % визначає антитрипсинову активність сироватки крові людини і є найбільш могутнім ІП.

Активність систем протеолізу й антипротеаз і їх роль у патогенезі вірусних гепатитів (ВГ) сьогодні вивчені ще недостатньо повно [1, 3]. Багато дослідників визнають безперечну роль у патогенезі ВГ активації протеолізу та його провідну роль

у процесі лізису гепатоцитів [4-6]. Загальноприйнятим є і використання в терапії ВГ препаратів ІП, таких як контрикал, трасилол, гордокс. Однак питання про дози, режими застосування та ефективність ІП у терапії ВГ залишається і сьогодні досить спірним.

Зараз більшість дослідників в основному вивчають імунологічні ланки патогенезу ВГ, а в питаннях лікування основною стала противірусна терапія [5-8]. Вивчення біохімічних змін у патогенезі і розробка питань патогенетичної терапії ВГ у даний час відійшли на другий план. Додатковим фактором, що поглиблює патогенез ВГ, стало вживання більшістю хворих на парентеральні ВГ (більш ніж 60-70 %) наркотиків. В основному це кустарно виготовлені сурогати опію, що містять крім основних алкалоїдів більше 120 хімічних домішок, багато з яких є токсичними [9]. Тому загальновизнаним вважається факт погіршення патогенезу ВГ за рахунок токсичного впливу наркотиків на гепатоцити. Механізм реалізації токсичної дії сурогатів опію на клітини саме біохімічний і реалізується за рахунок різкого додаткового навантаження ксенобіотиками на ферментні системи детоксикації гепатоцитів [9]. Перевантаження цих систем приводить до зниження синтетичної функції клітини, різкої активації протеолізу і лізису гепатоцитів.

Робіт, присвячених вивченню стану системи антипротеазного захисту у хворих на парентеральні ВГ, що вживають наркотики, на сьогодні немає. Тому метою даного дослідження було вивчення рівня основних сироваткових ІП у цієї категорії хворих.

Матеріали і методи

Обстежено 147 осіб, з яких 117 хворі на парентеральні ВГ. З них 85 пацієнтів, що вживали наркотики (основна група), 32 хворих, що не вживали наркотиків (контрольна група), і 30 клінічно здорових донорів (додаткова контрольна

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

група). В основній групі у 24 хворих ВГ перебігав тяжко, у 40 – у середньотяжкій формі і у 21 – у легкій. 4 хворих з основної групи померло (4,7 %). У 30,6 % пацієнтів зареєстровані гострі ВГ (з урахуванням суперінфекції) і у 69,4 % – хронічні. У 74,1 % хворих, що вживали наркотики, ВГ перебігали у вигляді мікст-гепатитів (В+С, В+D і В+С+D) і у 25,9 % у вигляді моногепатитів В та С. В цій групі було 82 чоловіки і 3 жінки. Вік хворих – від 15 до 42 років. Більше 90 % пацієнтів вживали сурогати опію. У 15 хворих перебіг ВГ супроводжувався абстинентним синдромом у гострому періоді.

Основна і контрольна групи були репрезентативні за основними параметрами.

Рівень α 1-ІП і α 2-МГ визначали в сироватці крові за мікрометодом С.В. Русакова, А.В. Кубышкина [10], що є модифікацією методик, розроблених К.Н. Веремеєнко [1]. Для мікрометоду визначення ІП [10] був використаний автоматичний імуноферментний аналізатор (HUMAN, Німеччина) з комп'ютерним інтерфейсом. Дослідження проведені на світлофільтрі з довжиною хвилі 405 нм з використанням референтного світлофільтру (630 нм). Матеріал для аналізу (сироватку крові хворих) відбирали в ранковий час і протягом 1 год. після забору заморожували при температурі мінус 27 °С. Термін збереження зразків не перевищував 2 міс. Проведено динамічне дослідження – у гострому періоді захворювання, у ранній реконвалесценції та перед випискою хворих із стаціонару. Для обробки і статистичного аналізу даних використані методи варіаційної статистики і програмні пакети Excel і Statgrafics for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення

Для аналізу отриманих даних пацієнти усередині груп були розподілені на підгрупи з урахуванням ступеня тяжкості ВГ, етіології (мікст- і моногепатити). Окремо була виділена підгрупа наркозалежних пацієнтів із ВГ з абстинентним синдромом. Виявилося, що у всіх хворих з абстиненцією перебіг ВГ був тяжким.

У гострому періоді ВГ (табл. 1) у пацієнтів цієї підгрупи рівень α 1-ІП вірогідно підвищувався, але не був досить високим, а рівень α 2-МГ навіть був трохи нижче показників у здорових осіб. Однак, вже в період ранньої реконвалесценції рівень α 1-ІП значно підвищувався, перевищуючи показники гострого періоду в цій підгрупі, і майже в 2 рази перевищував рівень у донорів. У періоді реконвалесценції рівень α 1-ІП суттєво знижувався порівняно з попереднім періодом ВГ, але залишався суттєво вище показників у здорових осіб. Необхідно відзначити, що в гострому періоді ВГ у хворих з абстиненцією рівень α 1-ІП практично не підвищувався і був вірогідно нижче рівня інгібітору у хворих основної групи в гострому періоді ВГ. Крім цього, у хворих основної групи в гострому періоді хвороби з украй важким перебігом ВГ і у померлих відзначені низькі рівні як α 1-ІП, так і α 2-МГ.

Іншою була картина у пацієнтів з ВГ, що не вживали наркотиків (контрольна група). Так, у

Таблиця 1

Показники активності системи антипротеазного захисту в пацієнтів з тяжким перебігом парентеральних ВГ ($M \pm m$)

Група хворих	Показники та періоди хвороби	
	α 1-ІП, мкмоль/л	α 2-МГ, мкмоль/л
	гострий період	
Пацієнти з ВГ, які вживали наркотики	57,29 $\pm$ 8,35 $\sqrt{, **, **}$	2,04 $\pm$ 0,25 $^{*, **}$
Пацієнти з ВГ, які вживали наркотики, з абстинентним синдромом	41,78 $\pm$ 7,99 $^{*, **}$	2,14 $\pm$ 0,22 $^{*, ***}$
Пацієнти з ВГ, які вживали наркотики	період ранньої реконвалесценції	
	80,37 $\pm$ 8,22 $\sqrt{, **, ***}$	1,43 $\pm$ 0,32 $\sqrt{, **, **, **, ****}$
	реконвалесценція	
	68,83 $\pm$ 7,88 $\sqrt{, ***}$	2,10 $\pm$ 0,43 ****
Пацієнти з ВГ, які не вживали наркотики (контрольна група)	гострий період	
	109,32 $\pm$ 14,70 $\sqrt{, **, ****}$	1,96 $\pm$ 0,34
	реконвалесценція	
	79,94 $\pm$ 11,26 $\sqrt{, ****}$	1,79 $\pm$ 0,43
Клінічно здорові особи (донори)	41,28 $\pm$ 5,74	2,24 $\pm$ 0,49

Примітки (тут і далі): $\sqrt{}$ – вірогідність розходження між рівнем α 1-ІП і α 2-МГ у донорів і хворих на ВГ ($P < 0,05$); $^{*, **, ***, ****}$ – між порівнюваними показниками в колонці ($P < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гострому періоді ВГ рівень α 1-ІП у сироватці крові цих пацієнтів був значно вище, ніж у здорових осіб і пацієнтів основної групи. У періоді реконвалесценції вірогідних відмінностей у рівні α 1-ІП між групами не відзначено.

Аналіз рівня α 2-МГ показав, що в гострому періоді ВГ і періоді реконвалесценції він вірогідно не відрізнявся як усередині груп, так і між основною і контрольною групами. Однак у пацієнтів основної групи в періоді ранньої реконвалесценції відзначене вірогідне зниження рівня α 2-МГ порівняно з таким у донорів і хворих на ВГ основної та контрольної груп в гострому періоді хвороби. У періоді реконвалесценції у хворих на ВГ, що вживали наркотики, рівень α 2-МГ відновлювався і вже не відрізнявся від показників у здорових осіб.

Дані рівня основних сироваткових антипротеаз у хворих з тяжким перебігом мікст- і моногепатитів представлені в таблиці 2.

З наведених даних видно, що при мікст-гепатитах з тяжким перебігом у хворих основної групи в гострому періоді рівень α 1-ІП підвищений і вірогідно підвищується в періоді реконвалесценції, перевищуючи показники у донорів майже в 2 рази. У хворих контрольної групи має місце протилежна картина. Так, рівень α 1-ІП в гострому періоді у них перевищує рівень у донорів майже в 3 рази і майже в 2 рази показники основної групи. У період реконвалесценції відзначається значне

зниження рівня α 1-ІП у контрольній групі порівняно з гострим періодом, але залишається вірогідно вище показників у здорових осіб. Рівень α 1-ІП у гострому періоді при моно-гепатитах у контрольній групі був вірогідно нижче такого при мікст-гепатитах. У періоді реконвалесценції в цій групі хворих вірогідної різниці між рівнем α 1-ІП при мікст- і моно-гепатитах з тяжким перебігом ВГ не виявлено. У пацієнтів основної групи з тяжким перебігом ВГ у стадії реконвалесценції при мікст-гепатитах рівень α 1-ІП був вірогідно вище, ніж при моно-гепатитах.

Аналіз рівня α 2-МГ показав, що в гострому періоді моно-гепатитів в основній і контрольній групах рівень інгібітору був вірогідно нижче показників при мікст-гепатитах і у донорів. Однак тільки у хворих контрольної групи рівень α 2-МГ відновлювався до нормальних величин, а у хворих основної групи він залишався зниженим.

Аналіз показав, що розходження в рівні ІП усередині груп при мікст- і моно-гепатитах при середньотяжкому та легкому перебігу ВГ як в основній, так і в контрольній групах були невірогідними (табл. 3). Тому подальша статистична обробка даних у групах була проведена тільки з урахуванням тяжкості перебігу ВГ. Необхідно відзначити, що рівень α 1-ІП у різні періоди ВГ в групах хворих був вірогідно вище, ніж у здорових осіб. У хворих на ВГ, що вживали наркотики, і у

Таблиця 2

Показники активності системи антипротеазного захисту в пацієнтів з тяжким перебігом мікст- і моногепатитів ($M \pm m$)

ВГ і їх періоди	Показники	
	α 1-ІП, мкмоль/л	α 2-МГ, мкмоль/л
Мікст-гепатити у хворих, які вживали наркотики гострий період період ранньої реконвалесценції реконвалесценція	64,25 $\pm$ 5,24 $\sqrt{, *}$ 67,62 $\pm$ 12,32 $\sqrt{, ***}$ 78,28 $\pm$ 8,25 $\sqrt{, *, ***, *****}$	1,89 $\pm$ 0,29 *** 1,73 $\pm$ 0,39 1,78 $\pm$ 0,34
Мікст-гепатити (контрольна група) гострий період реконвалесценція	116,6 $\pm$ 8,51 $\sqrt{, *, **, ***, *****}$ 61,73 $\pm$ 10,31 $\sqrt{, **}$	1,94 $\pm$ 0,35 **** 1,96 $\pm$ 0,25
Моно-гепатити у хворих, які вживали наркотики гострий період реконвалесценція	66,18 $\pm$ 8,97 $\sqrt{}$ 55,14 $\pm$ 7,04 $\sqrt{, *****}$	1,56 $\pm$ 0,39 $\sqrt{, ***, *****}$ 1,47 $\pm$ 0,42 $\sqrt{, *}$
Моно-гепатити (контрольна група) гострий період реконвалесценція	74,23 $\pm$ 11,25 $\sqrt{, ****}$ 67,24 $\pm$ 8,17 $\sqrt{}$	1,47 $\pm$ 0,34 $\sqrt{, **}$ 1,94 $\pm$ 0,36 $^{*, **}$
Клінічно здорові особи (донори)	41,28 $\pm$ 5,74	2,24 $\pm$ 0,49

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Показники активності системи антипротеазного захисту у пацієнтів із середньотяжким і легким перебігом ВГ ($M \pm m$)

Критерій	Показники	
	$\alpha 1$ -ІП, мкмоль/л	$\alpha 2$ -МГ, мкмоль/л
Середньотяжкий перебіг ВГ у хворих, які вживали наркотики гострий період період ранньої реконвалесценції реконвалесценція	$60,24 \pm 8,85 \sqrt{}$ $54,29 \pm 7,97 \sqrt{, *}$ $79,32 \pm 15,01 \sqrt{, *}$	$1,79 \pm 0,32$ $1,83 \pm 0,38$ $2,02 \pm 0,68$
Середньотяжкий перебіг ВГ у хворих, які не вживали наркотики (контрольна група) гострий період реконвалесценція	$79,94 \pm 11,26 \sqrt{}$ $71,73 \pm 17,31 \sqrt{}$	$1,94 \pm 0,18$ $1,79 \pm 0,43$
Легкий перебіг ВГ у хворих, які вживали наркотики гострий період реконвалесценція	$61,34 \pm 8,47 \sqrt{}$ $66,01 \pm 7,29 \sqrt{}$	$1,92 \pm 0,15$ $1,82 \pm 0,07$
Легкий перебіг ВГ у хворих, які не вживали наркотики (контрольна група) гострий період реконвалесценція	$61,19 \pm 6,58 \sqrt{}$ $66,65 \pm 5,24 \sqrt{}$	$1,95 \pm 0,21$ $2,15 \pm 0,16$
Клінічно здорові особи (донори)	$41,28 \pm 5,74$	$2,24 \pm 0,49$

контрольній групі рівень $\alpha 2$ -МГ як у гострому періоді, так і періоді реконвалесценції вірогідно не відрізнявся від показників у донорів.

Динаміка показників рівня $\alpha 1$ -ІП відзначена тільки в основній групі зі середньотяжким перебігом ВГ. Так, у періоді реконвалесценції спостерігалось достовірне підвищення рівня інгібітору порівняно з періодом ранньої реконвалесценції.

Необхідно відзначити, що динаміка рівня $\alpha 1$ -ІП у хворих контрольної групи при середньотяжкому перебігу була як у хворих цієї групи з тяжким перебігом ВГ. Однак показники рівня $\alpha 1$ -ІП у хворих контрольної групи з тяжким перебігом ВГ були вірогідно вище, ніж у пацієнтів із середньотяжким і легким перебігом хвороби у цій же групі.

Комплексний аналіз даних показав, що при ВГ має місце активація системи антипротеазного захисту, що не суперечить даним літератури [1, 2], тому що інгібітори протеїназ можна віднести до гострофазних білків запалення, рівень яких завжди підвищується при вірусних інфекціях у тканинах макроорганізму [2]. Зміна рівня $\alpha 2$ -МГ у групах була незначною. Деяке зниження рівня $\alpha 2$ -МГ, можливо пов'язане з тим, що він є другорядним у системі антипротеаз, а пріоритетним є синтез основного інгібітору – $\alpha 1$ -ІП [2]. Найбільш значимою була зміна

рівня $\alpha 1$ -ІП. Істотні його зміни відзначені у хворих з тяжким перебігом ВГ. Причому динаміка рівня $\alpha 1$ -ІП у хворих основної і контрольної груп при тяжкому перебігу ВГ кардинально відрізнялась. Невисокий рівень $\alpha 1$ -ІП при украй тяжкому і фульмінантному перебігу ВГ можна пояснити масивністю некрозів гепатоцитів у наркоспоживачів з ВГ. Місце синтезу $\alpha 1$ -ІП – печінка, а при масивному ураженні органа природно страждає його синтетична функція. Кожна система має свій резерв і межу компенсаторних можливостей. Системи протеолізу і антипротеазного захисту в нормі знаходяться в стані рівноваги й по своїй суті складають єдину систему, що є одною з ведучих ланок регуляції гомеокінезу. Однак при надмірній активації протеолізу вичерпується спочатку основний, а потім і резервний запас інгібіторів. Резерв можна поновити тільки синтезом інгібіторів, але в зазначеному випадку це неможливо через масивність ушкодження гепатоцитів, особливо на тлі додаткового токсичного ушкодження їх компонентами сурогатів опію, а також збільшення метаболічного навантаження на гепатоцити при зриві адаптаційних реакцій у випадку розвитку абстиненції [9, 11]. Наявність абстиненції приводила до клініко-біохімічного погіршення перебігу ВГ. У таких пацієнтів відзначені

невисокі і найнижчі показники рівня $\alpha 1$ -ІП, що свідчить про декомпенсацію в регуляції гомеокінезу та активності адаптивних систем. Розвиток абстиненції приводить до додаткового навантаження на систему адаптації, що також функціонує на межі компенсаторних можливостей [11]. Це може привести до декомпенсації регуляції гомеокінезу, що виявляється різкою активацією протеолізу і декомпенсацією антипротеазної системи. Ці дані підтверджуються клінічним матеріалом. Абстиненція не тільки погіршувала перебіг ВГ, але і привела до смерті.

У контрольній групі в гострому періоді ВГ з тяжким перебігом рівень $\alpha 1$ -ІП був досить високим, що свідчить про великі резервні можливості системи антипротеаз у хворих, які не вживають наркотики.

Вищенаведене пояснює динаміку рівня ІП при ВГ у стадії ранньої реконвалесценції і реконвалесценції. Дійсно, клінічне поліпшення пов'язане зі зниженням рівня лізису гепатоцитів і відновленням детоксикаційної та синтетичної функцій печінки. Отже, знижується активність протеолізу і відновлюється синтез інгібіторів протеїназ у печінці, поповнюючи резерв системи антипротеазного захисту. У періоді ранньої реконвалесценції і власне реконвалесценції при тяжкому перебігу ВГ в основній групі відзначається значний ріст рівня $\alpha 1$ -ІП у крові, що пов'язано з необхідністю компенсувати високу активність протеїназ. У хворих контрольної групи в періоді реконвалесценції підвищений рівень $\alpha 1$ -ІП, навпаки, знижувався. У даному випадку це також закономірно і відповідає динаміці рівня $\alpha 1$ -ІП при будь-якому запальному процесі [2].

Висновки

1. При ВГ у наркоспоживачів має місце активація системи антипротеаз.
2. У гострому періоді тяжкого ВГ у хворих, що вживають наркотики, активність антипротеазної системи незначна і підвищується в періоді реконвалесценції. У хворих контрольної групи динаміка рівня $\alpha 1$ -ІП має зворотну залежність.
3. Рівень $\alpha 1$ -ІП має зворотну залежність зі ступенем тяжкості перебігу ВГ у хворих, що вживають наркотики.
4. Абстиненція знижує резерв системи інгібіторів протеолізу і може привести до її декомпенсації.
5. Рівень сироваткового $\alpha 2$ -МГ при ВГ не має істотної динаміки.

Література

1. Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев: Здоров'я, 1988. – 200 с.
2. Веремеєнко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы, новые области применения в клинике // Врачеб. дело. – 1994. – № 1. – С. 8-13.
3. Калагина Л.С. Динамика трипсина в крови у детей при вирусном гепатите А // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Матер. науч.-практ. конф. – Харьков, 2003. – С. 95-97.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 424 с.
5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – Изд. 2-е. – СПб: Теза, 1998. – 332 с.
6. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system. – 8th ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publication, 1993. – 749 p.
7. Жмуровская Л.С. Клинико-лабораторные и иммунологические особенности острых гепатитов В, С и манифестной формы микст-гепатита В+С у инъекционных наркопотребителей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 25 с.
8. Самонина С.В. Клинические особенности и эффективность иммуномодулирующей терапии вирусного гепатита С у подростков, употребляющих наркотические вещества: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
9. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. – М.: Триада-Х, 2000. – 206 с.
10. Русаков С.В., Кубышкин А.В. Микрометод определения в крови α_1 -ингибитора протеиназ и α_2 -макроглобулина // Клин. лаб. диагностика. – 1995. – № 1. – С. 8-10.
11. Мясников Н.К. Патогенетическая фармакотерапия острой фазы абстинентного синдрома при опийной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 3. – С. 48-49.

ACTIVITY OF SYSTEM OF ANTIPROTEASES IN THE PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS, USING DRUGS

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The data on dynamics of a level of basic serum inhibitors of proteinases – $\alpha 1$ -inhibitor of proteinases ($\alpha 1$ -IP) and $\alpha 2$ -macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) in blood of the patients with parenteral viral mono- and mixed-hepatitis, using drugs, are given in the article. It is shown, that the level of $\alpha 1$ -IP is in an inverse dependence on a degree of current severity of parenteral viral hepatitis in the patients using drugs and abstinence reduces a reserve of the system of inhibitors of proteases and can cause its decompensation.

Ю.О. Рандюк

ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКОПЛЕНЬ У ВАГІТНИХ З БЕЗСИМПТОМНИМІ СТЕРТИМ ПЕРЕБІГОМ HBV-ІНФЕКЦІЇ

Буковинська державна медична академія

За допомогою математичних методів послідовного статистичного аналізу Вальда і теореми Байєса було розроблене прогнозування розвитку можливих акушерських ускладнень у жінок із безсимптомним і стертим перебігом HBV-інфекції. Відповідно до отриманих результатів встановлено три прогностичні групи: група сприятливого прогнозу з низькою ймовірністю виникнення ускладнень (показник K_{np} менше 38,0 %), група несприятливого прогнозу з високою ймовірністю виникнення ускладнень (показник K_{np} більше 53,5 %) та група, що потребує додаткового обстеження (показники K_{np} знаходяться в діапазоні 38,0-53,5 %).

HBV-інфекція – одне з найбільш поширених інфекційних захворювань, що призводить до тимчасової чи стійкої втрати працездатності, нерідко становить загрозу життю хворого та супроводжується значними моральними і матеріальними збитками.

Серед дорослого населення України частота виявлення HBsAg складає в середньому 2,2 %, а серед вагітних західного регіону – 1,2 % [1]. Однак, за результатами останніх епідеміологічних досліджень [2], справжній рівень захворюваності на HBV-інфекцію в Україні у 5-6 разів перевищує показники офіційної статистики.

Окрім широкого розповсюдження та високого рівня захворюваності, HBV-інфекція не має собі рівних за клініко-патогенетичними варіантами перебігу і характеризується наявністю як гострих, так і хронічних, як маніфестних, так і безсимптомних форм хвороби [3]. Люди, інфіковані HBV, навіть за відсутності клінічної симптоматики, становлять групу високого ризику з розвитку цирозу печінки, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми [3, 4].

Поряд з цим, HBV-інфекція характеризується широким спектром позапечінкових проявів з ураженням різних органів і систем [3]. Зокрема, ця хвороба, незалежно від наявності чи відсутності

клінічної симптоматики, має несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів і внутрішньоутробний розвиток плода. У жінок, інфікованих HBV, значно частіше, ніж у інших категорій вагітних, виникають загроза невиношування вагітності, передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, кровотечі в пологовий та післяпологовий періоди. Суттєвою проблемою HBV-інфекції у вагітних є загроза перинатального інфікування плода та новонародженого [5-7].

Незважаючи на значні успіхи, яких останнім часом досягнуто у вивченні парентеральних гепатитів, питання, які стосуються безсимптомних форм HBV-інфекції у вагітних, залишаються недостатньо розкритими. Зокрема, недостатньо розроблені достовірні критерії оцінки впливу безсимптомної HBV-інфекції на перебіг вагітності, пологи і внутрішньоутробний розвиток плода.

До основних факторів, за якими визначається частота та тяжкість акушерських ускладнень при класичному перебігу HBV-інфекції, фахівці відносять період хвороби, її тяжкість, а також термін вагітності [1, 5, 7]. Зрозуміло, що для визначення частоти розвитку та тяжкості акушерських ускладнень при безсимптомному перебігу HBV-інфекції застосування зазначених критеріїв (окрім терміну вагітності) не можливе. Поряд з цим, аналіз даних літератури [1, 5] вказує на те, що частота розвитку та тяжкість акушерських ускладнень при безсимптомній HBV-інфекції визначаються її клінічною формою. Отже, на підставі діагнозу можна визначати групу ризику щодо розвитку зазначених ускладнень. Проте у переважного числа вагітних HBsAg виявляється вперше, що не дозволяє у ранні терміни вагітності провести остаточну верифікацію діагнозу. У зв'язку з цим виникає необхідність визначення якісно нових, відмінних від класичних, критеріїв, які б дозволили провести достовірну оцінку впливу хвороби на перебіг вагітності, пологи та внутрішньоутробний розвиток плода.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження була розробка методики прогнозування акушерських ускладнень у жінок з безсимптомними та стерними формами HBV-інфекції шляхом накопичення, відбору та оцінки інформації про несприятливий вплив хвороби на перебіг вагітності, пологи й внутрішньоутробний розвиток плода з наступною математичною обробкою цієї інформації.

Матеріали і методи

За період з 2002 по 2004 рр. під нашим спостереженням було 120 вагітних із безсимптомним перебігом HBV-інфекції. Клінічне спостереження за обстежуваними тривало впродовж усієї вагітності і закінчувалося після виписки породіллі з пологового будинку. У всіх обстежуваних визначали антигени HBV та антитіла до них, показники біохімічного дослідження крові, протеїнограми, коагулограми та рівня ендогенної інтоксикації. Після пологів плаценти породіль досліджували гістоморфологічно та проводили аналіз карт спостереження за вагітними й історій пологів.

Результати досліджень та їх обговорення

Для розробки методики прогнозування акушерських ускладнень використано математичні методи: послідовний статистичний аналіз Вальда та теорема Байєса [8]. Поєднання цих методів у про-

гнозуванні ускладнень має ряд переваг перед іншими методами, так як дозволяє використовувати частоту ознаки для об'єктивної оцінки її значущості.

Першим етапом розробки методики прогнозування було послідовне накопичення інформації про хворобу (симптоми, синдроми, лабораторні та інструментальні дані тощо) з урахуванням неспецифічних ознак та медико-соціальних показників. Після цього проведено відбір критеріїв (прогностичних ознак), які є найбільш значущими для прогнозування (табл. 1).

На *другому* етапі дослідження проведено оцінку відібраних прогностичних ознак та їх систематизацію. Прогностичні ознаки оцінювалися в балах залежно від частоти їх виявлення у вагітних з акушерськими ускладненнями. Відповідно до цього прогностичні ознаки були розділені на три групи: малозначущі, значущі та середньозначущі.

На *третьому* етапі дослідження, для полегшення роботи із відносно великою кількістю прогностичних ознак, створено прогностичну (робочу) карту. В робочу карту по групах занесено прогностичні ознаки та прогностичні коефіцієнти їх значень.

Для оцінки вірогідного ризику розвитку акушерських ускладнень (*четвертий* етап дослідження) застосовано теорему Байєса. За допомогою формули Байєса визначали прогностичний коефіцієнт ризи-

Таблиця 1

Робоча карта прогнозування ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок з безсимптомною та стерною формами HBV-інфекції

Інформативна ознака	Порядковий номер фактора	Характеристика інформативної ознаки	Прогностичний коефіцієнт
Малозначущі ознаки			
1. Вік	1	До 18 років	0
	2	Від 19 до 24 років	1
	3	Від 25 років і старші	2
2. Термін вагітності	4	До 3 міс.	0
	5	Від 3 до 6 міс.	1
	6	Більше 6 міс.	2
3. Фізичні навантаження	7	Звичайні	0
	8	Помірні	1
	9	Високі	2
4. Психічні навантаження	10	Звичайні	0
	11	Помірні	1
	12	Високі	2
5. Харчування	13	Переважно молочно-рослинна їжа	0
	14	З помірною кількістю тваринних жирів	1
	15	З переважанням тваринних жирів	2
6. Супровідні захворювання гепатобіліарної системи	16	Відсутні	0
	17	Виявляються лабораторно	1
	18	Проявляються клінічно	2

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Продовження таблиці 1

Середньозначущі ознаки			
7. Вживання алкоголю	19	Не вживає чи вживає спорадично	1
	20	Періодичне	2
	21	Постійне	3
8. Пальпація печінки	22	В межах фізіологічної норми	1
	23	Виходить за край реберної дуги до 2 см	2
	24	Виходить за край реберної дуги більше 2 см	3
9. Рівень загального білірубину	25	До 10 мкмоль/л	1
	26	Від 10 до 20,5 мкмоль/л	2
	27	Більше 20,5 мкмоль/л	3
Значущі ознаки			
10. Тривалість HBeAg-емії	28	До 3 міс.	1
	29	Від 3 до 6 міс.	3
	30	Більше 6 міс.	5
11. Скарги (періодична чи постійна тяжкість у правому підребер'ї, швидка втомлюваність)	31	Відсутні	1
	32	Виявляються при ретельному опитуванні	3
	33	Явні	5
12. Активність АлАТ (норма – 0,10-0,68 ммоль/(л×год)	34	В межах норми	1
	35	Від 1 до 3 норм	3
	36	Більше 3 норм	5
13. Протромбіновий індекс	37	Більше 80 %	1
	38	Від 80 до 60 %	3
	39	Менше 60 %	5
14. Альбуміно-γ-глобуліновий коефіцієнт	40	Більше 3,0	1
	41	Від 3,0 до 2,5	3
	42	Менше 2,5	5
15. HBeAg та антитіла до нього	43	Відсутні чи визначаються лише анти-HBeAg IgG	1
	44	Визначається лише HBeAg	3
	45	Визначаються HBeAg та анти-HBeAg IgG	5
16. Інші маркери HBV	46	Відсутні чи визначаються лише анти-HBcAg IgG	1
	47	Визначаються лише анти-HBcAg IgM	3
	48	Визначаються анти-HBcAg IgM та анти-HBcAg IgG	5

ку, який являє собою співвідношення між сумою коефіцієнтів наявних прогностичних ознак (апріорна ймовірність) й максимально можливою їх сумою (абсолютна ймовірність), виражене у відсотках. Математична формула визначення прогностичного коефіцієнта ризику має наступний вигляд: $K_{np} = \Sigma K_{no} / 56 \times 100 \%$, де ΣK_{no} – сума коефіцієнтів наявних прогностичних ознак, або апріорна ймовірність. Максимально можлива сума коефіцієнтів прогностичних ознак, тобто абсолютна ймовірність, у наведеній методиці становить 56. Отримане значення прогностичного коефіцієнта ризику буде відповідати певній вірогідності розвитку акушерських ускладнень.

Завершальним, п'ятим етапом дослідження було визначення прогностичних груп і встановлення їх

меж. Прогностичні групи та їх межі визначали шляхом зіставлення прогностичних коефіцієнтів ризику кожної вагітної з даними карт спостереження за вагітними та історій пологів щодо наявності акушерських ускладнень. Акушерські ускладнення спостерігалися у більшості вагітних, у яких K_{np} перевищував 53,5 %, і фіксувалися в окремих випадках, якщо K_{np} був менше 38,0 %. У частини жінок, в яких показники K_{np} перебували в діапазоні 38,0-53,5 %, виникали ускладнення перебігу вагітності й пологів, в інших їх не було. Також при визначенні меж прогностичних груп враховували динаміку зміни показників рівня ендогенної інтоксикації вагітних та характер і глибину гістоморфологічних змін у плацентах породіль при різних значеннях прогностичного коефіцієнта ризику.

ку. Відповідно до отриманих результатів встановлено три прогностичні групи: група сприятливого прогнозу з низькою ймовірністю виникнення ускладнень (показник K_{np} менше 38,0 %), група несприятливого прогнозу з високою ймовірністю виникнення ускладнень (показник K_{np} більше 53,5 %) та група, що потребує додаткового обстеження (показники K_{np} знаходяться в діапазоні 38,0-53,5 %).

Розроблена методика апробована у 58 вагітних з вперше виявленим HBsAg. Ризик розвитку акушерських ускладнень оцінювали шляхом визначення прогностичного коефіцієнта ризику, а на його підставі – прогностичної групи. Наступний аналіз історій пологів і карт спостереження за вагітними показав, що достовірність прогнозування зазначених ускладнень складала 88-90 %, тобто можливі прогностичні помилки не перевищували 10-12 % у бік гіпердіагностики акушерських ускладнень.

На підставі отриманих даних розроблено рекомендації щодо лікарської тактики у вагітних, які належать до різних прогностичних груп. HBsAg-позитивні вагітні, в яких K_{np} менше 38,0 %, підлягають звичайному спостереженню акушерами-гінекологами жіночих консультацій, не потребують додаткових обстежень й консультацій лікарів-інфекціоністів і гастроентерологів. Вагітним, у яких K_{np} більше 53,5 %, необхідно розробляти індивідуальний план спостереження з періодичними консультаціями лікарів-інфекціоністів і гастроентерологів, позачерговими обстеженнями, призначення засобів, спрямованих на збереження вагітності, за необхідності лікування в інфекційному, гастроентерологічному чи акушерському стаціонарі. Вагітні, у яких K_{np} знаходяться в діапазоні 38,0-53,5 %, потребують додаткового поглибленого амбулаторного обстеження (позачергове визначення маркерів HBV, показників біохімічного дослідження крові, коагулограми, протеїнограми, ультразвукового дослідження печінки, а також акушерських показників, які характеризують перебіг вагітності) з залученням лікарів-інфекціоністів і гастроентерологів та наступним визначенням групи спостереження (звичайного чи за індивідуальним планом).

Висновок

Установлення групи ризику щодо розвитку ускладнень перебігу вагітності й пологів у жінок з безсимптомним і стертим перебігом HBV-інфекції, особливо в тих випадках, коли HBsAg виявлено вперше, дозволить своєчасно визначити лікарську тактику та за необхідності застосувати відповідні

лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на попередження розвитку ускладнень.

Література

1. Беседін В.М., Герасун Б.А., Шевченко Л.Ю. Жовтятиці у вагітних. – Львів: ЛДМУ, 1999. – 239 с.
2. 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.
3. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
4. Лок А.С.Ф., Мак Махон 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.
5. Анісімова І.М. Особливості перебігу вагітності та стан плода у жінок із HB-вірусною інфекцією залежно від типу репродукції вірусу гепатиту В: Автореф. дис. ... канд. мед наук. – Київ, 2001. – 22 с.
6. Диндар О.А. Стан плода та новонародженого у жінок, що перенесли вірусний гепатит В під час вагітності // ПАГ. – 1999. – № 6. – С. 88-99.
7. Шехтман М.М. Острые вирусные гепатиты: перinataльные исходы // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 4. – С. 3-6.
8. Мельников В.Г. Медицинская кибернетика. – Киев: Вища школа, 1978. – 240 с.

PREICTI_{KN} K_F K_BSTETRICAL C_KMPLICATI_{KN}S IN PREGNANT WITH ASYMPT_KMATIC INKISTINCT C_KURSE K_F HBV-INFECTI_{KN}

Yu.O. Randiuk

SUMMARY. A technique of predicting possible obstetrical complications in women with asymptomatic and indistinct course of HBV-infection has been developed by means of mathematical methods: Wald's sequential statistical analysis and the Bayesian theorem. In accordance to the data obtained three prognostic groups have been determined: a group of favourable prognosis ($C_{pr} < 38\%$) with a low probability of developing complications, a group of unfavorable prognosis ($C_{pr} > 53,5\%$) with a high probability of developing complications and a group requiring an additional examination (C_{pr} is in the range from 38,0 to 53,5 %).

М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконь

ВПЛИВ УРСОФАЛЬКУ В КОМБІНАЦІЇ З ЛАФЕРОНОМ НА СУБПОПУЛЯЦІЙНИЙ СКЛАД ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ТА ВМІСТ ЦИТОКИНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Запорізький державний медичний університет

Виявлено, що комбінована терапія урсофальком з лафероном порівняно з монотерапією лафероном у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є більш ефективною: частіше реєструється вірусологічна та повна ремісія, зменшується частота виникнення побічних ефектів терапії, відзначається значніша активація клітинної ланки імунітету.

Нині неухильно зростає захворюваність на хронічний гепатит С ХГС. Стандартом лікування залишається монотерапія інтерфероном (ІФН) [1]. ІФН сприяє біохімічному поліпшенню, зниженню вірусемії, але стійка відповідь спостерігається лише у 25-30 % хворих [2, 3]. У зв'язку з недостатньою ефективністю монотерапії ІФН продовжується пошук нових підходів до лікування ХГС. Пропонуються комбінації ІФН із препаратами іншого механізму дії. До їх числа належать рибавірин [4, 5], задаксин [6], есенціальні фосфоліпіди [7] та ін. При холестатичних захворюваннях печінки різної етіології та патогенезу викликає інтерес застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) – урсофальку. З'явилися дані про позитивну лікувальну дію УДХК при цирозі печінки і хронічних гепатитах, що перебігають як з явним холестазом, так і без нього. Урсофальк сприяє зменшенню астеничного і диспепсичного синдромів, нормалізації функціональної активності біомембран гепатоцитів, зниженню рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази і γ -глутамілтранспептидази [8-14]. У хворих на первинний біліарний цироз печінки урсофальк підсилює вплив інтерлейкіна-2 і γ -ІФН, змінюючи співвідношення Т-лімфоцитів/хелперів (Тх) 1-го і 2-го типу на користь Тх1 [15]. Урсофальк, включений у базисну терапію ХГС, також сприяє поліпшенню самопочуття хворих, нормалізації печінкових ферментів, але не впливає на віремію [16]. Відомо, що елімінація вірусу з організму забезпечує-

ся адекватною імунною відповіддю, що значною мірою визначається кількістю і функціональною активністю імунокомпетентних клітин [17]. Наявність імуномодулювального ефекту від урсофальку склала передумову для оцінки ефективності комбінованої терапії ІФН з урсофальком, що, можливо, сприяє активації клітинної імунної відповіді і, як наслідок цього, потенціюванню протівірусної активності ІФН.

Мета роботи – вивчити вплив лаферону і комбінації його з урсофальком на вміст ряду цитокінів і субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на ХГС.

Матеріали і методи

Обстежено 155 пацієнтів віком від 18 до 59 років (чоловіків – 97, жінок – 58). ХГС діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, біохімічних показників функціонального стану печінки, результатів ультразвукового дослідження, у кожного третього хворого – морфологічного дослідження тканини печінки. Етіологічно діагноз підтверджено кількарразовим виявленням у сироватці крові анти-HCVcor IgM, анти-HCV IgG методом імуноферментного аналізу (ІФА) і RNA HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з генотипуванням вірусу у 25 хворих. На підставі генотипування 1b генотип HCV виявлено у 15 (60 %), 3a – у 9 (36 %) пацієнтів, у 1 (4 %) хворого генотипувати вірус не вдалося. Тривалість захворювання складала від 1 до 9 років. Маркери вірусних гепатитів В (HBsAg, HBeAg, анти-HBVcor IgM, DNA HBV) і А (анти-HAV IgM) у крові цих хворих не знайдено.

Протівірусну терапію одержали 60 хворих на ХГС (чоловіків – 41, жінок – 19), які були розділені на групи: 1-а – 48 хворих, які одержали шестимісячний курс монотерапії лафероном (внутрішньом'язово в дозі по 3 млн ОД 10 днів поспіль, потім по 3 млн ОД 3 рази на тиждень протягом 6 міс.); 2-а – 12 хворих, які одержали шестимісячний курс лікування лафероном у вищезазначеній дозі в комбінації з урсофальком (перорально по 250 мг 3 рази на добу щодня) протягом перших трьох місяців лікування. Хворі, які одержували протягом

півроку тільки базисну терапію (22 пацієнти), склали 3-ю групу. Раніше вони протівірусну терапію не отримували.

На сьогодні 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 94 хворих до лікування і 82 пацієнтів після курсу лікування, включали визначення загального числа Т-лімфоцитів у крові та їх субпопуляцій. Мембранні маркери клітин CD3, CD4, CD8 виявляли за допомогою моноклональних антитіл фірми *IMMUNOTECH* (Франція), CD16 і CD20 лімфоцитів – за допомогою моноклональних антитіл «Сорбент» (Росія). Клітини аналізували методом імунофлуоресценції з використанням мікроскопа *Axioscop* (Zeiss, Німеччина). Контрольну групу склали 20 здорових осіб такого ж віку.

У сироватці крові 155 пацієнтів до лікування і 82 – після курсу лікування визначали вміст цитокінів, використовуючи *ELISA*-набори для кількісного виміру: *ProCon* (Росія) – для інтерлейкіну (ІЛ) ІЛ-2 і ІЛ-4; *BIOSOURCE (EUROPE S.A.)* – ІЛ-12; *DIACLONE* (Франція) – ІЛ-6; *DRG* (Німеччина) – трансформаційного фактора росту $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*). Метод ІФА здійснювали з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія). Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

Статистичну обробку цифрових результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «*Microsoft Excel*». Виразовували середні значення (*M*), середні похибки середньої арифметичної (*m*), коефіцієнти кореляції (*r*); вірогідність результатів за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Продовжуючи розпочаті раніше дослідження [18], вивчено субпопуляційний склад лімфоцитів крові та ряд цитокінів як прозапальної, так і протизапальної дії у хворих на ХГС до початку та після закінчення шестимісячного курсу лікування лафероном і комбінацією його з урсофальком.

Підставою для призначення протівірусної терапії у всіх обстежених хворих на ХГС послужило виявлення в крові маркера реплікації (RNA HCV методом ПЛР) у поєднанні з підвищеною активністю АлАТ у сироватці крові.

До початку протівірусного лікування у хворих на ХГС із RNA HCV і підвищеною активністю АлАТ у сироватці крові в гемограмі відзначене зниження загальної кількості лейкоцитів (-17,8 %, $P < 0,01$) і абсолютної кількості лімфоцитів (-19,8 %, $P < 0,01$). При дослідженні експресії поверхневих антигенів на лімфоцитах крові виявлена імунодепресія клітинної ланки, що виражається в достовірному зниженні відносної і абсолютної (-44,9 %, $P < 0,01$)

кількості CD3⁺ лімфоцитів, відносної і абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів, відносної і абсолютної кількості CD8⁺ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, відносної і абсолютної кількості CD16⁺ лімфоцитів при достовірному збільшенні відносної і абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів (табл. 1). У сироватці крові хворих знайдено також виражене зниження продукції ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-6 і значне збільшення вмісту ІЛ-4 і *TGF- $\beta 1$* (табл. 2). Аналіз імунологічних параметрів у хворих на ХГС до початку протівірусного лікування виявив пряму кореляцію між абсолютним вмістом CD4⁺ лімфоцитів і ІЛ-12 ($r = +0,48$), абсолютним вмістом CD8⁺ лімфоцитів і ІЛ-2 ($r = +0,40$), абсолютним вмістом CD4⁺ лімфоцитів і ІЛ-2 ($r = +0,38$), абсолютним вмістом CD16⁺ лімфоцитів і ІЛ-2 ($r = +0,42$), абсолютним вмістом CD20⁺ лімфоцитів і ІЛ-4 ($r = +0,22$).

Хворим на ХГС клінічні та біохімічні дослідження проводилися щомісяця, вірусологічні – через 3 і 6 міс. лікування, імунологічні – після завершення шестимісячного курсу лікування. Для оцінки ефективності протівірусної терапії використовували критерії оцінки, прийняті Європейською групою з вивчення гепатиту [19]: клінічні дані, активність АлАТ і наявність RNA HCV у сироватці крові через 6 міс. лікування. Первинна ремісія трактувалася так:

- біохімічна ремісія – нормалізація активності АлАТ у ході лікування, підтверджена результатами не менш як двох послідовних аналізів з місячним інтервалом;
- вірусологічна відповідь – негативний результат дослідження крові на наявність RNA HCV методом ПЛР на момент закінчення лікування;
- повна ремісія – нормалізація рівня активності АлАТ і негативний результат дослідження крові на наявність RNA HCV методом ПЛР на момент закінчення лікування.

У результаті проведеного протівірусного лікування відзначене поліпшення самопочуття хворих, зниження активності АлАТ. Біохімічна ремісія виявлена у 33 (68,8 %) хворих 1-ї групи, у 8 (66,7 %) хворих 2-ї групи, у 2 (9,1 %) хворих 3-ї групи. Відомо, що клінічне поліпшення й нормалізація АлАТ не досить точно відображають ефективність лікування при ХГС, тому що навіть при нормальному рівні АлАТ у сироватці крові віремія може зберігатися невизначено довго [20].

У 14 (29,9 %) пацієнтів 1-ї групи й у 5 (41,7 %) – 2-ї групи виявлена вірусологічна ремісія, а у хворих 3-ї групи її не зареєстровано. Невиявлення маркера реплікації HCV при лікуванні ІФН і комбінацією його з іншими препаратами може говори-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ти про повну елімінацію вірусу з організму, але може відображати лише тимчасове зниження кількості вірусу нижче рівня виявлення (менше 100 копій/мл), а не перманентне виведення його. Повну первинну ремісію констатовано у 13 (27,1 %) хворих 1-ї групи і у 5 (41,7 %) – 2-ї групи, тоді як у хворих на тлі базисної терапії первинної ремісії не відзначалося.

ІФН-терапія нерідко супроводжується появою побічних реакцій. Привертає увагу частіший розвиток побічних ефектів на фоні протівірусного лікування у хворих на ХГС 1-ї групи. Так, якщо катаральний синдром (підвищення температури тіла, озноб, міалгії) у перші дні лікування реєструвався в 1-й і 2-й групах пацієнтів практично з однаковою частотою (у 45,8 і в 41,7 % хворих відповідно), то зниження кількості лейкоцитів у середньому до $(3,2 \pm 1,1)$ Г/л спостерігалось частіше у хворих на тлі монотерапії лафероном (18,8 %) порівняно з хворими 2-ї групи (8,3 %), а зниження кількості тромбоцитів до $(120-150) \times 10^9/\text{л}$ у гемограмі відзначено тільки у хворих 1-ї групи (6,3 %). Виникнення пізніх побічних ефектів серед хворих 2-ї групи зареєстровано тільки в 1 (8,3 %) випадку – випадання волосся, тоді як у хворих 1-ї групи спостерігалось не тільки випадання волосся – у 3 (6,3 %) пацієнтів, але і зниження маси тіла – у 4 (8,3 %), зниження апетиту – у 2 (4,2 %), порушення сну – в 1 (2,1 %) хворого.

Отримані результати спонукають думати про більшу ефективність комбінованої терапії лафероном з урсофальком порівняно з монотерапією ІФН. Подібні дані отримали також й інші автори [3, 21-26]. Комплексна терапія ІФН з урсофальком сприяла зниженню активності трансаміназ (через 2 міс. терапії в 74,4 % хворих проти 22,2 % при монотерапії ІФН), зменшенню вірусного навантаження, поліпшенню переносності ІФН зі зменшенням кількості побічних ефектів. Так, у хворих при поєднаному застосуванні ІФН разом з урсофальком у 2,5 разу знизилася частота порушень з боку травного тракту, диспепсичні явища виявлені лише в 16,6 % обстежених проти 44,9 % при монотерапії ІФН. Комбінована терапія ефективна стосовно досягнення стабільної ремісії: у 40,0-49,8 проти 26,6-33,3 % при монотерапії ІФН [27, 28]. До того ж, рецидиви віремії після припинення лікування відзначені у 27 проти 59 % при монотерапії ІФН [29]. Застосування УДХК разом з лафероном може зупинити прогресування ХГС і запобігти переходу його в цироз печінки [3].

У хворих 1-ї групи (монотерапія лафероном) відзначена активація клітинної ланки імунітету за ослаблення гуморального. Це проявилось підвищенням відносної кількості CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD16^+ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу ($P < 0,01$) і зменшенням відносного та абсолютного вмісту CD20^+ лімфоцитів у крові ($P < 0,01$) порівняно з відповідними показниками до початку протівірусної терапії (табл. 1). Крім того, після шестимісячного курсу монотерапії лафероном у хворих на ХГС зареєстроване збільшення вмісту в сироватці крові ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-6 ($P < 0,01$) і зниження вмісту ІЛ-4 й протифібриногенного цитокіну $\text{TGF-}\beta 1$ ($P < 0,01$) (табл. 2). У пацієнтів цієї групи інтенсивність кореляції між ІЛ-12 і відносним вмістом CD4^+ лімфоцитів ($r = +0,52$), ІЛ-2 і CD8^+ ($r = +0,53$), ІЛ-2 і CD4^+ ($r = +0,25$) носила помірний характер.

У пацієнтів 2-ї групи (лікування лафероном у комбінації з урсофальком) виявлено поряд із частотою вірусологічною ($\text{RNA HCV} (-)$ у 41,7 %) і біохімічною (нормальна активність АЛТ у 66,7 %) ремісією значну активацію клітинної ланки імунітету, що проявилось підвищенням відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD16^+ лімфоцитів ($P < 0,05-0,01$), імунорегуляторного індексу ($P < 0,01$) і зменшенням відносного та абсолютного вмісту CD20^+ лімфоцитів ($P < 0,01$) у крові порівняно з відповідними показниками до початку протівірусної терапії (табл. 1).

Зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів хворих на ХГС 2-ї групи супроводжувалися збільшенням вмісту в сироватці крові ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-6 ($P < 0,01$) за зниження вмісту ІЛ-4 і протифібриногенного цитокіну $\text{TGF-}\beta 1$ ($P < 0,01$) (табл. 2). До того ж, вміст ІЛ-2 і ІЛ-12 не відрізнялися від їх рівня в осіб контрольної групи, що говорило про значну імуномодулювальну дію цих препаратів, які активують клітинну ланку імунітету. Привертає увагу наявність сильної і помірної кореляції між ІЛ-12 і CD4^+ ($r = +0,77$), ІЛ-2 і CD4^+ ($r = +0,48$), ІЛ-2 і CD8^+ ($r = +0,46$), ІЛ-2 і CD16^+ ($r = +0,54$).

Проведений порівняльний аналіз імунологічного статусу хворих після шестимісячного протівірусного лікування виявив більшу активацію клітинної ланки імунітету у 2-й групі, що характеризувалося більшим вмістом відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, CD8^+ і CD16^+ лімфоцитів, абсолютної кількості CD3^+ і CD4^+ лімфоцитів, ІЛ-12, ІЛ-2 ($P < 0,05-0,01$) при тенденції до зниження вмісту ІЛ-4 ($P > 0,05$) (мал. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лімфоцитів крові хворих на ХГС залежно від курсу терапії

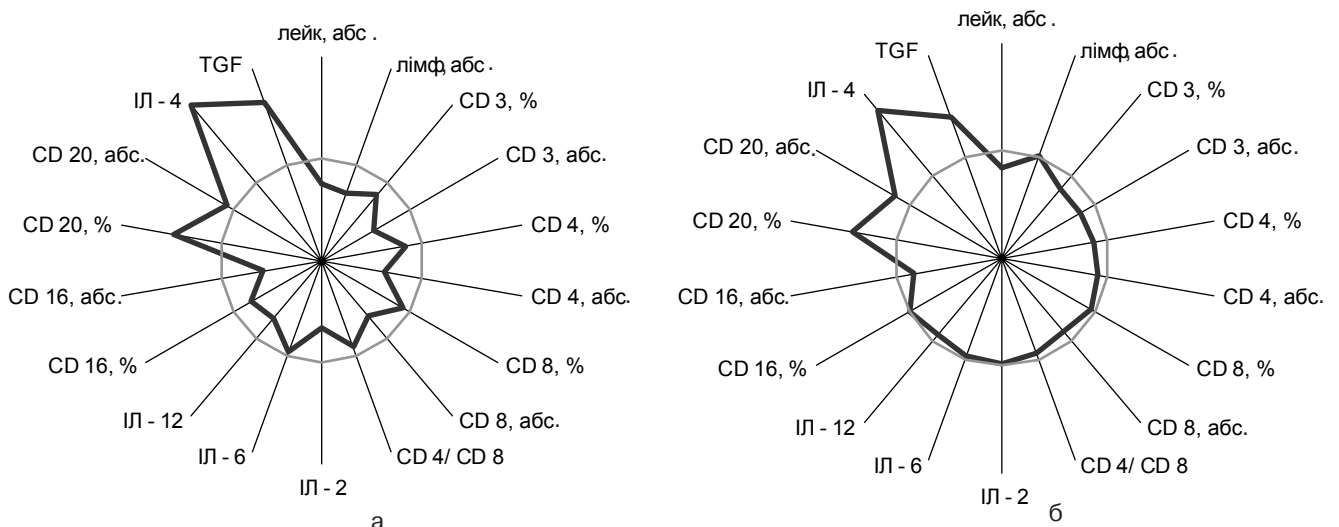
Показник		Контроль (n=20)	Хворі до ліку- вання (n=82)	Хворі після лікування		
				1-а група (n=48)	2-а група (n=12)	3-я група (n=22)
Лейкоцити, Г/л		6,42±0,23	5,28±0,12 [*]	4,87±0,14 [*] ..	5,43±0,20 [*] #	5,19±0,22 [*]
Лімфо- цити	%	32,7±2,2	33,0±0,9	31,3±1,2	39,5±2,4 [*] .. #	30,9±1,8
	Г/л	2,12±0,19	1,70±0,06 [*]	1,50±0,07 [*] ..	2,14±0,18.. #	1,57±0,11 [*]
CD3 ⁺	%	69,1±1,4	48,3±0,5 [*]	58,3±0,8 [*] ..	58,4±1,2 [*] ..	49,8±0,8 [*]
	Г/л	1,47±0,14	0,81±0,03 [*]	0,86±0,03 [*]	1,24±0,10.. #	0,83±0,05 [*]
CD4 ⁺	%	44,6±1,3	30,9±0,5 [*]	37,8±0,6 [*] ..	38,5±0,9 [*] ..	31,7±0,5 [*]
	Г/л	0,93±0,07	0,52±0,02 [*]	0,58±0,03 [*]	0,84±0,06.. #	0,50±0,03 [*]
CD8 ⁺	%	25,2±0,9	21,6±0,2 [*]	23,2±0,2 [*] ..	24,0±0,3.. #	22,0±0,3 [*]
	Г/л	0,55±0,07	0,37±0,01 [*]	0,39±0,02	0,49±0,04.. #	0,36±0,02 [*]
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,79±0,10	1,41±0,02 [*]	1,62±0,03..	1,67±0,03..	1,42±0,02 [*]
CD16 ⁺	%	15,0±1,1	9,7±0,3 [*]	12,1±0,4 [*] ..	14,8±0,4.. #	9,9±0,4 [*]
	Г/л	0,31±0,02	0,16±0,02 [*]	0,18±0,02 [*]	0,26±0,03 [*] .. #	0,14±0,02 [*]
CD20 ⁺	%	12,5±0,6	24,0±0,3 [*]	18,6±0,4 [*] ..	17,8±0,6 [*] ..	23,1±0,4 [*]
	Г/л	0,26±0,02	0,40±0,01 [*]	0,28±0,02..	0,30±0,03..	0,38±0,03 [*]

Примітки (тут і далі): * – достовірно порівняно з контролем; ** – з показниками хворих на ХГС до лікування;
– з показниками хворих 1-ї групи.

Таблиця 2

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС залежно від курсу терапії

Параметр	Контроль (n=25)	Хворі до лікування (n=82)	Хворі після лікування		
			1-а група (n=48)	2-а група (n=12)	3-а група (n=22)
ІЛ-2, МО/мл	212,62±10,37	89,61±4,51*	140,65±8,31* ..	208,55±15,12.. #	92,59±11,90*
ІЛ-4, пкг/мл	9,81±0,99	152,74±6,41*	73,42±8,72* ..	54,64±10,23* ..	148,18±10,40*
ІЛ-12, пкг/мл	195,41±11,77	83,20±4,56*	144,02±7,07* ..	180,81±13,59.. #	84,78±12,10*
ІЛ-6, пкг/мл	3,37±0,23	1,91±0,09*	3,21±0,17..	3,28±0,31..	1,83±0,19*
TGF-β1, пкг/мл	1218,78±133,40	3261,37±93,83*	2265,99±108,94* ..	2048,22±149,59* ..	3492,35±131,42*



Мал. 1. Порівняльна характеристика субпопуляційного складу лімфоцитів і цитокінів хворих на ХГС після лікування (а – 1-а група, б – 2-а група).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих 3-ї групи, що одержували базисну терапію, субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів у сироватці крові в ході дослідження вірогідно не змінювалися.

Виявлення у хворих 2-ї групи, порівняно з показниками 1-ї групи, більшої активації клітинної імунної відповіді, як неспецифічної – CD16⁺, так і адаптивної – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (P<0,01), дозволяє думати, що ефект урсофальку пов'язаний з його імуномодулювальною дією, що потенціює ефект ІФН.

Підтвердженням активації клітинної імунної відповіді є значне підвищення вмісту ІЛ-2 і ІЛ-12, показники яких вірогідно не відрізняються від таких у пацієнтів контрольної групи. Відзначені нами стійкі позитивні корелятивні зв'язки між експресією CD4 і ІЛ-12, CD4 і ІЛ-2, CD8 і ІЛ-2, CD16 і ІЛ-2 у процесі комбінованої терапії відображають зміну балансу Тх1 і Тх2 у бік Тх1 типу і посилення Т-клітинної імунної відповіді на антигени HCV. З цим узгоджується відзначене нами зменшення експресії CD20 і зниження вмісту ІЛ-4 у сироватці крові.

Висновки

1. Комбінована терапія лафероном і урсофальком порівняно з монотерапією лафероном у хворих на ХГС є більш ефективною: частіше реєструється вірусологічна й повна ремісія, зменшується частота виникнення побічних ефектів і поліпшується переносність терапії.

2. Порівняльний аналіз ефективності лікування хворих лафероном і комбінації його з урсофальком показав більшу активацію клітинної ланки імунітету у хворих на ХГС, які одержали курс комбінованої терапії, що доводить імуномодулювальну властивість урсофальку, яка позитивно впливає на противірусну активність ІФН.

3. Динаміка субпопуляційного складу лімфоцитів і цитокінів на тлі противірусної терапії свідчить про важливу роль Т-клітинної ланки імунітету в механізмах противірусного захисту у хворих на ХГС.

Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
2. Marcellin P., Pouteau M., Benhamon J.P. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction // J. Hepatol. – 1995. – V. 22. – P. 364.

3. Вовк А.Д., Архипенко О.Б. Поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти (урсофальку) і рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ в процесі лікування хронічного гепатиту С // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 63-65.

4. Vega C., Castro A., Hermida M. Efficacy and safety of the ribavirin and interferon combination therapy in patients with chronic hepatitis C // VIII International symposium on viral hepatitis. – Madrid, 1998. – P-84, P. 138.

5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 25-28.

6. Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В. Задаксин в лечении больных хроническим гепатитом В и С // Росс. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2003. – № 4. – С. 50-57.

7. Гундерманн К.И. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 21-24.

8. Sama C., Rusticali A.G., Malavolti M. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis // Clin. Drug. Invest. – 1997. – V. 13. – P. 22-29.

9. Simko V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: A meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – V. 89.

10. Heuman D.M. Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. – 1993. – V. 104. – P. 1865-1870.

11. Kitani K. Ursodeoxycholic acid for cholestatic diseases // Lancet. – 1989. – V. II, N 8601. – P. 49.

12. Кузнецов В.В. Лечение хронических гепатитов Урсосаном // Terra Medica. – 1997. – № 1. – С. 40-41.

13. Ягода А.В., Гейвандова И.И., Шубиев И.М., Супрунева Д.С. Фактор некроза опухоли α при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 36-38.

14. Харченко Н.В. Лечение больных хроническим гепатитом С // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 60-64.

15. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клин. лаб. диагностика. – 2002. – № 7. – С. 15-18.

16. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., Іпатова Д.П. Эффективность противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 3. – С. 15-20.

17. Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27-28.02.2002 г.) // Росс. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2003. – № 2. – С. 4-12.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

18. Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S. et al. Randomized trial of effects of interferon- β on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis // Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 1051-1055.

19. Rauta G., Cojocaru L., Micu L. The treatment of chronic hepatitis of HCV etiology with alpha interferon associated with ursodeoxycholic acid (UDCA) // VIII International symposium on viral hepatitis. – Madrid, 1998. – P-86, P. 140.

20. Senturk H. Long-term efficacy of α -interferon and ursodeoxycholic acid in treatment of chronic type C hepatitis // Dig. Dis. Sci. – 1997. – V. 42, N 7. – P. 1438-1445.

21. Lu L. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. – 1995. – V. 10, N 4. – P. 432-438.

22. Regenstien F. New approaches to the treatment of chronic viral hepatitis B and C // Amer. J. Med. – 1994. – V. 96, Suppl. 1A. – P. 47-52.

23. Kiso S., Kawata S., Tamura S. Efficacy of combination therapy of interferon- α with ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C: A randomized controlled clinical trial // J. Gastroenterology. – 1997. – V. 32. – P. 56-62.

24. Рейзис А.Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном- α 2а (Рофероном А) // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 4. – С. 38-41.

25. Денисова М.Ф., Березенко В.С. Урсодезоксихолева кислота (урсофальк) у лікуванні хронічного гепатиту у дітей // Там само. – 2003. – № 3. – С. 71-73.

26. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатов В.Я. Перспективные направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // Там само. – 2001. – № 2. – С. 39-43.

EFFECT OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN COMBINATION WITH INTERFERON α SUBPOPULATION STRUCTURE OF LYMPHOCYTES AND CONTENTS OF CYTOKINES AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, O.V. Ryabokon

SUMMARY. It has been revealed that the combined ursodeoxycholic acid and interferon α therapy in comparison with interferon monotherapy at patients with chronic hepatitis C is more effective: the virologic and complete remission is recorded more often, frequency of occurring the therapeutic by-effects decreases, more expressed activation of cellular link of immunity is marked.

© Господарський І.Я., 2004

УДК 616.36-002.14-022:578.891-085.281.8

І.Я. Господарський

АЛГОРИТМ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОГО ПІДБОРУ ІНДУКТОРІВ ЕНДОГЕННОГО ІНТЕРФЕРОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчено особливості продукції ендogenousного інтерферону у хворих на хронічні гепатити В і С під впливом індукторів. Запропоновано метод підбору індукторів ендogenousного інтерферону і схеми їх застосування, що враховує індивідуальні особливості системи інтерферонів і забезпечує кращі результати лікування.

За даними ВООЗ, понад 1 млрд людей у світі інфіковані вірусами гепатитів В і С. Враховуючи

значну розповсюдженість і часті несприятливі висліді цих інфекцій, проблема їх терапії є важливим завданням практичної охорони здоров'я [1].

Основними засобами етіотропної терапії у таких пацієнтів залишаються препарати інтерферону (ІФН) [2]. Проте значне місце в терапевтичному арсеналі продовжують займати індуктори ендogenousного інтерферонуутворення, яким властиві як певні переваги, так і окремі недоліки порівняно з препаратами ІФН [3, 4].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основними недоліками індукторів є: недостатньо інтенсивна стимуляція ними синтезу власного інтерферону у частини хворих; не доведений прямий протипухлинний і протифіброзний вплив; необхідність індивідуального підбору препарату в кожного пацієнта; необхідність нормальної роботи системи інтерферонів (чутливість системи до стимуляції індукторами); наявність рефрактерного періоду, обумовленого «інтерналізацією» комплексу індуктор-рецептор в ядро клітини після стимуляції. Протягом цього періоду клітина-продуцент не здатна «відгукнутися» на повторну стимуляцію індуктором.

Серед переваг індукторів: висока біодоступність; краща, ніж у препаратів інтерферону, переносність; значно менша кількість побічних ефектів; відсутність сенсibiliзації організму чужим білком; відсутність тахіфілаксії (не синтезуються антитіла, як до препаратів ІФН); тривалий ефект (терапевтична концентрація стимульованого інтерферону може утримуватися до 5-10 днів після введення індуктора); відносна дешевизна; значне розмаїття індукторів, за рахунок чого можливий індивідуальний підбір цих засобів у кожному конкретному випадку; наявність не лише етіотропної (противірусної) дії, але і патогенетичної (імуностимулювальної). При цьому остання не лише більш м'яка і контрольована, порівняно з препаратами ІФН, але і більш прогнозована за рахунок можливості індивідуального підбору препарату [5, 6].

На сьогодні відомо декілька сотень препаратів, які можуть стимулювати вироблення ендogenous інтерферону. Серед основних класів індукторів найбільше клінічне значення мають: полінуклеотиди; низькомолекулярні (до 300-400 Д) синтетичні індуктори (наприклад, акридоні); нестероїдні протизапальні препарати; антиагреганти і периферичні вазодилататори; деякі вітаміни у великих дозах [6].

Стандартні схеми призначення індукторів не відзначаються універсальністю [7]. По-перше, неможливо точно спрогнозувати ефективність препарату у конкретного пацієнта. Методики визначення індукуючої активності *in vitro* дають приблизне уявлення тільки щодо лейкоцитарних фракцій інтерферону. По-друге, що не менш важливо, неможливо визначити тривалість рефрактерного періоду індуктора у кожному конкретному випадку.

Серед основних факторів, які впливають на тривалість рефрактерного періоду індуктора у хворих з хронічним вірусним ураженням печінки: тип індуктора (від 12-24 год у курантилу, до 4-10 діб в

аміксіну); індивідуальні особливості інтерфероно-продукуючої системи пацієнта; тип і вираження ураження печінки (наявність хронічного гепатиту або цирозу, активність процесу, ступінь печінкової недостатності тощо); позапечінкові прояви інфекції (у першу чергу – наявність і тип кріопатії) [8].

Матеріали і методи

Обстежено 68 пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами. У 32 з них за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) підтверджена реплікація вірусу гепатиту В, у 34 – С. Вік хворих був від 18 до 67 років, тривалість перебігу гепатиту – від 1 до 7 років. 11 з них (16,2 %) вже отримували терапію лафероном, 32 (47,1 %) – індукторами інтерфероутворення; в усіх випадках – без досягнення тривалої ремісії і вірусологічної відповіді. Усі пацієнти пройшли стандартне для хронічних вірусних гепатитів клініко-біохімічне та інструментальне обстеження, визначення маркерів імуноферментним методом (ІФА). Діагноз був верифікований за допомогою ПЛР (HBV ДНК і HCV РНК). Окрім того, визначали показники клітинного імунітету за допомогою моноклонових антитіл (CD3, 4, 8, 16, 19, 21), а також продукцію ендogenous α -інтерферону в ІФА («Протеиновый контур», Росія).

Для лікування використовували індуктори ендogenous інтерфероутворення – аміксин, циклоферон, неовір. У 28 пацієнтів індуктори призначали за стандартними рекомендованими схемами, у 40 – за індивідуально підібраними.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами розроблений алгоритм індивідуалізованого підбору індукторів у хворих на хронічні гепатити В і С *in vivo*. Він враховує як інтенсивність специфічної відповіді системи інтерферонів на стимуляцію конкретним препаратом у кожного пацієнта, так і тривалість індукуючої дії. З цією метою у кожного пацієнта тричі визначається рівень α -ІФН: базальний (до введення індуктора), стимульований (через 1 добу після введення) і термінальний. Останній показник визначається через 3 доби у випадку застосування «швидких» індукторів (циклоферон, неовір), 5 діб – для «повільних» (аміксин) або у випадку комбінованого призначення індукторів з різним механізмом дії.

У разі відсутності вираженого стимулювального впливу індуктора (стимульований рівень не перевищував базальний хоча б у 4 рази), визначення термінального рівня не проводилося. У такому випадку вважали, що досліджуваний препарат не має достатнього індукуючого впливу у даного пацієнта, а через 2 тижні проводили визначення впливу но-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вого індуктора. За запропонованою нами формулою, з урахуванням трьох показників рівня α -ІФН, вираховували оптимальний для даного індуктора інтервал між введеннями у кожного хворого. Встановлено, що повторне введення індуктора було ефективним тоді, коли рівень стимульованого ІФН знижувався до подвійного базального.

При цьому лише у 18 пацієнтів (45 %) ефективний індуктор з достатньою стимуляцією синтезу ІФН був підібраний з 1-ї спроби, у 12 хворих – з 2-ї (30 %), у 4 – лише з 3-ї (10 %). У 6 (15 %) пацієнтів жоден із запропонованих препаратів не забезпечив достатнього індукуючого впливу.

Таким чином, шаблонний підбір індуктора дає можливість «вгадати» ефективний препарат менше як у половини хворих. При цьому стандартна схема лікування у більшості з них теж далеко не завжди є оптимальною і не забезпечує максимального за концентрацією і тривалістю синтезу інтерферону.

При зіставленні даних клінічного, імунологічного і вірусологічного обстеження через 6-12 міс. від початку лікування встановлено достовірно кращий терапевтичний ефект індукторів у пацієнтів 2-ї групи, яким лікування підбирали індивідуально (табл. 1).

Особливо значною була ця різниця у пацієнтів з хронічним гепатитом С і супутньою кріопатією. Шаблонний вибір індуктора і схеми лікування у таких хворих давали мінімальний терапевтичний ефект (табл. 2).

У разі індивідуалізованої схеми лікування наявність кріопатії менше впливала на ефективність терапії. Як правило, ефективний індуктор у таких хворих не вдавалося підібрати з 1-ї спроби.

Таким чином, запропонований нами алгоритм дає змогу не тільки вибрати оптимальний індуктор інтерфероноутворення для кожного пацієнта, але й обґрунтовано підібрати схему його призначення, що покращує результати лікування.

Висновки

1. Шаблонний підбір індуктора ендogenous інтерфероноутворення дає можливість вибрати ефективний препарат лише у 45 % хворих.

2. Запропонований алгоритм дає змогу вибрати оптимальний індуктор інтерфероноутворення для кожного пацієнта.

Таблиця 1

Порівняльна ефективність стандартного та індивідуалізованого призначення індукторів інтерферону хворим на хронічний гепатит В

Показник	Схема призначення	
	стандартна	індивідуалізована
Максимальна кратність наростання концентрації ІФН	2,7 $\pm$ 0,5	6,4 $\pm$ 0,8*
Активність АлАТ через 1 міс. терапії, ммоль/(лхгод)	1,88 $\pm$ 0,09	0,72 $\pm$ 0,12*
Частота зникнення HBV ДНК через 6 міс. терапії, %	33,3	62,5*
Частота зникнення HBsAg через 6 міс. терапії, %	12,3	25,0*

Примітка (тут і далі). * – достовірна різниця різних схем призначення ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Порівняльна ефективність стандартного та індивідуалізованого призначення індукторів інтерферону хворим на хронічний гепатит С

Показник	Схема призначення	
	стандартна	індивідуалізована
Максимальна кратність наростання концентрації ІФН у хворих без супутньої кріопатії	2,9 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 0,5*
Максимальна кратність наростання концентрації ІФН у хворих із супутньою кріопатією	1,8 $\pm$ 0,8	6,1 $\pm$ 0,3*
Активність АлАТ через 1 міс. терапії, ммоль/(лхгод)	0,92 $\pm$ 0,07	0,77 $\pm$ 0,08
Частота зникнення HCV РНК через 6 міс. терапії у хворих без супутньої кріопатії, %	27,2	56,0*
Частота зникнення HCV РНК через 6 міс. терапії у хворих із супутньою кріопатією, %	8,3	50,0*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Згаданий алгоритм дозволяє також обґрунтовано підібрати схему призначення препарату, що покращує результати лікування.

4. Використання індивідуального підбору індуктора і схеми його застосування сприяє підсиленню протівірусного ефекту навіть у хворих на хронічний гепатит С із супутньою кріопатією.

Література

1. Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербінська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть // Сучасні інфекції. – 1999. – № 2. – С. 14-23.

2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб: ТЕЗА, 1996. – 306 с.

3. Андрейчин М.А., Господарський І.Я. Ефективність індукторів синтезу інтерферону в лікуванні хворих на гострі гепатити В і С // Журн. АМН України. – 2002. – № 1. – С. 191-196.

4. Андрейчин М.А., Господарський І.Я. Ефективність індукторів інтерфероноутворення у хворих на гострі гепатити В і С з кріопатіями // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наукових праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – Вип. 5 (44). – С. 84-89.

5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.

6. Ершов Ф.И., Тазулохова З.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Вестник РАМН. – 1999. – № 4. – С. 52-56.

7. Сологуб Т., Мельникова Г., Романцов М., Коваленко А. Эффективность циклоферона при различных формах вирусного гепатита // Врач. – 1999. – № 11. – С. 34-35.

8. Agnello N. Hepatitis C virus infection and Type II cryoglobulinemia: an immunologic perspective // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1375-1380.

ALGORITHM OF INDIVIDUAL CHOICE OF ENDOGENOUS INTERFERON INDUCTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

I.Ya. Hospodarsky

SUMMARY. The peculiarities of endogenous interferon production in patients with chronic viral hepatitis B and C under the influence of inductors have been studied. The method of endogenous interferon inductor and treatment scheme choice has been proposed. The method takes into account the individual features of interferon system and ensures the better treatment outcomes.

© Глазкова Л.Х., 2004

УДК 616.36-053.31+615.371/.372:616.15+612.112.94

Л.Х. Глазкова

СПІВВІДНОШЕННЯ Т-ІВ-ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ВАКЦИНОВАНИХ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Вивчено співвідношення Т- і В-лімфоцитів периферичної крові у 289 новонароджених, з яких 178 були вакциновані проти гепатиту В. Встановлено, що вакцинація новонароджених сприяла поліпшенню показників імунітету.

Досягнення сучасної імунології дозволяють глибше вивчити процес становлення імунної системи новонароджених і неспецифічних факторів, дія яких тісно пов'язана з імунними механізмами [1]. Отримані принципово нові експериментальні та клінічні

дані, які дозволяють відійти від концепції, що існувала раніше, щодо ареактивності новонародженого, нездатності його до імунних захисних реакцій. Фактичні матеріали свідчать про те, що новонароджений володіє певною імунологічною реактивністю, яка має свої особливості [2]. Реакція з боку імунної системи організму виявляється відразу після народження дитини, досягає максимуму на 2-3-му тижні життя і стає менш інтенсивною у віці 1 міс. [3, 4].

Вивченню гуморального і клітинного імунітету присвячена значна кількість робіт [5-7]. У пери-

феричній крові новонароджених спостерігається високий вміст Т-лімфоцитів. Особливістю організму дитини у період новонародженості є переважання малодиференційованих клітин, позбавлених специфічності реакцій. Абсолютна кількість Т- і В-лімфоцитів у здорових новонароджених значно підвищена внаслідок збільшення загальної кількості лейкоцитів у даний віковий період. Відносна кількість Т- і В-лімфоцитів відповідає показникам у дітей старшого віку і навіть відзначена тенденція до вищого вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові новонароджених.

У прямій залежності від функціонального стану В-ланки імунітету перебуває і кінцевий етап диференціювання В-лімфоцитів – утворення плазматичних клітин, синтез ними специфічних антитіл й імуноглобулінів – носіїв функції специфічних антитіл. Вміст IgG у периферичній крові новонароджених перебуває на нижчому рівні, ніж у крові матері, і має тенденцію до зниження на 5-7-й день життя. Наявність IgA та IgM у значній кількості в крові новонароджених (перші 10 днів життя) свідчить про внутрішньоутробне інфікування і є результатом антигенної стимуляції, пов'язаної з передчасним функціонуванням системи гуморального імунітету плода. Наростання концентрації IgM протягом 1-го місяця життя, імовірно, пов'язано з процесом адаптації – проявленням пристосувальних реакцій до нових умов життя, контактом організму новонародженого з новим подразником.

Активність специфічних і неспецифічних факторів захисту організму новонародженого змінюється залежно від стану здоров'я вагітної, особливостей пологів. Різноманітна патологія вагітності та пологів супроводжується змінами імунологічних показників у новонароджених – зміни в імунному статусі виявлялися у дисімуноглобулінемії: значному зниженні рівня IgG і підвищенні рівня IgA та IgM [6,7]. Особливості вагітності, соматичні та інфекційно-запальні захворювання у жінок найчастіше супроводжуються поліорганими ураженнями плода різного ступеня, що позначається на адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Відображенням наслідків порушення обмінних процесів, мікроциркуляції, мікрогемолімфоциркуляції та реології є ендогенна інтоксикація, яка викликає у вагітних, особливо в умовах інфікування, ураження ниркової тканини. При цьому відбувається компенсаторне зрушення в бік функціонального перевантаження печінки. Функція печінки новонародженого страждає більшою мірою, зважаючи на вікову незрілість

і нездатність гепатоцита адаптуватися до підвищених навантажень під час елімінації токсичних метаболітів в умовах хронічного внутрішньоутробного інфікування. Це проявляється ускладненим перебігом процесу адаптації новонароджених і метаболічним дисбалансом у їх організмі [9].

Таким чином, імунобіологічні взаємовідношення в системі мати-дитина визначають адаптаційні можливості останньої у ранньому неонатальному періоді. Ступінь резистентності організму щодо впливів довкілля і рівень його реактивності як один з основних критеріїв здоров'я обумовлені Т- і В-системами імунітету, відкривають перспективи для подальших досліджень адаптаційних можливостей новонародженого залежно від стану системи мати-новонароджений в умовах вакцинації проти гепатиту В.

Мета дослідження – оцінка співвідношення Т- і В-лімфоцитів периферичної крові новонароджених, які отримували рекомбінантну вакцину «Енджерікс-В» проти гепатиту В.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 289 новонароджених з гестаційним віком 39-41 тиж. Вік матерів коливався в межах 18-36 років, серед них першороділь було 194, повторнороділь – 95.

Усі діти були розділені на 2 групи: перша – 178 новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В, друга – 111 невакцинованих дітей. Обстеження новонароджених проводили за загальноприйнятими методами. Визначали масу і довжину тіла, окружність голови і грудної клітки, а також індекс маси тіла, визнаний одним з кращих показників композиції тіла [1]. Маса новонароджених була від 2 500 до 4 000 г (у середньому $3\,270 \pm 74$ г), довжина тіла – $50,80 \pm 3,55$ см, окружність голови – $33,4 \pm 1,9$ см, окружність грудної клітки – $32,90 \pm 1,88$ см, індекс маси тіла – $12,80 \pm 0,22$ кг/м. Встановлено чіткий зв'язок між фізичним розвитком новонародженого й оцінкою за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хв після народження, яка склала у всіх дітей 7-10 балів. Для визначення особливостей імунного гомеостазу у новонароджених вивчали абсолютну кількість Т- і В-лімфоцитів. Загальну кількість Т-лімфоцитів у периферичній крові визначали методом спонтанного розеткоутворення (Е-РУК) з еритроцитами барана (M. Jondal et al., 1972) у модифікації О.М. Чередєєва та співавт. (1976), В-лімфоцитів – методом розеткоутворення (ЕАС-РУК), рекомбованим N.F. Mendes (1978).

Отримані результати статистично оброблені на комп'ютері (програмне забезпечення *Microsoft Excel*, версія 7,0) з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Статистично значимими були дані з рівнем вірогідності $P < 0,05$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Стан новонароджених обох груп у ранньому неонатальному періоді залишався задовільним. Від першої вагітності народилося 170 (58,8 %), від другої – 47 (16,2 %), від третьої – 29 (10,0 %), від четвертої – 27 (9,3 %) і від п'ятої – 16 (5,7 %) дітей; своєчасно – 283 (97,9 %), передчасно – 6 (2,1 %). Обтяжений акушерський і гінекологічний анамнез мали 216 (74,7 %) жінок: попередні вагітності закінчувалися медичними абортами (28,3 %), мимовільними викиднями (2,7 %). Хронічні вогнища інфекції у вигляді кольпіту спостерігалися у 25,2 % жінок даної групи, пієлонефриту – у 23,8 %, аднекситу – у 4,8 %. Перинатальний та інтранатальний періоди характеризувалися наявністю несприятливих факторів – анемія (55,5 %), токсикоз 1-ї половини вагітності (13,4 %), загроза переривання вагітності (11,0 %), фетоплацентарна недостатність (5,8 %), дородове злиття навколоплодових вод (3,4 %), стрімкі пологи (2,4 %). Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар у першій групі відповідала 9-10 балам у 17,2 %, 7-8 балам – у 72,3 %, нижче 5 балів – у 10,5 %; у другій групі – відповідно 16,2, 71,1 і 12,7 %. У ранньому неонатальному періоді у 20,7 % новонароджених першої групи відзначалися поприлості I ступеня, симптоми перинатального ураження ЦНС із синдромом гіперзбудливості (15,7 %) і пригнічення (7,8 %), морфофункціональна незрілість (2,2 %). Новонароджені другої групи також мали поприлості I ступеня (19,8 %), симптоми перинатального ураження ЦНС (гіперзбудливість – 15,3 %, пригнічення – 11,7 %), уроджені вади (5,4 %).

Новонароджені обох груп виписувалися з пологового будинку на (4,9±0,7)-й день життя. Фізіологічна жовтяниця спостерігалася з 2-3-го дня життя у 27,5 % дітей першої групи та у 29,7 % – другої групи. Максимального розвитку жовтяниці досягала на (5,7±0,6)-й день і зникала на (8,3±0,6)-й день (перша група), на (4,9±0,9)-й і (12,2±0,3)-й день життя (друга група). Фізіологічна втрата маси тіла у першій групі склала (176,8±44,8) г проти (194,8±54,8) г у другій групі. Ознак гемолізу еритроцитів не було у новонароджених обох груп.

Лейкоцитограма новонароджених обох груп до вакцинації проти гепатиту В суттєво не відрізнялась (табл. 1). Розбіжності у показниках клітинної ланки імунітету у новонароджених обох груп також були статистично недостовірні ($P>0,05$).

Спроба зв'язати активність клітинної ланки імунітету винятково з кількісними параметрами не завжди може бути успішною. Тому виникла необхідність виявити здатність Т- і В-лімфоцитів до розеткоутворення шляхом використання додаткового тесту, який розкриває якісну характеристику цього феномена та значно підвищує інформативність відомостей про стан клітинної ланки імунітету. З цією метою визначили індекс здатності Т- і В-лімфоцитів до розеткоутворення – відношення кількості клітин, що утворюють розетки, до суми клітин, які утворюють і не утворюють розетки. У новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В, цей індекс склав 0,82 (для Т-лімфоцитів) і 0,94 (для В-лімфоцитів), у невакцинованих – відповідно: 0,80 і 0,90.

На 4-й тиж. життя новонароджені, вакциновані проти гепатиту В, мали значніший лейкоцитоз і

Таблиця 1

Загальний аналіз крові та імунограма новонароджених зразу ж і через 4 тижні

Показник	Вакциновані проти ГВ		Не вакциновані проти ГВ	
	Новонароджені	4-й тиж. життя	Новонароджені	4-й тиж. життя
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	12,2±1,3	10,3±0,5	12,0±1,0	8,6±0,8*
паличкоядерні, %	2,7±0,3	2,5±0,4	3,5±0,3	2,7±0,5
сегментоядерні, %	22,4±7,6	21,7±4,9	30,2±2,9	29,3±5,1
лімфоцити, %	62,9±10,3	64,7±2,6	54,4±3,1	60,4±2,3
моноцити, %	9,3±0,4	9,1±0,6	8,7±0,6	4,7±0,4
еозинофіли, %	2,7±0,4	2,1±0,3	4,2±0,9	2,9±0,6
Т-лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,31±0,08	1,49±0,06	1,29±0,90	1,32±0,08
%	48,3±4,1	54,1±3,9	47,6±4,4	48,7±2,4
В-лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,59±0,07	0,67±0,04	0,56±0,04	0,59±0,05
%	21,9±2,9	24,8±2,6	20,8±2,8	50,1±2,6*
Індекс здатності до розеткоутворення лімфоцитів	Т	0,82	0,93	0,80
	В	0,94	1,00	0,90

Примітка. * – достовірна різниця ($P<0,05$) порівняно з вакцинованими на 4-й тиждень життя.

лімфоцитоз порівняно з показниками у невакцинованих.

У цей період у вакцинованих новонароджених суттєво підвищилась абсолютна кількість Т-лімфоцитів і відзначена тенденція до підвищення її відносної кількості, а також абсолютної кількості В-лімфоцитів. Відповідні показники в невакцинованих дітей залишалися на попередньому рівні, за винятком відносної кількості В-лімфоцитів, яка значно збільшилась – до $(50,1 \pm 2,6) \%$. Індекс здатності до розеткоутворення у вакцинованих новонароджених дорівнював 0,93 і 1,00, у невакцинованих – відповідно: 0,81 і 0,99.

Висновки

1. У вакцинованих і не вакцинованих проти гепатиту В новонароджених у ранньому неонатальному періоді спостерігаються зміни клітинної ланки імунітету.

2. Зміни імуногенезу порушують компенсаторно-приспосувальні механізми організму новонародженого, що може обумовити виникнення інфекційних захворювань.

3. Показники клітинної ланки імунітету можуть бути використані для оцінки стану здоров'я новонароджених, особливо тих, чиї матері мали інфекційно-запальні захворювання, з метою своєчасного виділення їх у групу «ризик».

4. Вакцинація новонароджених сприяла поліпшенню показників клітинної ланки імунітету і тим самим забезпечувала захищеність проти гепатиту В.

5. Невакциновані новонароджені мають значніші зміни в імуногенезі, що вимагає ретельного спостереження їх в умовах амбулаторно-поліклінічної служби з метою профілактики у них гепатиту В.

Література

1. Яцык Г.В., Хан Э.Р., Сенцова Т.В. Характеристика гуморального імунітету у здорових новонароджених дітей // Педиатрія. – 1996. – № 1. – С. 6-8.

2. Бобровицька А.І., Шведова Н.В., Липчанська Г.М. Співвідношення Т- і В-лімфоцитів периферичної крові в новонароджених раннього неонатального періоду, що народилися від матерів із соматичною патологією // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 86-87.

3. Иванова В.В., Железникова Т.Ф., Благословенский Г.С. и др. Иммунный статус при рождении и заболеваемости острыми инфекциями в течение 1-го года жизни // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1993. – № 1. – С. 22-24.

4. Гуртовой Б.Л., Акирская А.С., Ванько Л.В., Бубнова Н.И. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 4. – С. 20-26.

5. Шведова Н.В. Факторы естественной резистентности организма новорожденных, родившихся от матерей с соматической и инфекционно-воспалительной патологией: Дисс. ... канд. мед. наук. – Донецк, 2002. – 150 с.

6. Пахомова Ж.Е. Иммунопрофилактика инфекции у новорожденных группы высокого инфекционного риска // Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 1999. – № 4. – С. 88-90.

7. Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Матвиенко Н.А. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 10-16.

8. Пикуза О.И., Шакирова Л.З. Диагностика хронической внутриутробной интоксикации плода при гестозах по уровню молекул средней массы // Казанский мед. журн. – 1994. – № 6. – С. 445-449.

T- AND B-LYMPHOCYTES RATIO IN THE PERIPHERAL BLOOD OF NEWBORN CHILDREN VACCINATED AGAINST HEPATITIS B

L.Kh. Hlaskova

SUMMARY. T- and B-lymphocytes ratio in the peripheral blood of 289 newborn children has been studied. Among them 178 were vaccinated against viral hepatitis B. Vaccination of newborn children has been found to improve the immunity indices.

© Пришляк О.Я., Пюрик В.Ф., Бударкевич Л.І., Андрусишин Л.І., 2004
УДК 616.986.7

О.Я. Пришляк, В.Ф. Пюрик, Л.І. Бударкевич, Л.І. Андрусишин

ВПЛИВ СИНГЛЕТНО-КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА ЛЕПТОСПІРОЗ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Івано-Франківська державна медична академія,
обласна клінічна інфекційна лікарня

Наведено результати спостереження за хворими на лептоспіроз із супутньою патологією на фоні синглетно-кисневої терапії (СКТ). Проведено клініко-лабораторний аналіз у пацієнтів, які отримували СКТ. Встановлено позитивний вплив лікування на функціональний стан печінки, її кровопостачання, відновлення антиоксидантного захисту організму, зменшення концентрації пептидів середньої маси (ПСМ).

Наприкінці ХХ століття в Україні сформувалися ендемічні осередки лептоспірозу. Як правило, перебіг хвороби тяжкий з високою летальністю. Лептоспіроз є сепсисом із специфічним збудником. Клінічна картина хвороби складається з проявів загальноінтоксикаційного синдрому, ураження нирок, печінки, кровоносних судин. Частота геморагічного синдрому досягає 32 %. ДВЗ-синдром є однією з найважливіших ланок патогенезу, які відповідають за розвиток поліорганної недостатності [1]. Лептоспіроз тяжче перебігає і частіше ускладнюється синдромом поліорганної недостатності в осіб похилого віку, при наявності супутньої патології нирок, печінки, серця, ендокринопатіях, імунодефіциті різного генезу [2]. У зв'язку з цим, лікування таких хворих складне і до цього часу остаточно не вирішене.

Серед нових нетрадиційних методів безмедикаментозного лікування та профілактики захворювань, зумовлених порушенням вільнорадикального окислення в організмі, в останні роки все більшого поширення набуває СКТ, яка ґрунтується на фотохімічній сенсibiliзації повітря і води з утворенням синглетного кисню, внаслідок перетворення якого утворюються вторинні довгоживучі фізіологічно-активні синглетно-кисневі фактори, які через низку біохімічних і біофізичних реакцій нормалізують обмінно-окислювальні про-

цеси та відновлюють природний антиоксидантний стан організму людини.

Враховуючи детоксикаційний вплив СКТ, відновлення антиоксидантного стану, нормалізацію потенціалу клітинних мембран, стимуляцію обмінних і регенеративних процесів у тканинах, покращення тканинного дихання, периферичного кровообігу, засвоєння кисню тканинами, реологічних властивостей крові, нормалізацію рівня холестерину, β -ліпопротеїдів, імуномодуляцію Т- і В-систем імунітету та стимуляцію секреторного IgA на фоні відсутності токсичного впливу [3-5], доцільне застосування СКТ у комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз на тлі супутньої патології. У доступній літературі ми таких повідомлень не бачили.

Для проведення сеансів СКТ використовували апарат фірми *Polyvalk* (Швеція), який пройшов випробування і наказом МОЗ України від 03.06.97 р. № 170 внесений до Державного реєстру медичних виробів, які дозволені для застосування у медичній практиці в Україні за № 342/97.

Метою дослідження було вивчити ефективність синглетно-кисневої терапії (СКТ) у комплексному лікуванні хворих на іктерогеморагічний лептоспіроз та її вплив на деякі клініко-біохімічні показники.

Матеріали і методи

СКТ проводили хворим на лептоспіроз без явищ гострої ниркової недостатності курсом 10 сеансів за схемою: 1-й день – вживання 150 мл активованої води та інгаляції активованим повітрям тривалістю 9 хв, 2-й день і наступні – 200 мл води та інгаляцій по 14 хв [6].

Для визначення ефективності СКТ у хворих на лептоспіроз (39) порівнювали біохімічні, клінічні, реографічні показники після проведеного 10-денного курсу СКТ з аналогічними групами хворих, які мали тільки традиційне лікування (20).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З 39 хворих на лептоспіроз, яким проводили СКТ, 16 мали супутню патологію (9 – інсулінозалежний цукровий діабет, 4 – патологію щитоподібної залози, 5 – хронічну алкогольну інтоксикацію). У контрольній групі хворих, які не отримували СКТ, 9 пацієнтів мали ті ж супутні хвороби.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було виявлено, що у хворих без супутньої патології, яким проводилась СКТ, швидше на $(5,21 \pm 0,55)$ днів зникали симптоми загальної інтоксикації: біль голови, зниження апетиту, нудота – порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). У всіх пацієнтів, які отримували СКТ, зникали міалгії, м'язова слабкість (проти 80 % у контрольній групі), зменшувалися розміри печінки у 68 проти 42 % хворих, жовтяничний період – на $(6,29 \pm 0,50)$ днів ($P < 0,05$). Вміст загального білірубину знижувався в 2-2,5 разу, активність трансаміназ нормалізувалась. В той же час у хворих із супутньою патологією, які не отримували СКТ, ці показники залишились достовірно вищими (табл. 1).

У хворих на лептоспіроз без супутньої патології після проведеного курсу СКТ значно знижувався рівень ендогенної інтоксикації. Зокрема, вміст ПСМ у сироватці крові становив $(0,54 \pm 0,05)$ проти $(0,85 \pm 0,02)$ од. у хворих із фоновою патологією ($P < 0,01$) і $(1,77 \pm 0,15)$ од. у хворих без супутньої патології ($P < 0,01$), які не отримували СКТ. Найвищими ці показники були у хворих на лептоспіроз із супутнім цукровим діабетом – 2,33-2,48 од. і хронічною алкогольною інтоксикацією – 3,62-3,80 од. без застосування СКТ.

Антиоксидантний захист після курсу СКТ відновлювався швидше у хворих на лептоспіроз без супутньої патології, вміст дієнових кон'югатів у цих осіб знизився майже до норми – $(1,65 \pm 0,10)$ од. На тлі супутньої патології він залишався підвищеним – $2,43 \pm 0,20$ ($P < 0,01$); у хворих, які не отримували СКТ, цей показник теж залишався на високому рівні $(2,06 \pm 0,20)$ од. – у хворих без супутньої патології ($P < 0,05$) і $2,80 \pm 0,22$ од. – на тлі супутньої патології ($P < 0,01$). Малоновий діальдегід (МДА) змінювався аналогічно. У пацієнтів із супутньою патологією після проведення СКТ вміст МДА складав $(1,22 \pm 0,15)$ у хворих, що отримували традиційну терапію – $(1,66 \pm 0,15)$ мкмоль/л ($P < 0,01$). При відсутності супутньої патології показники МДА були нижчі та становили $(0,96 \pm 0,01)$ і $(1,33 \pm 0,12)$ мкмоль/л відповідно.

Після закінчення курсу СКТ у 27 хворих аналізували показники реогепатограм.

Аналіз отриманих результатів у динаміці на фоні лікування СКТ показав, що кровопостачання печінки значно покращилося у хворих на лептоспіроз як із супутньою патологією, так і без неї. Так, в період розпалу амплітуда систолічної хвилі знизилась в середньому на $(3,2 \pm 0,3)$ % у хворих із супутнім цукровим діабетом ($P < 0,05$), на $(3,4 \pm 0,5)$ % – без супутньої патології ($p < 0,05$) порівняно з першим дослідженням. Подібним чином змінювались показники діастолічної хвилі (табл. 2).

Величина пульсового кровонаповнення, швидкість наповнення середніх і дрібних артерій печінки відновлювалась і нормалізувалась швидше у хворих на лептоспіроз з фоновим цукровим діабетом.

Таблиця 1

Біохімічні показники у хворих на лептоспіроз після закінчення лікування з використанням СКТ

Група хворих		n	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л	АсАТ, ммоль/(л×год)	АлАТ, ммоль/(л×год)	Тимолова проба, од.
СКТ	Лептоспіроз без супутньої патології	10	$29,05 \pm 2,31$	$13,31 \pm 1,29$	$0,25 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$	$3,22 \pm 0,13$
	Лептоспіроз із супутньою патологією	18	$43,12 \pm 2,48$	$19,39 \pm 1,70$	$0,34 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,03$	$6,51 \pm 0,49$
	P		$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
Традиційна терапія	Лептоспіроз без супутньої патології	15	$37,31 \pm 2,34$	$14,02 \pm 1,21$	$0,34 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,06$	$5,78 \pm 0,57$
	P ₁		$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
	Лептоспіроз із супутньою патологією	9	$56,29 \pm 5,31$	$27,81 \pm 2,60$	$0,36 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,05$	$9,52 \pm 0,31$
	P ₂		$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$

Примітки: P – показник достовірності різниці між показниками у хворих, які отримували СКТ; P₁ – з хворими без супутньої патології; P₂ – із супутньою патологією.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Динаміка реогепаатографічних показників у хворих на лептоспіроз під впливом СКТ

Показник	Група хворих	
	без супутньої патології, n=17	із супутнім цукровим діабетом, n=9
Ас, Ом	0,120±0,006	0,140±0,008*
Ад, Ом	0,050±0,007	0,075±0,008*
Реографічний індекс, відн. од.	1,240±0,080	1,400±0,060
L, с	0,290±0,050	0,250±0,040
L ₁ , с	0,076±0,004	0,090±0,006*
L ₂ , с	0,190±0,004	0,060±0,005*
V _{сер} , Ом/с	0,236±0,007	0,252±0,006
V _{мах} , Ом/с	0,970±0,006	1,120±0,002*

Примітка. * – достовірна різниця між показниками у хворих на лептоспіроз без супутньої патології (P<0,05).

бетом, які отримували СКТ, на (5,3±0,5) дня порівняно з особами, які такого лікування не отримували (P<0,05).

Таким чином, використання синглетно-кисневої терапії у хворих на лептоспіроз перспективне, дозволяє прискорити темпи одужання пацієнтів, запобігти можливим ускладненням.

Висновки

1. Використання СКТ у комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз має позитивний вплив на перебіг хвороби.

2. Ефективність СКТ більше проявляється у хворих на лептоспіроз без супутньої патології, процеси перекисного окислення ліпідів і ендогенної інтоксикації у них нормалізуються швидше.

3. Використання СКТ покращує умови кровообігу печінки, стабілізує внутрішньопечінкову мікроциркуляцію у хворих на лептоспіроз без супутньої патології та з фоном цукровим діабетом в більш ранні терміни.

Література

1. Васильєва Н.А. Клініка і лабораторна діагностика лептоспірозу // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 2. – С. 42-47.

2. Гебеш В.В. Лептоспірози // Лікування і діагностика. – 1999. – № 2. – С. 37-41.

3. Бабешко В.Г., Бруслова К.М., Джурина О.Н. Застосування СКТ при лікуванні захворювань крові // Врачебная практика. – 1998. – № 4. – С. 50-54.

4. Нейко Є.М., Думка Р.М. Синглетно-киснева терапія в комплексному лікуванні бронхіальної астми // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия: Тези міжнар. наук.-практ. конф. – Ялта, 1999. – С. 98-99.

5. Ванівська О.В., Гаврилюк А.М., Цвенгрош О.В. та ін. Функції нейтрофілів у хворих з вторинним імунodefіцитним синдромом за умов дії синглетно-кисневої терапії // Імунологія та алергологія. – 1999. – № 3. – С. 1-3.

6. Van der Valk. Singlet oxygen therapy: a manual. – Goteborg: Polyvalk AB, 1996. – 18 p.

EFFECT OF SINGLET-OXYGEN THERAPY ON CLINICAL AND LABORATORY INDICES IN PATIENTS WITH LEPTOSPIROSIS AND ACCOMPANIED PATHOLOGY

O.Ya. Pryshliak, V.F. Piuryk, L.I. Buderkevych, L.I. Andrusyshyn

SUMMARY. The paper presents the results of the investigation of the patient with leptospirosis and the accompanied pathology against the background of singlet-oxygen therapy. The clinical and laboratorial analysis was carried out in the patients after singlet-oxygen therapy. The positive influence of the treatment on the functional condition of liver, its bloodsupplying, renewal of antioxidant defence of the organism and decreasing of average mass peptides concentration were established.

Г.Б. Матейко

ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ВАГІТНИХ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, РИЗИК ІНФІКУВАННЯ ПЛОДА

Івано-Франківська державна медична академія

Проаналізовано перебіг цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у 59 вагітних. Показано, що переважають латентні форми інфекції як гострої, так і хронічної, і тільки у 8,5 % пацієнток вона проявляється клінічно у вигляді респіраторного або моноклеозоподібного синдрому. Ризик інфікування плода найвищий при первинній активній ЦМВІ у матері, для вчасної діагностики якої рекомендовано використовувати тест на авідність специфічних IgG.

Європейське бюро ВООЗ віднесло цитомегаловірусну інфекцію до списку «нових і таємничих» інфекцій, що визначають майбутнє інфекційної патології. Тривалий час ЦМВІ характеризувалася як опортуністична, клінічні прояви якої можливі тільки в умовах первинного чи вираженого вторинного імунodefіциту [1-3].

За останні роки ситуація змінюється досить динамічно. ЦМВІ швидко виходить за межі рідкісної інфекції, перетворюючись в актуальну проблему інфектології, акушерства і перинатології [4, 5]. Сьогодні дані літератури [6, 7] переконливо свідчать про особливе, першорядне значення ЦМВІ в акушерстві та перинатології.

Рівень інфікування ЦМВ серед вагітних, залежно від віку і соціально-матеріального статусу, становить 42-94 % [2, 6, 8]. У той же час реальна частина вродженої ЦМВІ серед новонароджених дітей не перевищує 0,2-2,5 % [3, 4, 9]. Пояснюється це тим, що ризик інфікування плода, тяжкість і прогноз захворювання при вродженій ЦМВІ залежать не стільки від наявності вірусу в організмі матері, скільки від активності інфекційного процесу під час вагітності.

ЦМВ є одним з надзвичайно небезпечних агентів при первинному інфікуванні жінки під час вагітності. У таких випадках ЦМВІ призводить до розвитку тяжких вад плода, аж до його загибелі, ураження ЦНС, зорового і слухового нервів, печінки, селезінки, викиднів у різні терміни вагітності

[1, 3, 9]. Інфікування плода можливе не тільки при зараженні матері ЦМВ під час вагітності, але й внаслідок активації хронічної латентної інфекції [3, 5]. Розмежування цих станів має принципове значення для вирішення питання про збереження вагітності і тактику ведення вагітних.

У практичній охороні здоров'я діагностика ЦМВІ у вагітних далека від досконалості. Однією із суттєвих особливостей проблеми ЦМВІ у вагітних є ще існуючий на сьогодні розрив між можливостями лабораторної діагностики, практичним застосуванням цих методів і адекватною інтерпретацією отриманих результатів. Не достатні діагностичні можливості для розпізнання ЦМВІ в закладах рододопомоги, де ця патологія маловідома. Для діагностики ЦМВІ нерідко використовують тільки один лабораторний тест, що не дозволяє об'єктивно оцінити ситуацію. Неправильне трактування результатів вірусологічного і серологічного обстеження призводить до поспішного і необгрунтованого, а також не завжди безпечного для майбутньої дитини лікування.

Враховуючи це, метою роботи було: вивчити особливості перебігу ЦМВІ у вагітних, а також значимість її серологічних і вірусологічних маркерів для прогнозування перебігу вагітності та ризику інфікування плода.

Матеріали і методи

У 59 вагітних з позитивними результатами серологічного тестування методом ІФА на анти-ЦМВ-IgG, які підтверджували факт їх інфікування ЦМВ, визначали анти-ЦМВ-IgM, ДНК ЦМВ у плазмі крові, цервікальному секреті методом ПЛР, проводили цитоскопію осаду слини і сечі для виявлення цитомегалічних клітин (ЦМК). З метою підвищення діагностичної цінності методу ІФА проводили паралельне тестування виявлених анти-ЦМВ-IgG на авідність, що дозволяло встановити терміни інфікування.

Серологічне обстеження жінок проводили до введення імуноглобуліну та імуноотропних середників методом «пар-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них сироваток» з інтервалом 2-3 тиж. за допомогою діагностичних наборів фірми «Біосервіс» (Москва).

У нашому дослідженні діагноз ЦМВІ було підтверджено на підставі не менше трьох позитивних маркерів з урахуванням клінічних проявів інфекції, термінів і перебігу вагітності, акушерсько-гінекологічного анамнезу матері та стану її здоров'я.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів клінічного і лабораторного обстеження дав підстави діагностувати наступні форми ЦМВІ у вагітних: гостру (11) і хронічну (48), кожна з яких за ступенем активності інфекційного процесу поділялася на активну і латентну (відповідно 3 і 8 та 10 і 38 вагітних). Всі форми розглядалися як відповідні стадії інфекційного процесу за одним з двох можливих варіантів: гостра форма > латентна > активна; гостра форма > хронічна: латентна або активна.

У 13 вагітних позитивні результати визначення ДНК ЦМВ у крові служили доказом активної форми інфекції. При цитоскопічному дослідженні таких жінок специфічні ЦМК у вигляді «совиноного ока» знаходили як у сечі (9), так і в слині (4). Виявлення низькоавідних анти-ЦМВ-IgG з індексом авідності (IA) від 10 до 35 % у 3 жінок даної групи дало підставу припустити їх інфікування ЦМВ незадовго (за 2-3 міс.) або під час вагітності і наявність у них гострого інфекційного процесу. У решти 10 ЦМВ-ДНК-позитивних пацієнток IA анти-ЦМВ-IgG знаходився в межах від 36 до 41 % і був підтвердженням реактивації хронічної інфекції. Слід відзначити, що у жодної з 13 вагітних з активною формою ЦМВІ високоавідні IgG до ЦМВ не виявлялися, а специфічні IgM, які свідчать про активність інфекційного процесу, були виявлені тільки у 5 жінок.

Клінічно гостра активна форма ЦМВІ характеризувалася у 2 вагітних безсимптомним перебігом, в 1 – проявами легкого респіраторного синдрому з короточасним субфебрилітетом, ознобом, ринофарингітом, незначною інтоксикацією.

Реактивація хронічної ЦМВІ у 6 вагітних не супроводжувалася жодними клінічними проявами, тобто була безсимптомною, а у 4 пацієнток маніфестувала клінічно у вигляді респіраторного (1) і мононуклеозоподібного (3) синдромів. Мононуклеозоподібний варіант ЦМВІ проявлявся тривалою (до 10-14 днів) субфебрильною температурою з ознобом, болем голови, болями в м'язах, незначною лімфаденопатією, наявністю лімфоцитозу,

відсутністю тонзиліту, гепато- і спленомегалії, а також моноцитозу.

Серед 46 вагітних з латентним перебігом ЦМВІ, тобто без будь-яких клінічних симптомів, і від'ємними результатами ПЛР на ДНК ЦМВ у сироватці крові у 8 визначали специфічні IgG з IA 35 % і менше, які свідчили про первинну інфекцію, а у 38 – високоавідні анти-ЦМВ-IgG з IA 42 % і більше, що свідчить про давність інфекційного процесу і хронічну форму інфекції.

Що стосується ЦМК, то при латентній формі гострої інфекції ми знаходили їх у помірній кількості (++) переважно в слині (у 4 із 8 пацієнток), а при латентній хронічній інфекції – у незначній кількості (+), як правило, в сечі (у 12 із 38 пацієнток). При реплікативних варіантах як гострої (3), так і хронічної (10) ЦМВІ, ЦМК виявляли у великих (+++) і помірних кількостях в слині (10) і сечі (7).

При аналізі даних акушерського анамнезу жінок з ЦМВІ встановлено високу частоту мимовільних викиднів (45,8 %), завмерлих вагітностей і передчасних пологів (30,5 %), а також перинатальних втрат при попередніх пологах (18,6 %). Крім того, у 79,7 % пацієнток мали місце хронічні запальні захворювання, в структурі яких хронічні ураження гінекологічної сфери становили 27,1 %, сечовидільної – 16,9 %, ЛОР-органів – 23,7 %, органів дихання – 15,3 %. На тлі цієї вагітності у 13,6 % жінок спостерігалось загострення хронічного пієлонефриту, у 8,5 % – хронічного тонзиліту, у 10,2 % був кольпіт, а у 8,5 % – ерозія шийки матки.

Перебіг даної вагітності, як і характер патологічних змін у плода і новонародженого мали деякі відмінності в різні терміни гестації й одну спільну тенденцію – несприятливий прогноз. Найчастішими акушерськими ускладненнями були загроза переривання вагітності (45,8 %) і фетоплацентарна недостатність (44,1 %) з переважанням багатоводдя (30,5 %). Ці ускладнення розвивалися через 10-14 днів у всіх вагітних (5) після перенесеного респіраторного чи мононуклеозоподібного синдрому, а також у вагітних з латентними (14) і активними (8) формами ЦМВІ без клінічних проявів.

Серед інших ускладнень відмічалися анемія (30,5 %), токсикози (25,4 %), гестози (20,3 %), мимовільні викидні (15,3 %), завмерла вагітність (3,4 %).

Несприятливі наслідки для плода спостерігалися як при гострих (10), так і при хронічних (16) формах материнської ЦМВІ, у тому числі латентних (13). Проте в першому випадку частіше відзначалася тенденція до більш ранніх (до 20 тиж.) термінів переривання вагітності (3) і загибелі пло-

да (2), а в другому – несприятливі фактори проявлялися перинатально (9) і постнатально (7). Крім цього, у 4 з 6 дітей від матерів з гострою ЦМВІ під час вагітності спостерігалися виражені вісцеральні та церебральні ураження: гідроцефалія (1), кісти і кальцинати в тканині головного мозку (1), синдром пригнічення ЦНС (1) та ознаки вродженого гепатиту (2).

Серед 42 дітей від матерів з хронічною ЦМВІ реєструвалися внутрішньоутробна гіпотрофія і перинатальна енцефалопатія відповідно у 38,1 і 21,4 % випадків, а відсоток недоношених становив 33,3 %.

Вивчення клініко-патогенетичних особливостей ЦМВІ у вагітних дозволить розширити наші уявлення про механізми порушень у системі мати – плацента – плід на тлі даної патології, а також розробити і впровадити в практику рекомендації щодо контролю за активністю інфекції з метою профілактики її несприятливого впливу на перебіг вагітності, стан плода і новонародженого.

Висновки

1. Враховуючи клінічний поліморфізм і перевагу латентних форм ЦМВІ у вагітних, першорядне значення при постановці діагнозу слід надавати коректній лабораторній діагностиці та правильній інтерпретації отриманих результатів.

2. Лабораторна діагностика ЦМВІ повинна ґрунтуватися на одночасному використанні комплексу вірусологічних, серологічних і цитологічних методів.

3. Тест на авідність анти-ЦМВ-IgG дає можливість вчасно діагностувати у вагітних первинну ЦМВІ, при якій ризик інфікування плода найвищий.

4. У групу високого ризику внутрішньоутробного інфікування плода слід відносити жінок, які під час вагітності перенесли активну форму гострої або хронічної ЦМВІ, навіть при її безсимптомному перебігу, а також вагітних, які перенесли мононуклеозоподібне захворювання і мають обтяжений акушерський анамнез у випадку неможливості проведення повного комплексу лабораторних досліджень.

5. Перебіг вагітності, стан плода і новонародженого визначаються ступенем активності та характером перебігу ЦМВІ у матері. Найнебезпечнішими є гостра ЦМВІ та реактивація хронічної інфекції в першому і другому триместрах вагітності.

Література

1. Катонина С.П., Костюк О.О. Роль вируса цитомегалии в формировании поврежденных ЦНС у новорожденных // Вестн. психоневрологии. – 1997. – № 9. – С. 56-59.
2. Мирошникова Т.С., Иотенко Б.А. Некоторые современные проблемы инфектологии в акушерстве и гинекологии // Мед.-соц. пробл. семьи. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 97-102.
3. Серов В.Н., Манухин И.Б., Кузьмин В.Н. ЦМВІ: патология беременности и плода // Акуш. и гинекол. – 1997. – № 6. – С. 16-20.
4. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Королькова Е.Л. К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных // Там же. – 1998. – № 3. – С. 16-20.
5. Чаплыгина Н.М., Кицак В.Я. Современные методы диагностики врожденной вирусной инфекции // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1996. – Т. 41, № 1. – С. 31-36.
6. Коломійцева А.Г., Гордієнко О.В. Урогенітальна інфекція при вагітності і прогнозування невиношування // ПАГ. – 1992. – № 4. – С. 33-35.
7. Воденеева Г.Н., Фоменко Б.А., Евсюкова И.И., Сельков С.А. Состояние и последующее развитие новорожденных детей от матерей с ЦМВІ // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1997. – Т. 42, № 3. – С. 25-29.
8. Кулаков В.И., Вихляева Е.М. Инфекционная патология репродуктивной системы женщины // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 4. – С. 3-6.
9. Катонина С.П., Шулько Є.Є. Сучасні клінічні, вірусологічні, імунологічні аспекти перинатальної патології // ПАГ. – 1995. – № 1. – С. 15-17.

CYTOMEGALVIRAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN: COURSE PECULIARITIES AND RISK OF FETUS INFECTING

H.B. Mateyko

SUMMARY. 59 pregnant women with cytomegaloviral infection were examined. The obtained results prove that latent forms of both acute and chronic infection predominate. Only in 8,5 % women the infection is clinically manifested as respiratory or mononucleous syndrome. The test for avidity of specific Ig G for timely diagnosis of primary cytomegalovirus infection has been suggested, that will sufficiently decrease the risk of fetus infectioning.

І.М. Баскаков, Г.С. Вафакулова

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ ЧЕРЕВНОГО ТИФУ

Луганський державний медичний університет, Самаркандський медичний інститут (Узбекистан)

У хворих з рецидивним перебігом черевного тифу (ЧТ) відзначається пригнічення макрофагально-фагоцитарної системи, що проявляється зниженням усіх показників фагоцитарної активності моноцитів, а саме зменшенням фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП) щодо норми. Одночасно при ЧТ збільшується рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення концентрації найбільш токсичних середньо- і дрібномолекулярних їх фракцій. У таких хворих відзначаються істотні порушення з боку показників клітинного імунітету, що проявляються Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

Особливістю клініки ЧТ є можливість розвитку рецидивного перебігу недуги, що проявляється підвищенням температури тіла в період реконвалесценції, відновленням основних симптомів захворювання [1-3]. Розвиток рецидивів розглядають як результат порушення імунологічного, біохімічного та біологічного гомеостазу в період видужання [4, 5]. У сучасних умовах, незважаючи на великий вибір антибактерійних препаратів, частота розвитку рецидивів ЧТ залишається досить високою [6-8] і залежить від багатьох причин, але найчастіше вони розвиваються при тяжкому і середньотяжкому перебігу захворювання. Тому для сучасної медицини актуальним питанням є вивчення патогенетичних причин виникнення рецидивного ЧТ, що надалі може послужити для ефективного вибору лікування пацієнтів з метою профілактики зазначених рецидивів.

Нашу увагу привернула можливість більш детального вивчення клініко-імунологічної характеристики рецидивного перебігу ЧТ, що і послужило метою дослідження.

Матеріали і методи

Під спостереження було 137 хворих із рецидивним перебігом ЧТ, що перебували на стаціонарному лікуванні в

інфекційній лікарні № 1 м. Самарканда (Узбекистан). Рецидиви розвилися в 99 (72,3 %) хворих з тяжким перебігом недуги і в 38 (27,7 %) – із середньотяжким. Чоловіків було 79 (57,7 %), жінок – 58 (42,3 %). Вік хворих складав від 17 до 59 років. Діагноз ЧТ виставляли на підставі скарг, даних об'єктивного обстеження, епідеміологічного анамнезу. Діагноз був підтверджений лабораторно виділенням гемокультури, копро- та уринокультури в 115 (83,9 %) пацієнтів, у 22 (16,1 %) хворих – серологічно.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження пацієнтам здійснювали імунологічне обстеження, що включало вивчення фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) і концентрації в сироватці крові ЦІК.

ФАМ периферичної крові досліджували чашечковим методом [9]. При цьому враховували такі показники: ФІ, ФЧ, ІА та ІП. У ролі об'єкта фагоцитозу використовували живу добу культуру *S. aureus*, штам 505.

Рівень ЦІК у сироватці крові вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6 000 дальтон [10]. Молекулярний склад ЦІК аналізували за допомогою методу диференційованої преципітації в 2, 3,5 і 6 % розчинах ПЕГ [11]. При цьому визначали вміст дрібно- (<11S), середньо- (11S-19S) і великомолекулярних (>19S) імунних комплексів.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм *Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof* і *Statistica*), що розрахований на аналіз клінічної, імунологічної та біохімічної інформації.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі строків рецидивів ЧТ встановлено, що в 76 (55,5 %) хворих вони розвивалися на 2-10-й день нормальної температури на фоні проведення антибактерійної терапії, у 34 (24,8 %) – в період від 11-го дня до 3 тиж. нормальної температури, у 27 (19,7 %) – після 3 тиж. нормалізації температури, тобто після виписки зі стаціонару.

В основній масі хворих рецидив захворювання розвивався одноразово, у 22 (16,1 %) людей відзначено два рецидиви ЧТ, в інших 19 (13,8 %) реєструвалося 3 і більше рецидивів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи показники ФАМ, встановили (табл. 1), що при ЧТ спостерігаються їх негативні зміни, які свідчать про пригнічення макрофагально-фагоцитарної системи (МФС).

Показники ФАМ в основну хвилю ЧТ значно відрізнялися від норми. Так, ФІ у хворих під час основної хвилі ЧТ був у середньому в 1,7 разу нижче норми, ФЧ – в 1,9 разу нижче норми, ІА та ІП також відрізнялись від нормальних значень і склали відповідно $11,2 \pm 0,6$ і $12,3 \pm 0,8$, що було в 1,3 і 2,02 разу нижче від норми.

У період реконвалесценції, незважаючи на проведену антибактерійну терапію, вивчені показники ФАМ, хоч і мали незначну позитивну динаміку, але усе ж значно відрізнялися від норми, що свідчило про порушення в МФС. У період реконвалесценції ФІ становив $16,7 \pm 1,1$, тобто в 1,5 разу нижче норми, ФЧ було також в 1,5 разу нижче норми і становило $2,7 \pm 0,2$, ІА мав значення $11,9 \pm 0,5$, що було в 1,2 разу менше норми, а ІП у середньому дорівнював $15,1 \pm 0,8$, тобто в 1,7 разу був нижче нормального значення.

Під час рецидиву показники ФАМ погіршувалися і достовірно не відрізнялися від відповідних показників під час основної хвилі ЧТ.

Рівень ЦІК у сироватці крові (табл. 2) був значно підвищений, в основному за рахунок збільшення концентрації найбільш токсигенних середньо- і дрібномолекулярних фракцій. При основній хвилі ЧТ загальна концентрація ЦІК перевищувала норму в 1,6 разу і становила $(3,02 \pm 0,12)$ г/л, абсолют-

ний рівень крупномолекулярних ЦІК підвищувався, але їх відсотковий вміст був меншим від норми в 1,3 разу – $(34,7 \pm 2,0) \%$, або $(1,05 \pm 0,06)$ г/л. Значно зростав рівень середньо- і дрібномолекулярної фракцій ЦІК, які в абсолютному значенні становили відповідно $(1,15 \pm 0,06)$ і $(0,86 \pm 0,05)$ г/л, що перевищувало норму в 2 і 1,8 разу.

У період реконвалесценції вказані показники гуморальної ланки імунітету покращувались, але, незважаючи на лікування, вони все одно значно відрізнялись від нормального значення. Загальний рівень ЦІК у сироватці крові залишався підвищеним і становив у середньому $(2,78 \pm 0,12)$ г/л, норма – $(1,88 \pm 0,03)$ г/л. Залишався збільшеним абсолютний вміст як середньо-, так і дрібномолекулярної фракцій ЦІК. Середньомолекулярна фракція ЦІК була підвищеною до $(1,08 \pm 0,05)$ г/л, що в 1,9 разу перевищувало норму, а дрібномолекулярна фракція складала $(0,76 \pm 0,05)$ г/л, тобто в 1,6 разу більше норми.

Під час рецидиву ЧТ показники гуморальної ланки імунітету практично не відрізнялись від таких показників під час основної хвилі ЧТ. Так, загальна кількість ЦІК у сироватці крові під час рецидиву ЧТ підвищувалась до $(2,99 \pm 0,11)$ г/л, зростав також абсолютний вміст середньо- і дрібномолекулярних фракцій ЦІК, сума яких досягала 64,8 % (норма 55,5 %).

При аналізі клітинної ланки імунітету встановлено суттєві порушення з боку цих показників

Таблиця 1

Показники ФАМ у хворих на ЧТ ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна хвиля хвороби (n=52)	Період реконвалесценції (n=49)	Рецидив (n=54)
ФІ	$25,0 \pm 2,0$	$14,5 \pm 1,2$	$16,7 \pm 1,1$	$14,4 \pm 1,1$
ФЧ	$4,0 \pm 0,0$	$2,1 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1$
ІА	$14,8 \pm 0,3$	$11,2 \pm 0,6$	$11,9 \pm 0,5$	$11,3 \pm 0,5$
ІП	$25,0 \pm 1,6$	$12,3 \pm 0,8$	$15,1 \pm 0,8$	$12,4 \pm 0,7$

Таблиця 2

Рівень ЦІК і їх молекулярний склад у хворих на ЧТ ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна хвиля хвороби (n=54)	Період реконвалесценції (n=52)	Рецидив (n=54)
ЦІК загальні, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,02 \pm 0,12$	$2,78 \pm 0,12$	$2,99 \pm 0,11$
>19S	%	$44,5 \pm 2,3$	$34,7 \pm 2,0$	$34,5 \pm 2,1$
	г/л	$0,84 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,06$
11S-19S	%	$30,5 \pm 2,0$	$38,9 \pm 2,0$	$37,9 \pm 1,8$
	г/л	$0,57 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,05$
<11S	%	$25,0 \pm 1,6$	$27,4 \pm 1,7$	$26,9 \pm 1,8$
	г/л	$0,47 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,05$	$0,84 \pm 0,05$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(табл. 3). Під час основної хвилі ЧТ у хворих відзначено зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів у середньому до $(48,1 \pm 1,8) \%$, тобто в 1,3 разу нижче норми. Також відмічено дисбаланс їх субпопуляційного складу: кількість Т-хелперів зменшувалась в 1,3 разу і становила $(35,2 \pm 1,3) \%$, кількість CD8+-клітин незначно відрізнялася від норми, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 знижувався в середньому до $1,74 \pm 0,03$ (норма $1,96 \pm 0,03$).

У період реконвалесценції відзначено незначне покращення вивчених показників, але їх значення все ще були далекі від норми. Так, загальна кількість Т-лімфоцитів становила в середньому $(49,7 \pm 1,9) \%$, норма $(64,7 \pm 2,2) \%$, CD4+-клітини

– $(36,3 \pm 1,3) \%$ від загальної кількості Т-лімфоцитів. Імунорегуляторний індекс був знижений відносно норми в 1,2 разу і становив $1,70 \pm 0,03$.

При аналізі клітинного імунітету під час рецидиву ЧТ встановлено, що досліджувані показники суттєво не відрізняються від таких при основній хвилі ЧТ і характеризуються також зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів, дисбалансом їх субпопуляційного складу, зменшенням імунорегуляторного індексу.

Висновки

1. У хворих з рецидивним перебігом ЧТ відзначено пригнічення макрофагально-фагоцитарної системи, яке проявляється зниженням усіх показ-

Таблиця 3

Показники клітинного імунітету при ЧТ ($M \pm m$)

Показник		Норма	Основна хвиля хвороби (n=54)	Період реконвалесценції (n=52)	Рецидив (n=54)
CD3+	%	$64,7 \pm 2,2$	$48,1 \pm 1,8$	$49,7 \pm 1,9$	$48,3 \pm 2,0$
	г/л	$1,09 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,03$
CD4+	%	$44,6 \pm 1,3$	$35,2 \pm 1,3$	$36,3 \pm 1,3$	$35,5 \pm 1,4$
	г/л	$0,75 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,02$
CD8+	%	$22,8 \pm 1,0$	$20,2 \pm 1,1$	$21,3 \pm 1,1$	$20,1 \pm 1,2$
	г/л	$0,38 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$
CD4/CD8		$1,96 \pm 0,03$	$1,74 \pm 0,03$	$1,70 \pm 0,03$	$1,77 \pm 0,03$

ників ФАМ, а саме зменшенням ФІ, ФЧ, ІА та ІП відносно норми.

2. У таких пацієнтів збільшується рівень ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- і дрібномолекулярної їх фракцій.

3. При ЧТ відзначаються суттєві порушення з боку показників клітинного імунітету, які проявляються Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

Література

1. Борисова М.А., Зарицкий А.М., Цеюков С.П. Брюшной тиф и паратифы А и В. – Киев: Здоровья, 1990. – 192 с.
2. Фролов В.М., Волянский Ю.Л., Хомутянская Н.И. Патогенез и лечение брюшного тифа (клинико-иммунологические и биохимические исследования). – Харьков-Луганск, 1997. – 181 с.
3. Parknill J, Dougan G., James K. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT 18 // *Nature*. – 2001. – V. 413, N 6858. – P. 848-852.

4. Баскаков И.Н. Клиническая эффективность использования циклоферона в комплексной терапии больных брюшным тифом // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вип. 5 (58). – С. 101-119.

5. Баскаков І.М. Рівень «середніх молекул» у хворих на черевний тиф // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 2. – С. 12-14.

6. Ахмедов Д.Р., Фролов В.М., Хомутянская Н.И. Клинико-лабораторные особенности брюшного тифа в условиях эпидемической заболеваемости // Юбил. сб. Дагестанского мед. ин-та. – Махачкала, 1992. – Ч. 1. – С. 108-110.

7. Зарицкий А.М., Фролов В.М., Зюзин В.А. Эпидемиология и профилактика брюшного тифа и паратифов А и В: Пособие для врачей. – Киев-Луганск, 1992. – 32 с.

8. Юшук М.В., Царегородцев А.Д. Брюшной тиф: Лекции по инфекционным болезням. – М., 1996. – С. 8-28.

9. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // *Лабор. дело*. – 1989. – № 6. – С. 116-118.

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

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

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RECURRENT COURSE OF ABORIGINAL TYPHUS

I.M. Baskakov, H.S. Vafakulova

SUMMARY. In the patients with recurrent course of abdominal typhus is marked an oppression of

macrophagal-phagocytic system, which is manifested by decrease of all parameters of phagocytic activity of monocytes, namely, lowering of phagocytic index, phagocytic number, index of attraction and index of digestion concerning norm. Simultaneously at abdominal typhus the level of circulating immune complexes in blood serum is increased, mainly at the expense of increase of concentration of the most toxic their fractions. In the patients with abdominal typhus are marked the important infringements on the part of parameters of cellular immunity, which are manifested by T-lymphopenia, disbalance of subpopulative structure of T-lymphocytes, reduction of immunoregulatory index CD4/CD8.

© Маматкулов І.Х., Бектеміров А.М.-Т., Атаєва М.А., 2004
УДК 615.371/.372-036.8

І.Х. Маматкулов, А.М.-Т. Бектеміров, М.А. Атаєва

ВИВЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВАКЦИНИ «ТУРНИМ-ВІ» У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ВАКЦИНАЦІЇ

НДІ епідеміології, мікробіології та інфекційних захворювань МОЗ РУз,
Бухарський медичний інститут (Узбекистан)

Проведено дослідження з визначення імунологічної ефективності вакцини Typhim-Vi, виробництва французької фірми Pasteur Merie. Вакцина є високоочищеною полісахаридною фракцією капсулярного Vi-полісахариду *Salmonella typhi*. Вакцина вводиться однократно, підшкірно. Вакцинацію проводили за епідеміологічними показаннями у період підйому захворюваності. Через 3-4 роки визначали титр антитіл у РНГА. Імунна відповідь після імунізації вакциною Typhim-Vi зберігається до 4 років у 74,4 % вакцинованих. Найвища імунна відповідь відзначена в групі осіб у віці 30-39 років. Висока імунна відповідь частіше відзначалася в жінок, ніж у чоловіків.

Черевний тиф – гостра антропонозна інфекція, що характеризується ураженням лімфатичного апарату тонкої кишки, бактеріємією та інтоксикацією. Черевний тиф поширений повсюдно, але особливо значні епідемії спостерігаються в країнах Азії, Африки і Південної Америки [1]. За даними ВООЗ, у

світі щорічно реєструється біля 20 млн випадків черевного тифу і біля 800 тис. летальних вислідів. У 3-5 % осіб, що переохворіли, спостерігається хронічне бактеріоносійство. В останні роки бактеріовиділювачі є основними джерелами інфекції. Сприйнятливість до черевного тифу висока, перенесена хвороба залишає після себе стійкий імунітет, повторне захворювання рідкісне [1].

Черевний тиф із повною підставою можна назвати хворобою СНД, незалежно від рівня санітарно-гігієнічних стандартів відзначені випадки захворювання. Це обумовлено міграційними процесами, ростом торгових зв'язків, у тому числі і харчовими продуктами.

Найбільш грізним проявом епідемічного неблагополуччя варто визнати серйозну епідемію черевного тифу в Середній Азії, що почалася в Республіці Таджикистан і поширилася на ряд суміжних держав. Докладний аналіз цього класичного епідемічного спалаху разом із ВООЗ дозволив зробити дуже невтішний висновок про першу значну епі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

демію, викликану стійкими до лікарських засобів штамми бактерій черевного тифу [2].

Епідемія в Таджикистані, що характеризується тисячами випадків захворювання (12630 у 1996 р., 26 803 – за 10 міс. 1997 р. і 8 344 – за той же період 1998 р.) і сотнями летальних вислідів, продовжується в підгострій формі, роблячи істотний негативний вплив на епідситуацію як у країнах СНД (1333 випадки захворювань у Киргизії в 1998 р.), так і в Республіці Узбекистан.

В 1994 р. ВООЗ рекомендувала масову імунізацію проти черевного тифу Vi-антигенною вакциною як засіб стабілізації захворюваності цією інфекцією. З урахуванням епідеміологічної ситуації в деяких країнах СНД щеплення проти черевного тифу необхідні визначеним контингентам.

У період підйому захворюваності на черевний тиф у Самаркандській області Республіки Узбекистан в 1998-1999 рр. була проведена імунізація жителів цього регіону вакциною *Typhim-Vi*, виробництва французької фірми *Pasteur Merie*. Вакцина є високоочищеною полісахаридною фракцією капсулярного Vi-полісахариду *Salmonella typhi*. Вакцина вводиться однократно, підшкірно [3].

Мета дослідження – оцінити стан індивідуального поствакцинального імунітету осіб, вакцинованих *Typhim-Vi*, у віддалені терміни після щеплення.

Матеріали і методи

Було обстежено 83 людини, щеплені вакциною *Typhim-Vi*, що мешкають в Тайлакському районі Самаркандської області. Дослідження проводилися через 3-4 роки після вакцинації, з метою оцінки зберігання імунітету в гіперендемічному з черевного тифу регіоні.

Титр антитіл визначали в РПГА з комерційним черевно-тифозним еритроцитарним діагностиком.

З 83 обстежених 29 (34,9 %) були чоловіки, 54 (65,1 %) – жінки. Добір проводили методом випадкової вибірки. В обстежених брали кров для виділення сироватки і подальшого дослідження. Вік щеплених склав від 4 до 71 року. Дітей до 14 років було 17 (20,4 %), дорослих – 66 (79,6 %). Серед дітей переважала група у віці 8-14 років як найбільш сприйнятлива до інфікування черевним тифом (16 із 17 дітей). Серед дорослих переважали особи активного працездатного віку і молодь (віком 20-29 років – 26,5 %, 30-35 років – 24,0 %, 15-19 років – 16,8 %).

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз титрів антитіл, отриманих у РПГА, показав таке: у 26 обстежених (31,3 %) визначався титр 1:1280, у 1 (1,2 %) – 1:640, у 7 (8,5 %) – 1:160, у 3 (3,6 %) – 1:80, у 9 (10,8 %) – 1:40, у 16 (19,3 %) – 1:20. Антитіла не виявлялися в 21 людини (25,3 %) (табл. 1).

Віковий аналіз поствакцинального імунітету показав, що імунітет з найвищою реакцією й три-

Таблиця 1

Титр протичеревнотифозних антитіл у щеплених вакциною *Typhim-Vi* залежно від віку

Вік, роки	Титр															
	Від'ємний		1:20		1:40		1:80		1:160		1:640		1:1280		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-3																
4-7									1	100,0					1	1,2
8-14	5	31,2	6	37,5	1	6,2			2	12,5			2	12,5	16	19,3
15-19	4	28,6	3	21,4	1	7,1	1	7,1	1	7,1			4	28,5	14	16,
20-29	4	18,9	6	27,2	1	4,5	2	9,0	2	9,0			7	31,8	22	26,5
30-39	4	20,0	1	5,0	4	20	-	-	-	-			11	55,0	20	24,0
40-49	2	28,6	-	-	2	28,6	-	-	1	14,3	1	14,3	1	14,3	7	8,5
50-59	1	100				-									1	1,2
60 і >	1	50,0	-		-								1	50,0	2	2,4
Разом	21	25,3	16	19,3	9	10,8	3	3,6	7	8,5	1	1,2	26	31,3	83	100,0

Таблиця 2

Титр протичеревнотифозних антитіл у вакцинованих залежно від статі

Стать	Титр																			
	Від'ємний		1:20		1:40		1:80		1:160		1:320		1:640		1:1280		1:2560		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоло- віки	5	17,2	8	27,5	4	13,7	–	–	3	10,3	–	–	1	3,4	8	27,5			29	34,9
Жінки	16	29,6	8	14,8	5	9,2	3	5,5	4	7,4	–	–	–	–	18	33,3	-	-	54	65,1
Разом	21	25,3	16	19,2	9	10,8	3	3,6	7	8,4	–	–	1	1,2	26	31,3	-	-	83	100,0

валим збереженням відзначений у групі осіб віком 30-39 років (у 55,0 % виявлено найвищий титр антитіл – 1:1280). Далі йдуть група у віці 20-29 років (той же титр у 31,8 %) і 15-19 років (у 28,5 %). Слід зазначити, що в усіх вікових групах негативні результати реєструвалися в межах 18,9-31,2 %.

Аналіз розподілу титру антитіл залежно від статі вакцинованих (табл. 2) показав, що в жінок відзначався найбільший відсоток негативних результатів (29,6 проти 17,2 % у чоловіків). У свою чергу, найвищий титр 1:1280 визначався в 33,3 % жінок (проти 27,5 % у чоловіків).

Таким чином, напруженість імунітету у щеплених вакциною *Typhim-Vi*, визначена в РПГА з черевнотифозним еритроцитарним діагностиком, через 4 роки після застосування препарату досягла найвищих показників (у титрі 1:1280) у 31,3 % людей, негативні результати реєструвались у 25,3 %. Кількість вакцинованих із титрами антитіл у межах 1:20 до 1:640 розподілилася таким чином: 1:20 – 19,2 %, 1:40 – 10,8 %, 1:80 – 3,6 %, 1:160 – 8,4 %, 1:640 – 1,2 %.

У результаті встановлено, що відсоток позитивних проб склав 74,7 %, а негативних – 25,3 %, тобто в 2,9 разу більше.

Довгий час проведення вакцинації проти черевного тифу було обмежено високою реактогенністю відповідних традиційних вакцин, тому органи санепіднагляду відводили вакцинації допоміжну роль у заходах щодо контролю захворюваності на черевний тиф. Поява черевнотифозних вакцин нового покоління на основі очищеного Vi-антигену *S. typhi* дає можливість проведення масових профілактичних заходів.

Результати дослідження щеплених вакциною *Typhim-Vi* показали її повну безпечність, ареактогенність і високу імунологічну ефективність.

Висновки

- Імунна відповідь після щеплення вакциною *Typhim-Vi* зберігається до 4 років у 74,4 % вакцинованих.
- Найвища імунна відповідь відзначена в групі осіб віком 30-39 років.
- Висока імунна відповідь частіше відзначалася в жінок, ніж у чоловіків.

Література

- Покровский В.И., Малеев В.В. Клинические и эпидемиологические особенности вирусного гепатита А и брюшного тифа // Вакцинология. – 1999. – № 3. – С 33-37.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Апарин П.Г. Новые технологии помогают в борьбе с эпидемией. Брюшной тиф: Тревожные тенденции // Там же. – 1999. – № 3. – С 38-42.
- Видадь. Лекарственные средства в России: Справочник. – 2002. – 1200 с.

STUDY OF IMMUNOLOGIC EFFICACY OF VACCINE «TYPHIM-VI» IN KISTANT TERMS AFTER VACCINATION

I.Kh. Mamatkulov, A.M.-T. Bektemirov, M.A. Atayeva

SUMMARY. Investigation of determination of immunologic efficacy of vaccine *Typhim-Vi*, manufactured by French Firm Pasteur Merie, has been carried out. This vaccine is a highly-purified polysaccharide fraction of capsular Vi-polysaccharide *Salmonella typhi*. Vaccine is administered by means of momentaneous hypodermic injection. Vaccination was performed according to epidemiologic indications in the period of morbidity rising. 3-4 years later determined the titre of antibodies. Immune response after immunization with vaccine *Typhim-Vi* remains up to 4 years in 74,4 % vaccinated patients. The highest immune response was marked in the group of 30-39-year-old patients. High immune response was marked more often in women than in men.

В.С. Копча, С.А. Деркач, Н.А. Васильєва, Л.І. Романчук

АДГЕЗИВНІ ТА АНТИЛІЗОЦИМНІ ВЛАСТИВОСТІ ШИГЕЛ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (м. Харків)

*На підставі дослідження шигел Зонне і Флекснера, виділених від 184 хворих, встановили пряму залежність ступеня тяжкості недуги від показників адгезивності та антилізоцимної активності (АЛА) збудників. Це дозволяє стверджувати, що існують внутрішньовидові міжштамові відмінності шигел, виділених від хворих на дизентерію у теперішній час. Автори стверджують, що, на відміну від минулих років, *S. sonnei* приблизно так само здатна до адгезії та інактивації лізоциму, як і *S. flexneri*, з чим може бути пов'язане зростання тяжкості сучасного шигельозу Зонне. Адгезивність шигел та їх АЛА можуть бути додатковими факторами, які обумовлюють ступінь тяжкості дизентерії. Зростання популяції циркулюючих штамів шигел з високими показниками адгезивності та АЛА може свідчити про загрозу погіршення епідемічної ситуації на відстежуваній території.*

В останнє десятиліття внаслідок ускладнення епідемічної ситуації в Україні особливого поширення набули гострі кишкові інфекції (ГКІ), у тому числі й шигельоз [1, 2]. Встановлено, що на клінічні прояви інфекційних недуг впливають численні фактори патогенності мікроорганізмів. За останні 30 років про них з'явилися абсолютно нові дані. У теперішніх соціально-економічних умовах під впливом довоколишніх негараздів змінюється не тільки епідемічний процес, але й біологічні, антигенні, імуногенні та інші особливості збудників ГКІ.

Припускають, що соціальні умови, які пригнічують активність механізму передачі шигел, призводять до формування популяцій збудника, які володіють селективними перевагами і намагаються вижити в екстремальних умовах. Зокрема, не виключається зв'язок росту захворюваності на шигельоз з набуттям збудниками додаткових факторів патогенності – передусім здатності до адгезії та АЛА.

Нині адгезія збудника до поверхні епітелію розглядається як початковий етап його колонізації слизових оболонок, що передуює розвитку інвазивних уражень [3, 4]. Водночас адгезивність

забезпечує стабільне заселення макроорганізму нормальною мікрофлорою, що створює екологічний бар'єр для інфекційних агентів [5].

Важливою біологічною властивістю лізоциму (мурамідази) є антимікробна дія, пов'язана з його здатністю розщеплювати полісахаридну частину клітинної мембрани, викликаючи лізис бактерій (стрептококи групи А, грамнегативні бактерії та гриби). Крім цього, лізоцим пригнічує хемотаксис нейтрофілів і продукування ними токсичних кисневих радикалів, збільшує швидкість поглинання бактерій і проліферацію лімфоцитів. Іншими словами, лізоцим регулює запальні реакції і впливає на процеси фагоцитозу. Основними джерелами цього фактору неспецифічного захисту є моноцити крові, нейтрофіли, макрофаги, серозні клітини товстої кишки. При шигельозі в результаті ураження кишкових залоз секреція лізоциму знижується. З іншого боку, патогенні (у тому числі й шигели) та умовно-патогенні мікроорганізми здатні інактивувати лізоцим, що призводить до пригнічення антимікробної функції [2].

Метою дослідження стало вивчення адгезивності та АЛА шигел Флекснера і Зонне, виділених від хворих з різним ступенем тяжкості недуги, а також порівняння їх з відповідними факторами вірулентності музейних штамів, що циркулювали серед населення в 1960 р.

Матеріали і методи

Обстежено 184 хворих на гострий бактеріологічно підтверджений шигельоз (Зонне – 82, Флекснера – 102). Легкий ступінь хвороби встановлено у 42 (22,8 %), середньотяжкий – у 92 (50,0 %), тяжкий – у 50 (27,2 %) обстежених осіб. Усі хворі – жінки віком 19-52 роки, які належали до режимного закритого закладу.

Адгезивність бактерій вивчали розгорнутим пробірковим методом, запропонованим В.І. Бріліс і співавт. [5]. Зокрема, використовували такі показники: середній показник адгезії (СПА) – середня кількість мікробів, що прикріпилися до 1 еритроцита; коефіцієнт участі еритроцитів в адгезії (К) –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відсоток еритроцитів, які мають на своїй поверхні адгезовані мікроби; індекс адгезивності мікроорганізмів (IAM) – середня кількість мікробних клітин на одному еритроциті, що бере участь в адгезивному процесі. Адгезивність вважали нульовою при СПА від 0 до 1,0, низькою – при СПА від 1,01 до 2,0, середньою – від 2,01 до 4,0, високою – понад 4,0. Неадгезивним вважали мікроорганізм при IAM < 1,75, низькоадгезивним – при IAM від 1,76 до 2,5, середньоадгезивним – при IAM від 2,51 до 4,0 і високоадгезивним при IAM вище 4,0.

АЛА мікроорганізмів визначали прискореним методом В.Ю. Соколова [6]. Для цього на попередньо залиті 1,5 % м'ясопептонним агаром чашки Петрі з концентрацією лізоциму 1-10 мкг/мл і кроком 1 мкг/мл петлею наносили біомасу добової агарової культури, формуючи «п'яточки» діаметром 3-5 мм. Вирослі штами вбивали парами хлороформу і поверх заливали другим шаром – 0,7 % м'ясопептонним агаром, що містив завис тест-штаму *Micrococcus lysodeikticus* 2665 у дозі 10^9 на 1 мл агару, і знову інкубували 18-24 год. Підраховували активні штами за ростом колоній мікрокока навколо колоній випробуваних культур. При рівні АЛА менше 2 мкг її вважали низькою, від 2 до 3 мкг – середньою і більше 3 мкг – високою.

Для оцінки змін адгезивності та АЛА з часом сучасні штами шигел порівнювали з 20 музейними штамами *S. sonnei* та 20 – *S. flexneri*, що циркулювали серед населення в 1960 р.

Дослідження виконували в Інституті мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (м. Харків) при люб'язній допомозі директора Інституту проф. Ю.Л. Волянського. Використовували музейні штами шигел цього ж закладу.

Оцінку достовірності різниці отриманих даних здійснювали за t-критерієм Стюдента для малої вибірки.

Результати досліджень та їх обговорення

Виявили, що для усіх сучасних штамів *S. sonnei* та *S. flexneri* притаманні адгезивні властивості та антилізоцимна активність. Причому низько- та високоадгезивні збудники обох видів становлять приблизно однакову частку – відповідно (25,6±4,8) і (19,5±4,4) % від усіх штамів *S. sonnei* та (20,6±4,0) і (30,4±4,6) % – *S. flexneri*, а середньоадгезивні – більшість – відповідно (54,9±5,5) і (49,0±4,9) %.

Важливо, що простежується чітка закономірність між здатністю шигел до адгезії та ступенем тяжкості недуги: між цими критеріями встановлено сильний прямий корелятивний зв'язок ($r=0,82...0,94$). Так, шигельоз легкого ступеня спричиняло (66,7±9,1) % шигел Зонне і (80,0±10,3) % шигел Флекснера з низькою та жодного штаму – з високою адгезивністю. Натомість низькоадгезивні збудники не ставали причиною тяжкого шигельозу, який у більшості випадків викликали високоадгезивні шигели: (52,6±11,5) % – Зонне і (64,5±8,6) % –

Флекснера. Закономірно абсолютна більшість мікроорганізмів із середньою здатністю до адгезії ставала причиною недуги із середнім ступенем тяжкості (табл. 1).

Порівняно з музейними штамами шигел, які циркулювали у 1960 р., простежується наступна закономірність: поряд з приблизно однаковим розподілом частоти виділення збудників одного виду з низькою та середньою адгезивністю у різні роки, нині нерідкими є високоадгезивні штами шигел Зонне (19,5±4,4 %), чого раніше не траплялося. Це свідчить про очевидне зростання вірулентності теперішніх мікроорганізмів цього виду. Як і раніше, тепер серед *S. flexneri* переважають високо- і середньоадгезивні мікроорганізми. При цьому суттєвої різниці між адгезивністю сучасних штамів *S. sonnei* та *S. flexneri* не виявлено.

Подібна закономірність простежується і при аналізі усіх показників адгезії (СПА, К, IAM) для шигел різних видів, що виділяються від хворих з різними ступенями тяжкості недуги (табл. 2, мал. 1).

Це дозволяє твердити, що існують внутрішньовидові міжштамові відмінності шигел, виділених від різних хворих у теперішній час.

Важливо, що СПА та IAM свіжовиділених штамів *S. flexneri* достовірно нижчі, а К теперішніх культур Зонне значно вищий від відповідних показників музейних штамів ($P<0,05-0,01$). У цілому зазначені показники свіжовиділених представників виду *S. sonnei* наближалися до відповідних значень для *S. flexneri* ($P>0,05$ в усіх випадках). Однак усі аналізовані параметри музейних штамів шигел Зонне були достовірно меншими, порівняно з шигелами Флекснера ($P<0,01-0,001$), що відповідає відомому факту нижчої вірулентності шигел Зонне порівняно зі збудниками Флекснера.

Відтак, можна зробити важливий висновок про загальне зростання вірулентності теперішніх штамів *S. sonnei* та ослаблення – *S. flexneri*, що згладжує встановлені раніше відмінності між цими видами.

Отримані дані свідчать, що для усіх досліджених клінічних ізолятів шигел притаманна АЛА. Однак її рівень неоднаковий і характеризується подібною до адгезивності прямою залежністю із ступенем тяжкості дизентерії ($r=0,78...0,92$).

Важливо, що низька АЛА нинішніх *S. sonnei* виявляється суттєво рідше, а висока частіше, ніж у 1960 р. (табл. 1). Щоправда, для штамів *S. flexneri* різних років достовірної різниці не встановлено. Цікаво, що сучасних штамів *S. sonnei*, які високоактивні стосовно здатності специфічно інактивувати лізоцим, усе ж значно менше, ніж *S.*

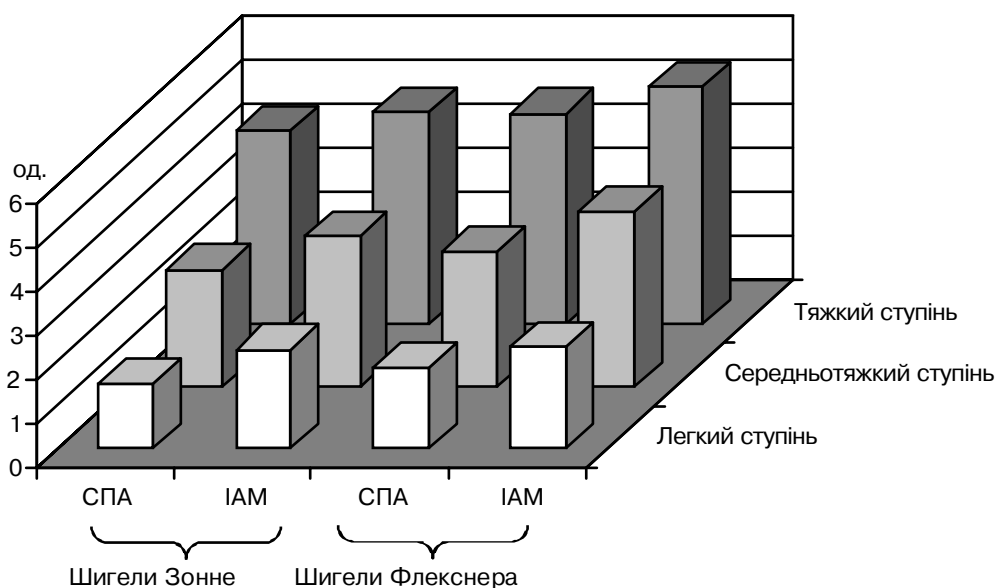
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Частота виділення шигел з різними адгезивними властивостями та АЛА залежно від тяжкості дизентерії ($M \pm m$)

Ступінь тяжкості шигельозу	Адгезивність						АЛА					
	низька		середня		висока		низька		середня		висока	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<i>S. sonnei</i>												
Легкий (n=27)	18	66,7±9,1	9	33,3±9,1	0	-	21	77,8±8,0	6	22,2±8,0	0	-
Середній (n=36)	3	8,3±4,6	27	75,0±7,2	6	16,7±6,2	5	13,9±5,8	26	72,2±7,5	5	13,9±5,8
Тяжкий (n=19)	0	-	9	47,4±11,5	10	52,6±11,5	0	-	7	36,8±11,1	12	63,2±11,1
Усі свіжовиділені штами (n=82)	21	25,6±4,8	45	54,9±5,5	16	19,5±4,4*	26	31,7±5,1*	39	47,6±5,5	17	20,7±4,5*,**
Музейні штами (n=20)	7	35,0±10,7**	13	65,0±10,7	0	-	14	70,0±10,2**	6	30,0±10,2	0	-
<i>S. flexneri</i>												
Легкий (n=15)	12	80,0±10,3	3	20,0±10,3	0	-	8	53,3±12,9	7	46,7±12,9	0	-
Середній (n=56)	9	16,1±4,9	36	64,3±6,4	11	19,6±5,3	11	19,6±5,3	31	55,4±6,6	14	25,0±5,8
Тяжкий (n=31)	0	-	11	35,5±8,6	20	64,5±8,6	1	3,2±3,2	7	22,6±7,5	23	74,2±7,9
Усі свіжовиділені штами (n=102)	21	20,6±4,0	50	49,0±4,9	31	30,4±4,6	20	19,6±3,9	45	44,1±4,9	37	36,3±4,8
Музейні штами (n=20)	3	15,0±8,0	10	50,0±11,2	7	35,0±10,7	3	15,0±8,0	6	30,0±10,2	11	55,0±11,1

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця ($P < 0,05-0,01$) між свіжовиділеним і відповідним музейним штамом шигел;
** – з відповідним штамом *S. flexneri* ($P < 0,05-0,001$).



Мал. 1. Залежність ступеня тяжкості різних видів шигельозу від деяких показників адгезивності збудників.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники адгезивності та АЛА шигел при різних ступенях тяжкості дизентерії, а також порівняння властивостей свіжовиділених і музейних штамів збудників ($M \pm m$)

Ступінь тяжкості недуги	СПА, од.		К, %		ІАМ, од.		АЛА шигел, мкг	
	шигельоз Зонне	шигельоз Флекснера	шигельоз Зонне	шигельоз Флекснера	шигельоз Зонне	шигельоз Флекснера	шигельоз Зонне	шигельоз Флекснера
Легкий	1,48±0,19	1,85±0,22	65,78±3,43	79,39±4,22	2,25±0,60	2,33±0,55	1,85±0,31	1,94±0,34
Середній	2,66±0,29	3,07±0,34	78,22±3,84	77,36±4,36	3,40±0,49	3,97±0,61	2,44±0,62	3,66±0,75
Тяжкий	4,40±0,57	4,79±0,53	91,75±4,70	88,84±4,95	4,80±0,66	5,39±0,72	5,11±0,80	6,52±0,78
Усі свіжовиділені штами	2,85±0,31	3,24±0,43*	78,58±3,99*	81,86±4,51	3,63±0,58	3,96±0,63*	3,13±0,58*	4,04±0,62*
Музейні штами	2,20±0,40**	4,33±0,68	56,70±3,09**	80,78±5,65	3,88±0,73**	5,36±0,86	1,88±0,47**	7,27±1,11

flexneri з такою активністю: відповідно ($20,7 \pm 4,5$) проти ($36,3 \pm 4,8$) % ($P < 0,05$, табл. 1). Однак АЛА теперішніх шигел Зонне достовірно вища, ніж музейних: ($3,13 \pm 0,58$) проти ($1,88 \pm 0,47$) мкг, а шигел Флекснера, навпаки, – нижча: ($4,04 \pm 0,62$) проти ($7,27 \pm 1,11$) мкг ($P < 0,05$, табл. 2). Подібно до показників адгезивності, АЛА сучасних штамів *S. sonnei* приблизно така ж, як і *S. flexneri*, що принципово відрізняє їх від музейних штамів: ($1,88 \pm 0,47$) мкг для *S. sonnei* і ($7,27 \pm 1,11$) мкг для *S. flexneri* ($P < 0,001$).

Загальноприйнято, що пусковим механізмом у патогенезі шигельозу є адгезія збудників до слизової оболонки кишки після руйнації шару слизу, а потім і глікокаліксу їх ферментами (гіалуронідазою і нейрамінідазою). Адгезин (фактор колонізації) відповідає рецептору так само, як ключ замку. Адгезія залежить як від наявності адгезинів у бактерійних клітин, так і від числа й розподілу поверхневих рецепторів на клітинах макроорганізму. Останнє пояснює відмінності в адгезії того ж штаму бактерій до різноманітних відділів і структурних утворень слизової оболонки травного каналу. Можливість інфекційних уражень пропорційна числу специфічних рецепторів на поверхні слизової оболонки, де відбувається адгезія бактерій [7-9].

Отримані дані дозволяють припустити, що відзначене в останні роки поступове наближення «легкого» шигельозу Зонне до «тяжкого» Флекснера [2, 10] частково може бути пояснене зростанням адгезивності та АЛА нинішніх штамів *S. sonnei*. Щоправда, не усі дослідники погоджуються з гіпотезою про те, що для сучасних штамів

S. sonnei притаманні вища адгезивність та АЛА, ніж у представників цього виду 60-х років збіглого століття. Відтак вони стверджують, що ріст захворюваності населення шигельозом Зонне і Флекснера в останні роки не зумовлений збільшенням вірулентності збудників [11]. На нашу думку, ці розбіжності можуть бути зумовлені географічною неоднорідністю досліджуваних культур мікроорганізмів (згадані науковці наводять дані для м. Перм, Росія).

З другого боку, простежувана раніше чітка кореляція між клінічними й епідеміологічними проявами інфекційного процесу та природою етіологічного чинника зараз встановлюється значно рідше [12].

Так, при розслідуванні «молочних» і «сметанних» спалахів шигельозу Зонне було показано, що, крім порушення технології виробництва, велике значення має зміна плазмідного профілю збудника. При цих же дослідженнях була виявлена внутрішньопопуляційна неоднорідність циркулюючих серед людей штамів шигел Зонне.

Підтвердженням вищевикладеного стали дані, отримані при експериментальних дослідженнях [13]. Автором було встановлено, що шигели Зонне, попавши в об'єкти довкілля, суттєво змінюють свої патогенні властивості. В експериментах на 231 морській свинці при нанесенні на кон'юнктиву ока нативної культури шигел Зонне (24 культури) у 100 % випадків виник яскраво виражений кератокон'юнктивіт. Однак внесення в очі свинки культур шигел Зонне, виділених з молока, в жодному випадку кон'юнктивіту не викликали.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тепер, завдяки розвитку молекулярної біології, генетики, мікробіології, епідеміології та пов'язаних з ними дисциплін, зрозуміло, що патогенність – це генетично детермінована здатність мікроорганізмів викликати захворювання в хазяїна, а її носієм є клон або клонова лінія [14-18].

Природні популяції бактерій одного виду складаються з багатьох клонових ліній і є гетерогенними не тільки за фенотипними ознаками, але й за рівнем патогенності та вірулентності окремих клонів. Таким чином, для конкретного визначення рівня патогенності необхідно використовувати не «вид» мікроорганізмів як такий, а окремі штами цього виду [19]. У свою чергу, вірулентність також є штамовою, а не видовою ознакою. Гетерогенність мікробних популяцій є наслідком як модифікаційної мінливості, так і процесу адаптації мікроорганізмів до умов довкілля [20, 21].

Таким чином, при урахуванні даних про гетерогенність бактерійних популяцій стає зрозумілим, що старий підхід до ясного вирішення питання про ніби-то принципову відмінність *S. sonnei* від *S. flexneri* з позицій наявності тільки міжвидових розбіжностей рівня патогенності мікроорганізмів з часом втрачає істинність.

Висновки

1. Виявлена пряма залежність ступеня тяжкості недуги від показників адгезивності та АЛА шигел дозволяє стверджувати, що існують внутрішньовидові міжштамові відмінності збудників, виділених від хворих на дизентерію у теперішній час.

2. На відміну від минулих років, *S. sonnei* приблизно так само здатна до адгезивності та інактивації лізоциму, як і *S. flexneri*, з чим може бути пов'язане зростання тяжкості сучасного шигельозу Зонне.

3. Показники вірулентності шигел (СПА, К, ІАМ та їх АЛА) можуть бути додатковими об'єктивними критеріями ступеня тяжкості дизентерії.

4. Зростання популяції циркулюючих штамів шигел з високими показниками адгезивності та АЛА може свідчити про загрозу погіршення епідемічної ситуації на відстежуваній території.

Література

1. Марієвський В.Ф. Кишкові інфекції та їх вплив на здоров'я населення // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 1. – С. 5-10.
2. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.

3. Corthesy-Tyeulaz I., Porta N., Pringault E. et al. Adhesion of *Helicobacter pylori* to polarized T84 human intestinal cell monolayers is pH dependent // Infect. Immunity. – 1996. – V. 64, N 9. – P. 3827-3832.

4. Sanderson K., Ghazali F.M., Kirov S.M. Colonization of streptomycin-treated mice by *Aeromonas* species // J. Diar. Dis. Res. – 1996. – V. 14, N 1. – P. 27-32.

5. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабор. дело. – 1986. – № 4. – С. 210-212.

6. Соколов В.Ю. Ускоренный метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // Там же. – 1991. – № 10. – С. 64-66.

7. Яцкив М.В. Состояние колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки при хроническом неязвенном колите // Колонизационная резистентность. – М., 1988. – Ч. 1. – С. 91.

8. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.

9. Маянский А.Н., Воробьева О.Н., Малышева Э.Ф., Малышев Ю.В. Взаимоотношения между естественной колонизацией и адгезией бактерий к буккальному эпителию у человека // Журн. микробиол. – 1990. – № 2. – С. 18-20.

10. Прокопів О.В. Етіологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти еволюції гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 1. – С. 33-37.

11. Сергеев В.И., Лебедева Т.М., Сармометов Е.В. и др. Оценка выживаемости в воде и адгезивности свежесделанных и музейных штаммов *Shigella sonnei* и *Shigella flexneri* // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 4. – С. 32-33.

12. Слободкін В.І., Шелкова Н.Г., Волянський А.Ю. та ін. Актуальні проблеми бактерійних кишкових інфекцій, що перебігають на кшталт харчових отруєнь // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 96-100.

13. Круглова Т.Е. Влияние внешней среды на вирулентность шигелл Зонне // Эпидемиол. и профилактик. кишечн. инф. – Горький, 1980. – С. 20-24.

14. Лабораторна діагностика та діагностичні критерії змішаних гострих кишкових інфекцій: Метод. реком. / Волянський Ю.Л., Деркач С.А., Носатенко А.І. та ін. – Харків, 2000. – 52 с.

15. Ряпис Л.А., Липницкий А.В. Микробиологические и популяционно-генетические аспекты патогенности бактерий // Журн. микробиол. – 1998. – № 6. – С. 109-113.

16. Петровская В.Г. Генетические основы вирулентности патогенных и условно патогенных бактерий // Там же. – 1984. – № 7. – С. 77-85.

17. Фролов А.Ф., Зарицкий А.М., Фельдман Ю.М. Новые принципы и критерии оценки патогенных и условно патогенных микроорганизмов // Там же. – 1986. – № 9. – С. 93-97.

18. Фролов А.Ф., Зарицкий А.М., Фельдман Ю.М. Еще раз об условной патогенности микроорганизмов (Ответ оппоненту) // Там же. – 1989. – № 5. – С. 96-98.

19. Петровская В.Г. К дискуссии по поводу статьи Фролова А.Ф. и соавт. // Там же. – 1987. – № 6. – С. 71-73.

20. Бухарин О.В., Гриценко В.А. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий // Там же. – 2000. – № 1. – С. 103-106.

21. Деркач С.А., Носатенко А.І., Копча В.С. та ін. Фактори патогенності ентеробактерій, виділених від хворих на змішані кишкові інфекції // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 41-44.

ADHESIVE AND ANTILYSOZYME PROPERTIES OF SHIGELLAS

V.S. Kopcha, S.A. Derkach, N.A. Vasylyeva,
L.I. Romanchuk

SUMMARY. Basing on the researches of shigellas *sonnei* and *flexneri*, isolated from 184 patients, it

was established the direct dependence of disease severity on parameters of adhesive and antilysozyme activity of pathogenes. It allows to assert that there are infraspecific interstrain differences of shigellas, isolated from patients with dysentery nowadays. The authors approve that in contrast to the last years, *S. sonnei* is approximately equally capable to adhesion and inactivation of lysozyme as *S. flexneri*. It can be the reason of severity increase of modern shigellosis *sonnei*. Parameters of adhesions of shigellas and their antilysozyme activity can be additional objective criteria of dysentery severity. Height of population of circulating cultures of shigellas with the high indices of adhesive and antilysozyme activity can testify to the threat of worsening of epidemic situation on the observed territory.

© Штатсько О.І., Пентюк О.О., Вербіловський Я.П., 2004
УДК 616.98-08:616.34-008.314.4:615.015

О.І. Штатсько, О.О. Пентюк, Я.П. Вербіловський

ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ДІАРЕЙ СИЛІКСОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Проведена оцінка ефективності застосування силіксу у хворих з гострими кишковими інфекціями (ГКІ). Показано, що силікс, ентеросорбент кремнеземної природи, є ефективним засобом терапії інфекційних діарей. Призначення силіксу не викликає розвитку побічних реакцій, не знижує активність інших препаратів, що приймаються одночасно, не має негативного впливу на функціональний стан кишок.

ГКІ, що супроводжуються діареєю, посідають чільне місце серед інфекційних хвороб за захворюваністю і смертністю навіть у високорозвинених країнах [1]. В США, наприклад, реєструється від 2 до 4 млн випадків інфекційної діареї за рік (1,4 випадки захворювань за рік на одну людину), що є причиною більш ніж 900 000 госпіталізацій та 6 000 смертей щороку, здебільшого серед людей похилого віку [2].

Лікування ГКІ має спрямовуватись на: нейтралізацію та елімінацію збудника; припинення власної діареї; відновлення нормальних функцій кишок та водно-електролітного балансу. Призначення антибіотиків та інших хіміотерапевтичних засобів

не доцільне при діареях вірусного походження (35-50 % усіх випадків), тоді як список спричинених ними побічних ефектів весь час поповнюється [2-4]. Регідратаційні засоби, застосування яких дало можливість значно скоротити летальність від зневоднення, виявились не здатними захистити організм від генералізації інфекційного процесу і формування носійства, не здатні відновити моторику кишок [1, 2]. Широке застосування антисекреторних та антипропульсивних препаратів (аналоги опіатів, блокатори М-холінорецепторів, агоністи альфа-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів та ін.), як і призначення пробіотиків та ферментів, мають серйозні перестороги, оскільки не забезпечують елімінацію збудника і його токсинів з організму хворого [1, 5, 6].

Силікс, створений на основі високодисперсного кремнезему, відзначається високою сорбційною активністю щодо мікроорганізмів і токсинів білкової та білково-ліпідної природи. Експериментально була доведена його здатність посилювати всмоктування води, глюкози та електролітів, а також збільшувати біодоступність малорозчинних лікарських препаратів [7].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження була оцінка терапевтичної ефективності застосування силіксу (виробник – Київське фармацевтичне підприємство «Біофарма») у комплексній терапії хворих з інфекційними діареями.

Матеріали і методи

Обстежено 110 хворих на ГКІ різної етіології та ступеня тяжкості, віком від 18 до 72 років, які були госпіталізовані в інфекційний стаціонар не пізніше другої доби від початку захворювання.

Першу групу, контрольну, склали 55 пацієнтів, лікованих традиційними методами. Друга група включала 55 хворих, які крім традиційного лікування отримували силікс. Групи формувались методом випадкової вибірки й не відрізнялись за статтю, віком і преморбідним фоном. Силікс призначали по 100 мг/кг на добу в 3 прийоми перорально, у вигляді водної суспензії. Традиційний лікувальний комплекс включав засоби антибактерійної та регідраційної терапії, вітаміни та при значному больовому синдромі – спазмолітики в стандартних дозах. Період контрольованого лікування становив від 3 до 9 днів залежно від тяжкості недуги, виду збудника та швидкості регресії клініко-лабораторних симптомів захворювання. У дослідження не увійшли пацієнти з кишковими інфекціями без діарейного синдрому, особи у тяжкому та декомпенсованому стані, в тому числі зумовленому супутньою патологією, які отримували великий об'єм інфузійної терапії, кортикостероїди та інші препарати, що могли б додатково вплинути на клінічну картину захворювання. Показаннями для виключення пацієнтів з дослідження були виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, онкологічні захворювання, туберкульоз, цукровий діабет, бронхіальна астма та тяжкі алергічні реакції в анамнезі, вагітність.

Враховуючи те, що успішність лікування значною мірою визначається тяжкістю та нозологічною формою кишкової інфекції, в кожній з груп хворих виділяли додаткові підгрупи. Діагноз ставили, виходячи з бактеріологічного дослідження, клінічних симптомів, даних копрограми, реакції непрямой гемаглютинації з відповідним діагностиком, епідемічного анамнезу. Частина хворих, в яких збудника захворювання не виділено, склали підгрупу з діагнозом: гострий гастроентероколіт нез'ясованої етіології, відповідно з легким або середньотяжким перебігом. У решти хворих було виділено умовно-патогенну мікрофлору, шигели, сальмонели.

У порівнюваних паралельних підгрупах не було суттєвої різниці в клінічній картині захворювання до початку лікування. Так, при госпіталізації в групі хворих з легким ступенем гострого гастроентероколіту нез'ясованої етіології (13 пацієнтів) нудота реєструвалась у 61,5 % випадків, блювота – у 53,9 %, біль у животі – у 84,6 %, субфебрильна температура

тіла – в 69,2 %, спазм кишечника – у 92,3 %. Діарея була у всіх хворих: до 5 разів на добу – у 84,6 %, більше 5 разів – у 15,4 %. У хворих, які отримували силікс (12 осіб), вказані симптоми до лікування спостерігались практично з тією ж частотою: блювота – у 66,7 % хворих, біль у животі – у 83,3 %, спазм кишечника – у 58,9 %, субфебрильна температура тіла – у 50,0 %. Рідкі випорожнення до 5 разів на добу були у 66,7 % хворих, більше 5 разів – у 33,4 %.

Не виявлено суттєвих розбіжностей у клінічній картині до застосування терапії і серед пацієнтів з гастроентероколітом нез'ясованої етіології із середнім ступенем тяжкості (15 людей – традиційне лікування, 18 – традиційне лікування + силікс), у хворих з гастроентероколітом, спричиненим умовно-патогенною мікрофлорою (15 – першої групи, 14 – другої), шигелами (5 хворих першої групи, 4 – другої) та сальмонелами (7 і 7 хворих відповідно). Ефективність лікування контролювали динамікою основних клінічних симптомів захворювання (діарея, нудота, блювання, біль і спазм відділів кишечника, втрата апетиту) та нормалізації показників копрограм і даних бактеріологічного обстеження.

Вплив силіксу на процеси транспорту глюкози та електролітів вивчали *in vitro*, на моделі «вивернутих мішечків» тонкої кишки 40 білих щурів обох статей, з масою 160-240 г [8]. Вміст глюкози, натрію, калію та хлоридів у рідині, що всмокталась у просвіт мішечка, оцінювали за загальноприйнятими методиками [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Застосування силіксу в терапевтичному комплексі у хворих на ГКІ в дозі 100 мг/кг на добу достовірно підвищило ефективність лікування. Так, у хворих з легким ступенем недиференційованого гастроентероколіту діарейний синдром припинявся в 2,9 разу швидше, ніж у хворих, які отримували лише традиційне лікування. Ефективність силіксу проявлялась у прискоренні позитивної динаміки інших симптомів захворювання та нормалізації показників копрограм (табл. 1).

У жодного зі 110 пацієнтів не було зареєстровано бактеріоносійства або хронізації захворювання, однак у 2 пацієнтів групи, що отримувала традиційне лікування, які перенесли сальмонельоз (3,6 %), при контрольному дослідженні виділені умовно-патогенні мікроорганізми (вульгарний протей, цитробактер). Короткочасна затримка випорожнень кишечника (до 1 доби) була в обох групах. Ймовірно, це варіант нормального перебігу відновного періоду кишкових інфекцій, що пов'язаний як зі зменшенням маси кишкового вмісту внаслідок попередньої діареї, так і зі зменшенням об'єму прийнятої їжі через втрату

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів у хворих на ГКІ в результаті лікування ($M \pm m$)

Симптом	Тривалість симптомів, год									
	Недиференційований гострий гастроентероколіт, ступінь тяжкості				Гострий гастроентероколіт, викликаний УПФ		Сальмонельоз		Шигельоз	
	легкий		середній							
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + силікс	Традиційна терапія	Традиційна терапія + силікс	Традиційна терапія	Традиційна терапія + силікс	Традиційна терапія	Традиційна терапія + силікс	Традиційна терапія	Традиційна терапія + силікс
Нудота	36,0 $\pm$ 2,9	28,4 $\pm$ 2,4	39,4 $\pm$ 3,9	28,8 $\pm$ 1,8*	38,4 $\pm$ 2,6	26,4 $\pm$ 2,6*	61,7 $\pm$ 14,5	40,0 $\pm$ 4,2	54,0 $\pm$ 6,7	20,0 $\pm$ 5,0*
Блювання	22,3 $\pm$ 1,8	16,5 $\pm$ 1,6*	28,0 $\pm$ 4,3	18,5 $\pm$ 1,2*	21,0 $\pm$ 1,6	19,2 $\pm$ 2,6	38,0 $\pm$ 14,9	20,0 $\pm$ 2,1	-	-
Діарея	101,6 $\pm$ 6,2	35,0 $\pm$ 2,2*	118,4 $\pm$ 9,2	44,4 $\pm$ 6,4*	126,4 $\pm$ 12,9	31,9 $\pm$ 2,0*	133,7 $\pm$ 7,3	47,7 $\pm$ 10,9*	172,8 $\pm$ 36,1	56,0 $\pm$ 10,0*
Втрата апетиту	75,7 $\pm$ 8,3	28,4 $\pm$ 2,4*	91,2 $\pm$ 9,2	37,3 $\pm$ 3,2*	51,2 $\pm$ 5,6	36,9 $\pm$ 4,2	78,9 $\pm$ 14,5	54,9 $\pm$ 7,3	72,0 $\pm$ 20,6	48,0 $\pm$ 20,1
Болі в животі	61,1 $\pm$ 12,0	26,4 $\pm$ 2,6*	88,6 $\pm$ 8,3	40,5 $\pm$ 5,3*	78,9 $\pm$ 11,7	35,5 $\pm$ 3,0*	72,0 $\pm$ 7,3	51,4 $\pm$ 7,3	139,2 $\pm$ 36,1	56,0 $\pm$ 10,0*
Спазм кишечника	70,2 $\pm$ 8,9	48,0 $\pm$ 7,3	132,0 $\pm$ 8,9	61,5 $\pm$ 5,3*	122,0 $\pm$ 11,1	55,4 $\pm$ 6,2*	136,0 $\pm$ 29,7	60,0 $\pm$ 6,7*	206,4 $\pm$ 41,2	72,0 $\pm$ 20,1*
Нормалізація копрограми	90,0 $\pm$ 6,7	42,0 $\pm$ 4,2*	123,6 $\pm$ 6,2	65,6 $\pm$ 9,2*	128,5 $\pm$ 13,6	46,5 $\pm$ 9,6*	133,7 $\pm$ 25,4	62,0 $\pm$ 8,5*	168,0 $\pm$ 36,1	96,0 $\pm$ 30,1

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно з групою «традиційна терапія».

апетиту в розпал недуги. В контрольній групі (традиційне лікування) затримка випорожнень більше двох діб виникала у 4 хворих (7,3 %). У групі пацієнтів, які отримували силікс, стійких порушень моторно-евакуаторної функції кишечника не було.

Позитивний ефект силіксу, на нашу думку, пов'язаний, передусім, з його здатністю міцно адсорбувати на собі та виводити з організму хворого патогенні мікроби і токсичні субстанції екзо- та ендогенного походження, що рециркулюють через травний канал (середньомолекулярні пептиди, циркулюючі імунні комплекси та ін.) [8]. Однак, завдяки малому розміру частинок і високій гідрофільності, силікс може проникати у захисний шар слизу, що вкриває стінку кишечника, не пошкоджуючи останній, і взаємодіяти безпосередньо з рецепторами апікальної мембрани ентероцитів, відповідальними за транспорт і перистальтику. Наші припущення ґрунтуються на даних експериментальних досліджень і клінічних спостережень.

Так, у хворих на шигельоз силікс мав місцевий цитопротективний вплив на слизову оболонку кишечника [8], а у дітей з ГКІ пришвидшував зникнення симптомів дегідратації [9].

У досліджах *in vitro* силікс збільшував всмоктування глюкози та електролітів у нижніх відділах тонкої кишки щурів (табл. 2).

Висновки

1. Силікс у дозі 100 мг/кг на добу є ефективним засобом лікування хворих на гострі кишкові інфекції та забезпечує прийнятний терапевтичний ефект у всіх пацієнтів, незалежно від етіології недуги. Прийом цього препарату не пов'язаний з розвитком побічних ефектів.

2. Застосування силіксу не зумовлює хронізації інфекційного процесу, формування бактеріоносійства та порушення моторно-евакуаторної функції кишок.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вплив силіксу на транспорт глюкози та електролітів у різних відділах тонкої кишки щурів
(мкмоль речовини в рідині мішечка) ($M \pm m$)

Транспорт	Відділ кишечника	Інкубаційне середовище (контроль)	Інкубаційне середовище + силікс
Глюкоза	верхній	8,10±0,61	20,70±1,93*
	середній	20,20±2,66	25,40±1,29
	нижній	12,70±1,43	18,30±1,84*
Хлориди	верхній	36,8±5,3	41,3±5,0
	середній	24,8±4,2	36,3±2,8*
	нижній	21,5±3,4	38,0±2,2*
Натрій	верхній	213,0±9,2	235,0±16,0
	середній	246,0±22,0	244,0±16,0
	нижній	199,0±13,5	287,0±19,6*
Калій	верхній	61,5±3,9	72,8±3,6
	середній	69,4±3,2	77,3±5,5
	нижній	67,2±2,9	84,9±4,6*

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно з контролем.

3. Механізм терапевтичної дії силіксу пов'язаний не лише зі зв'язуванням бактерій та їх токсинів, але й з посиленням всмоктування глюкози та електролітів у кишечнику.

Література

1. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. WHO. – 2003. – V. 81. – P. 197-204.
2. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 350, N 1. – P. 38-47.
3. Постников С.С., Семкин С.Ю., Назхимов В.П., Новичкова Г.А. Особенности детской формы хинолоновой артропатии // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 9. – С. 14-17.
4. Safdar N., Said A., Gangnon R.E., Maki D.G. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis. A meta-analysis // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 996-1001.
5. Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. – 2002. – V. 47, N 11. – P. 2625-2634.
6. Губергриц Н.Б. Возможности клинического применения препарата пепсизим // Сучасна гастроентерол. – 2001. – № 4. – С. 26-29.
7. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наукова думка, 2003. – 416 с.

8. Экспериментальная витаминология / Под ред. Ю.М. Островского. – Минск: Наука и техника, 1979. – 550 с.

9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

10. Мекокишвили Л.А. Применение энтеросорбентов в лечении больных острыми шигеллёзами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1992. – 23 с.

11. Грищенко В.И., Пахольчук Т.Н., Бурый А.А., Яма О.В. Комплексное лечение детей, больных острыми кишечными инфекциями, с применением силікса // Мистецтво лікування. – 2004. – № 9. – С. 105.

TREATMENT OF INFECTIOUS DIARRHOEAS BY SILIX

O.I. Shtatko, O.O. Pentyuk, Y.P. Verbilovsky

SUMMARY. The estimation of efficacy of Silix application in the patients with acute intestinal infections. diarrhoeal diseases (IDD) is carried out. It was shown that silix, the enterosorbent produced from fumed silica oxide, is an effective means of therapy of infectious diarrheas. The prescribing of silix doesn't cause the development of side effects, doesn't reduce the activity of other drugs which are accepted simultaneously and has not negative influence on functional status of intestine.

© Фролов В.М., Соцька Я.А. 2004
УДК 615:616-322-002,1/45:612.017.1

В.М. Фролов, Я.А. Соцька

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛУТАРГІНУ ТА ЕРБІСОЛУ НА РІВЕНЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ (IL-2 ТА IL-4) У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

Луганський державний медичний університет,
Український науковий центр АМН України

У роботі наведені результати застосування комбінації нових вітчизняних препаратів глутаргіну та ербісолу. Призначення комбінації цих препаратів сприяє швидкій ліквідації синдрому інфекційного токсикозу і проявів місцевого запалення, нормалізації картини периферичної крові та інтерлейкінового профілю, скорочує частоту розвитку загострень хронічного тонзиліту (ХТ) і хронічного бронхіту (ХБ). У клінічному плані застосування комбінації глутаргіну та ербісолу сприяє прискоренню видужання хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ. Це дозволяє рекомендувати використання цієї комбінації препаратів у комплексній терапії хворих із цією патологією.

За останні десятиріччя в Україні простежується ріст захворюваності на ХТ [1]. Досить часто ця патологія сполучається із хворобами органів бронхолегеневої системи, насамперед ХБ. Поєднання цих захворювань обтяжує перебіг кожної з них, а також сприяє формуванню вторинних імунodefіцитних станів, що в свою чергу погіршує результати лікування і медичної реабілітації хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ [2, 3].

Епідеміологічні дослідження показали, що в умовах екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля відходами промислових підприємств, зокрема Донбасі, захворюваність на ХТ на тлі ХБ суттєво перевищує аналогічні показники в регіонах з відносно сприятливою екологічною ситуацією, а також середній рівень захворюваності в Україні в цілому [4-6]. Захворюваність на ХТ на тлі ХБ є досить частою, особливо серед осіб молодого найбільш працездатного віку [7, 8]. Досить часто ця патологія може супроводжуватися розвитком ускладнень, а саме

виникненням паратонзиліту та паратонзиллярних абсцесів [3, 8].

Лікування хворих із ХТ на тлі ХБ повинно сприяти нормалізації імунологічних показників, тому що при збереженні імунodefіциту у цих хворих існує загроза розвитку загострень патологічного процесу та виникнення рецидивів ХТ на тлі ХБ [3, 6-8].

Цитокіни – регулятори захисних реакцій організму, вони посилюють ефекторні механізми елімінації чужорідного антигену, регулюють запалення та регенерацію тканини [9, 10]. Частина цитокінів спроможна стимулювати запальні реакції (зокрема IL-2), а друга частина, навпаки, пригнічує їх (IL-4). Відомо, що вміст IL-2 у крові пов'язаний, в першу чергу, із стимуляцією Т-хелперів/індукторів (Th1), тобто є ключовим чинником розвитку специфічної імунної відповіді, що запускає проліферативну диференціацію Т-лімфоцитів, а IL-4 потрібний для повноцінного антитілоутворення. Рівень недостатності цитокінів у сироватці крові при інфекційних хворобах визначає напрямок, тяжкість та вислід патологічного процесу.

Тому нашу увагу привернула можливість вивчення динаміки рівня цитокінів під впливом комбінації вітчизняних препаратів глутаргіну та ербісолу при лікуванні хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ. У наших попередніх роботах було показано позитивний ефект цих препаратів при лікуванні хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ [11, 12].

Глутаргін – український препарат, що за хімічною структурою є дипептидом, котрий містить L-глутамін та L-аргінін, який володіє антиоксидантною, гепатозахисною та детоксикуючою дією, нормалізує білковий, вуглеводний та ліпідний обмін [13, 14]. Важливий механізм дії глутаргіну полягає

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

в тому, що він суттєво знижує рівень аміаку, який зв'язує та перетворює на нетоксичні речовини – сечовину та глутамат. Глутаргін сприяє швидкому зниженню явищ «метаболічного» токсикозу, а тому в патогенетичному плані забезпечує відновлення імунологічного та метаболічного гомеостазу, що забезпечує досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання.

Ербісол – новий український препарат природного походження, який володіє імуномодульвальними, мембраностабілізаційними властивостями, здійснює антиоксидантний та протизапальний ефекти, стимулює регенерацію ушкоджених тканин, підвищує функціональну активність печінки і таким чином зменшує явища токсикозу. Цей препарат зареєстрований у Фармкомітеті МОЗ України (№ реєстрації 94/136/1) і дозволений до клінічного застосування як репаративний і гепатопротектор з імуномодулювальною дією [15].

Метою роботи було вивчити вплив глутаргину на рівень IL-2 та IL-4 у хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ.

Матеріали і методи

Під наглядом було 126 хворих на загострення ХТ на тлі ХБ у періоді нестійкої клінічної ремісії. Усі обстежені були розподілені на дві групи – основну (64 особи) та групу зіставлення (62 особи). Хворі постійно мешкали в умовах екологічно несприятливого регіону Донбасу зі значним забрудненням довкілля ксенобіотиками, що здійснювало негативний вплив на стан імунної системи. Обидві групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю захворювання, частотою розвитку загострень ХТ та ХБ.

При обстеженні хворих з виділень лакун піднебінних мигдаликів отримано таку мікрофлору: *S. viridans* – у 35 хворих (27,8 %), *S. pyogenes* – у 30 пацієнтів (23,6 %), *S. anginosus* – у 27 хворих (21,4 %), *S. aureus* – у 21 хворого (16,5 %), у 12 пацієнтів (11,1 %) відмічалася змішана етіологія ХТ, переважно комбінація *S. aureus* + *S. pyogenes*.

Хворі основної групи додатково до загальноприйнятого лікування отримували глутаргін та ербісол, хворі групи зіставлення – лише загальноприйняте лікування. Глутаргін вводили по 0,25 г (1 таблетці) усередину 3 рази на добу протягом 12-15 діб поспіль. Ербісол вводили внутрішньом'язово по 2 мл 1 раз на добу протягом 12-15 діб.

Усім хворим поряд із загальноклінічним і стандартним лабораторним обстеженнями проводили дослідження рівня цитокінів на базі імунологічної лабораторії Луганського обласного центру з боротьби та профілактики ВІЛ-СНІД із застосуванням імуноферментних тест-систем виробництва Санкт-Петербурга (Росія). Результати оцінювали за допомогою імуноферментного аналізатора фірми *Sanofi Diagnostics Pasteur* (Франція).

Отримані дані обробляли математично із застосуванням прикладних програм з використанням стандартних пакетів.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні крові встановлено, що рівень IL-2 в основній групі до початку лікування становив $(10,30 \pm 1,03)$ пг/мл, що було в 2,02 рази менше від норми ($P < 0,05$), у групі зіставлення цей показник становив $(10,20 \pm 1,03)$, тобто в 2,03 рази менше норми ($P < 0,05$). Щодо IL-4, то його рівень до початку лікування також відрізнявся від норми і становив $(85,7 \pm 4,7)$ та $(85,5 \pm 4,7)$ пг/мл, що було в 1,8 рази вище нормального значення ($P < 0,01$) (табл. 1).

Після проведення лікування відмічалася позитивна динаміка показників, а саме в основній групі рівень IL-2 підвищився в 1,95 рази і становив $(20,10 \pm 1,02)$ пг/мл ($P < 0,05$), рівень IL-4 склав $(48,1 \pm 4,5)$ пг/мл, тобто понизився в 1,8 рази ($P < 0,01$). Щодо групи зіставлення, то після проведеного лікування у цих хворих також відмічалася позитивна динаміка вивчених показників, однак істотно менше виражена, ніж у хворих основної групи. Так, рівень IL-2 у хворих групи зіставлення після лікування становив $(13,50 \pm 1,02)$ пг/мл, що

Таблиця 1

Динаміка рівня інтерлейкінів у хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ під впливом лікування ($M \pm m$)

Рівень IL	Норма	Основна група (n=64)	Група зіставлення (n=62)	P
IL-2, пг/мл	$20,80 \pm 2,40$	$\frac{10,30 \pm 1,03^*}{20,10 \pm 1,02}$	$\frac{10,20 \pm 1,03^*}{13,50 \pm 1,02}$	$< 0,05$ $< 0,05$
IL-4, пг/мл	$47,6 \pm 9,6$	$\frac{85,7 \pm 4,7^*}{48,1 \pm 4,5}$	$\frac{85,5 \pm 4,7^*}{72,9 \pm 4,5}$	$< 0,01$ $< 0,01$

Примітка. У чисельнику показники до початку проведення лікування, у знаменнику – після його завершення;
P обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення.

було в 1,5 разу менше норми ($P < 0,05$); рівень IL-4 становив $(72,9 \pm 4,5)$ пг/мл, що було в 1,5 разу вище норми ($P < 0,01$).

Отже, після проведеного лікування рівень IL-2 та IL-4 у групі зіставлення істотно відрізнявся як від норми, так і від аналогічних показників хворих основної групи (яка отримувала в комплексі лікування глутаргін та ербісол).

Таким чином, отримані дані свідчать про патогенетичну доцільність і обґрунтованість використання глутаргіну та ербісолу при лікуванні хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ, що дозволяє рекомендувати поширене використання цих препаратів у клінічній практиці.

У подальшому буде перспективним вивчити вплив комбінації глутаргіну та ербісолу на рівень окисленого та відновленого глутатіону у хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ.

Висновки

1. У хворих із загостренням ХТ на тлі ХБ встановлено зниження рівня прозапального цитокіну (IL-2) та підвищення рівня протизапального (IL-4) цитокіну.
2. Включення глутаргіну та ербісолу в комплекс лікувальних заходів при ХТ на тлі ХБ сприяє нормалізації інтерлейкінового профілю.
3. Отримані дані свідчать про перспективність і доцільність використання комбінації даних препаратів у комплексній терапії ХТ на тлі ХБ.

Література

1. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангины у жителей промышленного региона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Луганск, 1993. – 23 с.
2. Нореико Б.В., Нореико С.Б. Практические аспекты хронического бронхита // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 1 (27). – С. 15-18.
3. Фролов В.М., Волянський Ю.Л., Заболотный К.Г. Патогенез и терапия тяжелых форм ангины (клинико-биохимические и иммунологические исследования). – Харьков-Луганск, 1997. – 182 с.
4. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Петруня А.М., Деменков В.Р. Иммунологические показатели у горнорабочих, страдающих хроническим тонзиллитом, и перспективы проведения у них иммунокоррекции // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1993. – № 3. – С. 33-37.
5. Фролов В.М., Деменков В.Р., Петруня А.М. Показатели иммунитета у рабочих коксохимических производств при ангине и хроническом тонзиллите // Там же. – 1994. – № 4. – С. 6-9.

6. Чернушенко Е.Ф., Феценко Ю.И. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2. – С. 5-8.

7. Феценко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких // Там само. – 1997. – № 1 (15). – С. 5-9.

8. Лікування ангін та хронічного тонзиліту: Методичні рекомендації / Фролов В.М., Деменков В.Р. – Київ–Луганськ, 1997. – 23 с.

9. Аутеншилус А.И., Иванова Г.Г., Сидоров С.В. Содержание цитокинов и антител к ФНО- α у больных вирусными инфекциями // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 140-142.

10. Жданов А.В., Сухих Г.Т., Давыдова М.П. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов // Бюл. экпер. биол. и медицины. – 2003. – № 9. – 309-311.

11. Фролов В.М., Соцька Я.А. Вплив глутаргіну та ербісолу на рівень циклічних нуклеотидів у хворих на повторні ангін на тлі хронічного обструктивного бронхіту // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наукових праць. – Київ–Луганськ–Харків, 2004. – Вип. 3 (56). – С. 84-92.

12. Фролов В.М., Соцька Я.А. Оцінка ефективності комбінації глутаргіну та ербісолу в лікуванні хворих із повторними ангінами на тлі хронічного обструктивного бронхіту // Там само. – Київ–Луганськ–Харків, 2004. – Вип. 4 (57). – С. 127-136.

13. Фролов В.М. Глутаргин как препарат выбора для коррекции синдрома «метаболической интоксикации» при патологии различного генеза // Там само. – Київ–Луганськ–Харків, 2003. – Вип. 4 (50). – С. 473-486.

14. Фролов В.М. Глутаргин как средство коррекции «метаболической интоксикации» при патологии различного генеза в клинической практике / Глутаргин: применение нового украинского препарата в клинической практике: Пособие для практических врачей. – Киев–Харьков–Луганск, 2003. – С. 30-39.

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

INFLUENCE OF COMBINATION OF GLUTARGIN AND ERBISOL ON LEVEL OF INTERLEUKINS (IL-2 AND IL-4) IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC TONSILLITIS AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC BRONCHITIS

V.M. Frolov, Ya.A. Sotska

SUMMARY. The results of application of a combination of new domestic preparations glutargin and erbisol are presented in the article.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

The prescribing of a combination of these preparations promotes the fast elimination of infectious toxicosis syndrome and manifestations of local inflammation, normalization of a picture of a peripheral blood and level of interleukins, reduces the frequency of development of exacerbations of chronic tonsillitis and chronic bronchitis. In the clinical plan the application of a

combination glutargin and erbisol promotes the acceleration of convalescence of the patients with exacerbation of chronic tonsillitis against a background of chronic bronchitis. It permits to recommend usage of this combination of preparations in complex therapy of the patients with an exacerbation of chronic tonsillitis against a background of chronic bronchitis.

© Литвиненко Л.М., Біломеря Т.А., 2004
УДК 616.981.551

Л.М. Литвиненко, Т.А. Біломеря

СУЧАСНИЙ ПРАВЕЦЬ: КЛІНІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА СЕРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Горлівська міська санепідемстанція, Донецька обласна санепідемстанція

Проаналізовано 40 випадків правця у Донецькому регіоні за останнє десятиріччя. Летальність від правця була 57,2 %. Виявлена невідповідність даних про щеплення і фактичних рівнів специфічного антиправцевого імунітету у хворих: 65 % хворих мали відомості про щеплення, в той же час 76,4 % осіб не мали захисних рівнів антитоксичних антитіл. Тільки 35 % хворих одержали екстрену імунізацію після травми за допомогою АП-анатоксину, але фактично всі вони потребували активно-пасивної імунізації за допомогою проти-правцевої сироватки.

Аналіз показав необхідність реорганізації:

1) системи профілактичних щеплень серед осіб похилого віку;

2) системи екстреної імунопрофілактики правця за рахунок повного охоплення серологічними дослідженнями протиправцевого імунітету у травмованих.

Правець – одна з найтяжчих інфекційних хвороб, яка спричинюється токсином анаеробного збудника *C. tetani* і характеризується ураженням нервової системи з тонічними і клонічними судомами скелетної мускулатури [1]. Правець переважно перебігає в гострій формі, але описані випадки хронічного та повторного правця [2, 3]. Незважаючи на проведення більш ніж чотири десятиріччя профілактичних щеплень проти правця високо-

ефективними вакцинами, щорічно реєструються спорадичні випадки цієї небезпечної хвороби [4]. Летальність досягає 60-80 %. Правцю легше запобігти, ніж лікувати, оскільки терапія навіть за використання найсучасніших методів надзвичайно важка, при цьому більшість реконвалесцентів залишаються інвалідами [5, 6]. Тому ця недуга й сьогодні залишається значною медичною і соціальною проблемою [1, 4-6].

Найефективнішим методом запобігання правцю є активна імунізація правцевим анатоксином, яка проводиться згідно з діючим календарем щеплень. Зважаючи на довгий інкубаційний період, відповідно до директивних документів, у разі травми дозволяється також проводити екстрену імунопрофілактику з використанням протиправцевої сироватки або імуноглобуліну [6]. Епідеміологічний нагляд передбачає моніторинг за епідемічною ситуацією для визначення та здійснення спеціальних заходів для подальшого зниження захворюваності правцем і доведення її до практичної ліквідації [7].

У Донецькій області за період з 1953 р. зареєстровано 700 випадків правця. Захворюваність в останнє десятиріччя порівняно з 50-ми роками знизилась у 15 разів. Охоплення профілактичними щепленнями населення області сягає більш ніж 95 %. Незважаючи на це, серологічний контроль за імуноструктурою свідчить, що 4,5 % меш-

канців області не мають протиправцевих антитіл, а в 5,1 % рівні антитіл проти правця нижче захисних. Таким чином, різниця між задокументованою щепленістю і фактичною захищеністю становить у цілому більше 5 %. Найвища ця різниця серед населення старшої вікової групи (більше 60 років) – до 20 %. Вказані особливості імунологічної структури населення області призводять до того, що кожного року реєструється від 1 до 5 випадків правця. У зв'язку з цим вважаємо за доцільне проведення поглибленого аналізу захворюваності на правець в регіоні за останнє десятиріччя та вивчення реальних можливостей її зниження та ліквідації.

Мета роботи – вивчення клініко-епідеміологічних особливостей сучасного правця й оптимізація серологічних досліджень для планової та екстреної імунопрофілактики.

Матеріали і методи

Проведено епідеміологічний аналіз 40 випадків правця в Донецькій області за період з 1993 по 2004 рр. Проаналізовані клінічні особливості, стан щеплення та фактичної захищеності хворих, а також заходи щодо екстреної профілактики правця.

Статистична обробка із застосуванням екстенсивних показників проведена за матеріалами карт епідеміологічного обстеження (ф. 357/о) та реєстраційних карт випадків захворювання на правець (додаток № 1 до наказу МОЗ № 198 від 05.08.99 р.). Для порівняння використані показники імуноструктури проти правця та дифтерії здорового населення області [8].

Оцінку клініки правця проводили за тяжкістю перебігу (середньотяжка, тяжка та летальна). Епідеміологічну характеристику давали за наступними ознаками: віковою та професійною структурою, характером травм, станом щеплення і захищеності. Щеплення хворих оцінювали за такими критеріями: число щеплених за віковою схемою, щеплених з порушенням схеми (вакцинації та ревакцинації), число осіб, що не мають останніх вікових ревакцинацій. Фактичну захищеність хворих оцінювали за даними РПГА з правцевим діагностиком виробництва АТ «Біомед» (Росія) за наступними критеріями: не мали антитіл проти правця, мали низький незахисний рівень ($<0,1$ МО/мл), середній рівень (0,1-0,5 МО/мл), високий рівень (1,0 МО/мл та більше) антитіл. Оцінку заходів екстреної профілактики здійснювали за такими показниками: число осіб, які звернулись за медичною допомогою після травм, у т.ч. з них обстежено серологічно; в т.ч. виявлено незахищених проти правця; проведена активно-пасивна імунізація проти правця, в т.ч. правцевим анатоксином (АП) та протиправцевою сироваткою (ППС); з них своєчасно з моменту травми та несвоєчасно (пізніше 20-ї доби, або для важких відкритих травм раніше 3-ї і пізніше 12-ї доби).

Результати досліджень та їх обговорення

За період 1993-2004 рр. у Донецькій області зареєстровано 40 випадків правця. Аналіз клініко-епідеміологічних показників захворюваності на правець виявив такі особливості цієї інфекції в регіоні:

1) за віковою структурою переважали хворі похилого віку – 75 %; серед дітей, у т.ч. новонароджених, правець не реєструвався;

2) у сільській місцевості зареєстровано 20 % випадків, у містах – 80 %, у т.ч. у великих – 50 %;

3) жінки становили 65 % хворих, чоловіки – 35 %, серед них переважали пенсіонери, які не працюють на виробництві, – 96,1 % серед жінок і 64,0 % серед чоловіків;

4) за характером травми хворі розподілялись таким чином: мали рани кінцівок та інших частин тіла – 31 (77,5 %), опіки та обмороження – 3 (7,5 %), захворювання з порушенням цілісності шкіри – 2 (5,0 %), укуси собак – 1 (2,5 %), не мали відомостей про травми – 2 (5,0 %);

5) при появі клінічних симптомів первинно встановлено діагноз «правець» у 20 (50 %) хворих, у 10 (25 %) – порушення мозкового кровообігу та гіпертонічна криза, у 6 (15 %) – хірургічна інфекція шкіри та лімфаденіт, у 2 (5 %) – міозит та радикуліт, в 1 (2,5 %) – гостре запалення жовчного міхура;

6) за характером перебігу переважали хворі з дуже тяжким правцем, які померли (57,5 %), хворих з тяжким правцем, які видужали після інтенсивного лікування, було 35,0 %, хворих із середньотяжким перебігом – 7,5 %.

Летальність від правця за досліджуваний період становила 57,5 %, в тому числі серед найстаріших за віком хворих – 63,3 %. Причини летальності, якість специфічної імунотерапії та інвалідизація реконвалесцентів не аналізувались, так як це не входило в мету дослідження. Однак слід зауважити, що головними причинами смерті хворих на правець були набряк головного мозку та легенів, токсичний міокардит, ниркова і печінкова недостатність.

Зважаючи на те, що головним заходом профілактики правця є активна імунізація комплексними та моноправцевими препаратами (АКДП, АДП-М, АП та ін.), був проведений аналіз щеплень і показників протиправцевого імунітету у хворих на правець залежно від характеру перебігу захворювання. Встановлено, що більшість хворих (65 %) були щепленими, 25 % не мали щеплень і 10 % не мали відомостей про щеплення. Всі хворі із середньотяжким перебігом були щеплені, тоді як серед померлих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

від правця щеплених виявлено тільки 65,2 %. Не щеплені від правця хворі становили 25,0 %, в т.ч. половина з них були не щеплені через медичні протипоказання (онкологічні захворювання, бронхіальна астма), а половина відмовилась від щеплення.

Значна частина (85 %) хворих на правець обстежена серологічно в перші дні при підозрі на захворювання та при встановленні діагнозу. Характерно, що на 26 щеплених хворих припало відповідно тільки 8 (30,7 %) захищених із середнім рівнем протиправцевих антитіл в РПГА. Взагалі серед обстежених серологічно хворих на правець переважали особи, які не мали антитіл або мали їх нижче захисного рівня (75,4 %). Важливо те, що всі 8 хворих із захисними рівнями антитіл (5 – мали 0,125 МО/мл, 2 – 0,25 МО/мл і 1 – 0,5 МО/мл) мали значний термін від травми до початку захворювання, тобто, можливо, такі показники імунітету обумовлені початком імунної відповіді організму на збудника.

Порівняно з населенням хворі на правець мали значно нижчі (в 2-15 разів) показники захищеності проти правця за рівнями антитоксичного імунітету.

Для розуміння причин захворюваності на правець важливий той факт, що високий рівень щеплення серед хворих характеризується водночас високими якісними показниками: більш ніж 60 % були щеплені за відповідною схемою, коло 30 % з порушенням схеми і тільки 11 % не отримали останніх вікових ревакцинацій. Хворі, в яких пройшло більше 10 років після останнього щеплення, становили серед щеплених тільки 7,6 %.

Негативним фактором, що сприяв захворюванню на правець, було пізнє звертання за медичною допомогою в разі одержання травм (більше 50 % від звертань) та його відсутність (65 %). Тобто, тільки третина травмованих звернулась за медичною допомогою і мала змогу одержати в разі необхідності екстрену імунопрофілактику правця.

Всім травмованим проведено активну імунізацію: 8 (66,6 %) отримали 0,5 мл АП-анатоксину, 2 (16,6 %) – 0,5 мл АДПМ-анатоксину, 2 (16,6 %) – 1,0 мл АП-анатоксину. Вибір схеми екстреної специфічної профілактики правця на користь саме активної імунізації здійснювався на підставі наявності документальних даних про щеплення у 10 травмованих (77 %), без таких підстав – у 3 (23 %). Серологічне обстеження для визначення рівня протиправцевого імунітету при травмі нікому із захворілих на правець не проводилось, навіть у тих містах, де функціонують імунологічні лабораторії. Проте в подальшому при захворюванні на пра-

вець або підозрі на це захворювання майже всі хворі серологічно обстежені. Показники фактичного стану антитоксичного протиправцевого імунітету у хворих в перші дні хвороби – як серед тих, хто звернувся за медичною допомогою через травму (83,3 % незахищених), так і серед хворих на правець взагалі (76,4 % незахищених) – свідчать, що більшість хворих були фактично незахищеними, незважаючи на документальні дані про щеплення. Ймовірними причинами таких розбіжностей могли бути фальсифікація відомостей про щеплення (всіх або частково) або активна імунізація неякісними препаратами. Застосування критерію захищеності проти правця 0,1 МО/мл в РПГА, згідно з діючим протягом 1992-1999 рр. Наказом МОЗ СРСР № 1152 від 09.11.81 р., свідчить, що незахищеними були 76,4 % захворілих на правець, обстежених серологічно. Застосування критерію захищеності проти правця 0,5 МО/мл, згідно з діючим Наказом МОЗ України №198 від 05.08.99 р., свідчить, що незахищеними проти правця були всі 100 % хворих на правець.

Четверта частина хворих на правець не була щепленою, з них половина (5 осіб) у зв'язку з медичними протипоказаннями (бронхіальна астма, онкологічні захворювання та ін.), а половина – через відмову. Всі хворі, не щеплені планово через медичні протипоказання, одержали специфічне лікування за життєвими показаннями із застосуванням протиправцевої сироватки та в комбінації з правцевим анатоксином. В жодного з цих хворих не було зареєстровано реакції на введення протиправцевих препаратів, більше того, всі ці хворі видужали від правця.

Виходячи із встановлених особливостей епідеміології, клініки та імунології сучасного правця, вважаємо, що існують реальні можливості для подальшого зниження захворюваності на правець у високоурбанізованому регіоні з налагодженою системою лікувально-профілактичних закладів.

Висновки

1. Сучасний правець у Донецькому регіоні є хворобою переважно осіб похилого віку, мешканців міст, які в 77,5 % мали в анамнезі рани кінцівок та інших частин тіла, з тяжким перебігом (92,5 % – тяжкі та надтяжкі форми) і високою летальністю (57,5 %).

2. Встановлено невідповідність даних про щеплення (25 % нещеплених) і фактичного стану протиправцевого імунітету в РПГА (76,4 % хворих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з рівнем антитіл менше 0,1 МО/мл та 100 % з рівнем менше 1,0 МО/мл).

3. Серед 35 % хворих на правець, котрі звернулись за медичною допомогою в разі травми, 92,3 % одержали екстрену імунопрофілактику за допомогою активної імунізації (ревакцинації), зважаючи на наявність даних про щеплення в анамнезі.

4. Серологічні дослідження рівня протиправцевого імунітету при зверненні з приводу травми у хворих на правець не проводились.

5. Результати серологічних досліджень, проведених у перші дні захворювання та при підозрі на правець, свідчать, що всі хворі, незалежно від наявності або відсутності даних про щеплення, підлягали екстреній імунізації по травмі із застосуванням: в 76,4 % повної схеми (1,0 АП + ППС) та 23,6 % ревакцинації (0,5 АП).

6. З метою зниження захворюваності на правець у регіоні, вважаємо за доцільне:

- удосконалення організації цілеспрямованої планової імунізації проти правця осіб похилого віку, враховуючи особливості проживання, медичного обслуговування та фактичного стану здоров'я;

- залучення фахівців лікувальної мережі для забезпечення повного звернення травмованих за медичною допомогою шляхом цілеспрямованої санітарно-просвітньої роботи;

- перегляд практики екстреної профілактики правця за рахунок активізації імунологічного дослідження рівня протиправцевих антитіл у травмованих за життєвими показаннями, незалежно від даних про щеплення, особливо серед осіб похилого віку.

Література

1. Івахів О.Л. Правець. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 3-27.
2. Логачев К.Д. О хронических формах столбняка // Врачеб. дело. – 1953. – № 4. – С. 362.
3. Зоря В.Г. Повторное заболевание столбняком // Там же. – 1973. – № 1. – С. 133-135.

4. Сельнікова О.П., Чудна Л.М., Мойсеева Г.В., Маричев І.Л. Рівень імунітету до дифтерії та правця серед щеплених дітей у Миколаївській області // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 62-64.

5. Быченко Б.Д. Мировое распространение столбняка и его профилактика: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1970. – 30 с.

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

7. Методические указания по проведению эпидемиологического надзора за столбняком (приложение №1 к приказу МЗ РФ №174 от 17.05.99.).

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

MRKERN TETANUS: CLINICAL, EPIKEMIRKLGICAL ANK SERKLRGICAL PECULIARITIES

L.M. Lytvynenko, T.A. Bilomerya

SUMMARY. Forty cases of tetanus in Donetsk region for the last ten years have been analyzed. Mortality by the reason of tetanus was 57,2 %. The analysis of patients' vaccinate status and real levels of specific antitetanus immunity showed no correlation: 65 % patients had the information about vaccination but 76,4 % patients had no protective levels of antitoxic antibodies. Only 35 % patients had the urgent immunization with AT-anatoxine after traumas, but actually all of them needed active-passive immunization with AT-serum. The analysis proved the necessity of reorganization:

- 1) old people immunization system;
- 2) urgent antitetanus immunization system by total covering of patients after traumas with serological investigations.

В.М. Мельник, Ю.М. Валецький

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ПІДХОДІВ ДО СТАТИСТИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, м. Київ,
Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання, м. Луцьк

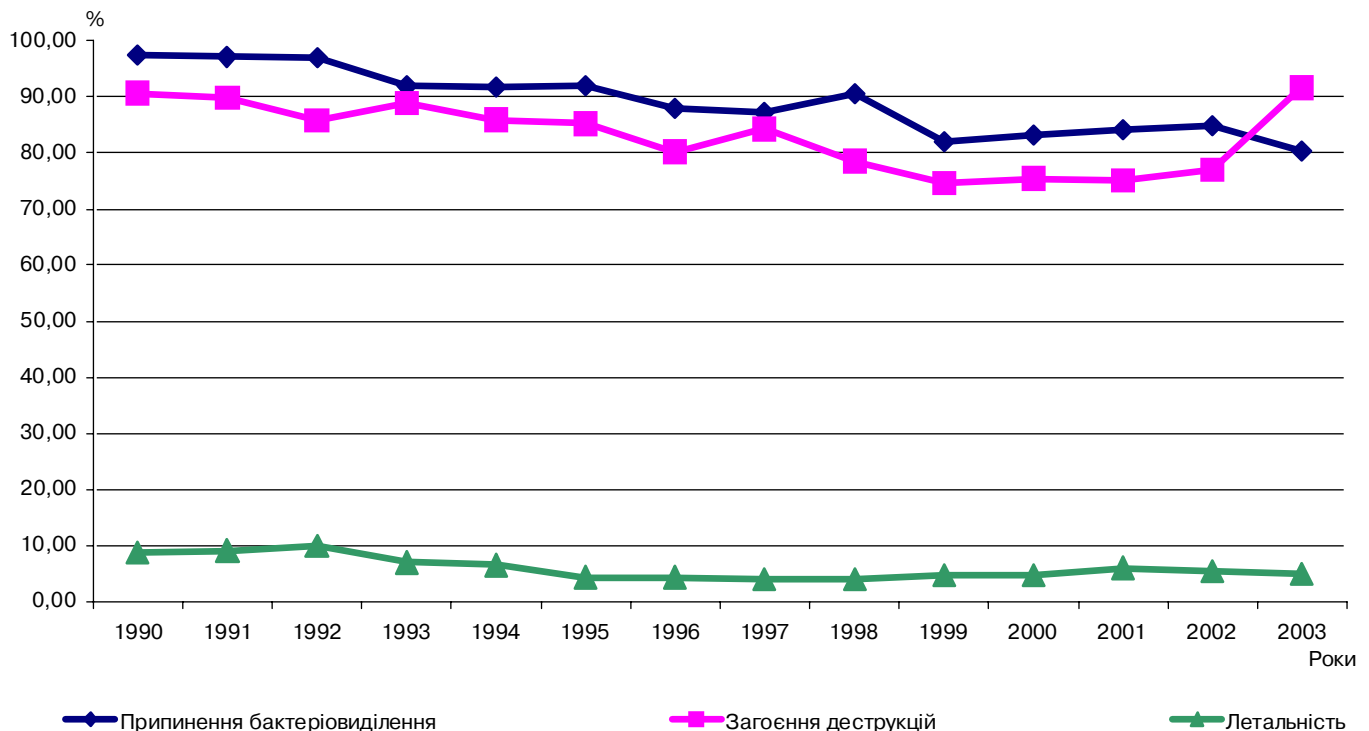
За матеріалами офіційної статистики і шляхом проведення когортного аналізу 471 пацієнта виявлено розбіжності при різних підходах до вивчення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень.

Епідемія туберкульозу, яка зареєстрована в Україні ще в 1995 році, продовжує прогресувати. Зростає захворюваність на туберкульоз. Погіршується ефективність лікування хворих. Збільшується смертність від цієї недуги [1-3].

Метою дослідження було виявлення розбіжностей при різних підходах до вивчення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень.

Матеріали і методи

Використали дані офіційної статистики і провели когортний аналіз 471 хворого. Усі пацієнти перебували на диспансерному обліку у Волинському обласному протитуберкульозному диспансері в 1990-2003 рр. Хворі були розподілені на 4 групи. До 1-ї групи віднесено 204 (43,3 %) особи, які отримали повний основний курс антимікобактерійної терапії (АМБТ) під безпосереднім контролем. До 2-ї включено 140 (29,7 %) не-ефективно лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, у яких після завершення основного курсу АМБТ не досягнутий клінічний ефект. До складу 3-ї групи увійшли 103 (21,9 %) пацієнти, які на 2 і більше місяці зволікали з



Мал. 1. Ефективність лікування вперше виявлених хворих на ТОД у Волинській області.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

початком лікування вперше діагностованого туберкульозу легень. 4-у групу склали 24 (5,1 %) хворі із задованими вперше діагностованими формами туберкульозу легень.

Результати досліджень та їх обговорення

На сьогодні відомо три способи вивчення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз: 1) загально-статистичний метод; 2) когортний аналіз за українською методикою, адаптованою до міжнародної; 3) когортний аналіз за рекомендаціями ВООЗ.

1. Загально-статистичний метод існує в Україні з часів колишнього Радянського Союзу (мал. 1). За цим методом усіма протитуберкульозними закладами аналізується ефективність лікування за рік

на рівні району, області. Потім ці дані збираються у Центрі медичної статистики та Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України й публікуються у вигляді статистичних збірників [4]. За 1990-2003 рр. (табл. 1) відсоток припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз органів дихання (ТОД) зменшився з 97,4 до 80,2 %, або на 17,2 % ($t=9,4811$; $P<0,001$). Однак, якщо цей показник обчислювати від кількості хворих на деструктивний і фіброзно-кавернозний туберкульоз (ФКТ), то за деякі роки ця цифра перевищує 100,0 %. Це свідчить про вади сучасних методів діагностики деструкції в легенях. А якщо зважити на те, що будь-який туберкульозний процес супроводжується альтерацією і деструкцією, а кількість бактеріовиділювачів серед вперше діагностованого ТОД

Таблиця 1

Офіційна статистика ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у Волинській області (1990-2003 рр.)

Роки	Виявлено всіх хворих	Виявлено хворих на ТОД		Виявлено з деструкцією і ФКТ		Виявлено хворих з МБТ+		Припинення бактеріовиділення			Загоєння каверн ¹		Померло вперше виявлених	
		абс. число	% від усіх хворих	абс. число	% від хворих на ТОД	абс. число	%	абс. число	% від хворих з МБТ+	% від деструктивних форм і ФКТ ²	абс. число	%	абс. число	% від хворих на ТОД
1990	332	286	86,1	107	37,4	114	39,9	111	97,4	103,7	97	90,6	25	8,7
1991	340	287	84,4	118	41,1	138	48,1	134	97,1	113,6	106	89,8	26	9,1
1992	388	334	86,1	148	44,3	162	48,5	157	96,9	106,1	127	85,8	33	9,9
1993	434	361	83,2	154	42,7	185	51,2	170	91,9	110,4	137	89,0	25	6,9
1994	447	386	86,3	199	51,5	208	53,9	191	91,8	96,0	171	85,9	25	6,5
1995	469	396	84,4	183	46,2	173	43,7	159	91,9	86,9	156	85,2	17	4,3
1996	596	516	86,6	273	52,9	217	42,0	191	88,0	70,0	219	80,2	22	4,3
1997	595	508	85,4	267	52,6	173	34,1	151	87,3	56,5	225	84,3	20	3,9
1998	618	536	86,7	270	50,4	169	31,5	153	90,5	56,7	212	78,5	21	3,9
1999	595	530	89,1	288	54,3	228	43,0	187	82,0	64,9	215	74,6	25	4,7
2000	611	534	87,4	313	58,6	208	38,9	173	83,2	55,3	236	75,4	25	4,7
2001	609	555	91,1	245	44,1	214	38,6	180	84,1	73,5	184	75,1	33	5,9
2002	630	600	95,2	161	26,8	206	34,3	175	84,9	108,7	124	77,0	32	5,3
2003	636	587	92,3	144	24,5	248	42,2	199	80,2	138,2	132	91,7	29	4,9
М ± m		87,5±2,6		44,8±7,5		42,1±5,1		89,1±4,8			83,1±5,4		5,9±1,6	

Примітки: 1 – загоєння каверн і порожнин розпаду обчислено від кількості хворих на вперше діагностований деструктивний і фіброзно-кавернозний туберкульоз (ФКТ); 2 – відсотки більше 100 від кількості хворих з деструктивним і ФКТ вказують на неточність й вади офіційної статистики.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

коливається від 31,5 (1998 р.) до 53,9 % (1994 р.) і становить у середньому $(42,1 \pm 4,8) \%$, при частці деструкцій та фіброзно-кавернозного процесу – $(44,8 \pm 7,5) \%$ ($t=0,3002$; $P>0,5$). Низька частка бактеріовиділення та деструкцій при ТОД свідчить про незадовільну роботу клінічних лабораторій загальної лікарняної мережі, які повинні проводити мікроскопію мазка харкотиння, та бактеріологічних лабораторій протитуберкульозних закладів і недостатнє виявлення ними бактеріологічно підтвердженого туберкульозу, а також про неефективну рентгенологічну діагностику деструктивного туберкульозу. Нами встановлено, що у $(89,3 \pm 1,2) \%$ хворих, у яких звичайними рентгенологічними методами (флюорографія, оглядова рентгенографія в 2 проекціях, томографія) не виявлена деструкція, при комп'ютерній томографії реєструються деструктивні зміни в легенях, а у $(59,3 \pm 2,7) \%$ – збільшені лімфатичні вузли (бронхопульмональні, біфуркаційні, середостінні та ін.). З таблиці 1 видно, що частота загоєння каверн з 1990 р. до 2001 р. зменшувалася з 90,6 до 75,1 %, або на 15,5 % ($t=6,5573$; $P<0,001$), а до 2003 р. почала збільшуватися до 91,7 %, або на 16,6 % ($t=8,0176$; $P<0,001$).

Недоліками цього методу є: 1) змішування хворих з минулого та звітного років, що виключає достовірність статистичних даних; 2) не включення хворих, які виявлені та лікувалися у лікувально-профілактичних закладах деяких міністерств і відомств, наприклад, Міністерств оборони, внутрішніх справ, Служби безпеки та ін.; 3) ефективність лікування обчислюється лише за трьома показниками (загоєння каверн, припинення бактеріовиділення, клінічне видужання) стосовно усіх хворих, разом взятих, незалежно від патології та принципів лікування; 4) смертність враховується одноосібно без інших показників ефективності лікування.

2. Когортний аналіз за українською методикою, адаптованою до міжнародної, згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів» [5]. Зазначена методика увірала в себе в основному дефініції зі старої радянської системи й технологію когортного аналізу з рекомендацій ВООЗ. Когортний аналіз за цією методикою після завершення основного курсу антимікобактерійної терапії проводиться за 7 по-

Таблиця 2

Когортний аналіз загальної ефективності лікування хворих після завершення основного курсу АМБТ і наслідки його відсутності (за українською методикою, адаптованою до міжнародної)

Показник	1-а група		2-а група		3-я група		4-а група		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ефективне лікування	179	87,7	100	71,4*	73	70,9*	10	41,7*	362	76,9
Вилікування	64	31,4	46	32,9*	24	23,3	2	8,3*	136	28,9
Припинення бактеріовиділення	115	94,3	54	66,7*	49	81,7*	8	34,8*	226	79,0
Завершене лікування	10	4,9	12	8,6*	12	11,6	2	8,3	36	7,6
Неефективне (невдача) лікування	7	3,4	20	14,3	9	8,7	5	20,8	41	8,7
Перерване лікування	7	3,4	2	1,4	1	1,0	2	8,3*	12	2,5
Продовжує лікування	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Вибув / Переведений	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Летальний наслідок	1	0,5	6	4,3	8	7,8*	5	20,8	20	4,2
Всього	204	100,0	140	100,0	103	100,0	24	100,0	471	100,0
в т.ч. бактеріовиділювачів	122	59,8	81	57,9*	60	58,2	23	95,8*	286	60,7
Успішне лікування	183	89,7	111	79,3	85	82,5	12	50,0*	391	83,0

Примітки (тут і далі): «Ефективне лікування» і «Завершене лікування» – це «Успішне лікування»; результати порівняння 1-ї і 2-ї, 2-ї і 3-ї, 3-ї і 4-ї груп позначені так: * – $P<0,05-0,001$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

казниками першого рангу і 2 показниками другого рангу (табл. 2). Він свідчить, що лікування розмаїтих спостережуваних груп було успішне у 391 (83,0 %) хворого, причому найкращим воно було у 1-й групі (89,7 %) порівняно з 2-ю (79,3 %) і 4-ю (50,0 %) групами ($P < 0,05$). У хворих 3-ї групи, які тривалий час не лікувалися, успішне лікування прирівняне до хворих 1-ї групи (82,5 і 89,7 %). Це свідчить про те, що якщо лікування тривалий час не розпочинається, то за втрачений час може збільшитися летальність (7,8 % у 3-й групі порівняно з 0,5 % у 1-й групі; $t = 2,7137$; $P < 0,01$). Незважаючи на те, шкоди від запізненого початку лікування все таки менше, ніж від вчасно розпочатого хаотичного чи пізніше перерваного лікування, що призводить до формування резистентності, в 80-112 разів дорожчого лікування і 10,6 разів більшої летальності та в 2,4 разу меншої частоти вилікування. За час відмови від лікування треба працювати з хворим, щоб залучити його до лікувального процесу.

3. Когортний аналіз за рекомендаціями ВООЗ [6] передбачає аналіз за шістьма показниками (табл. 3). Найуспішнішим було лікування у 1-й групі (92,6 %), у 2-й і 3-й групах воно було майже однаковим (80,0 і 82,5 %; $P > 0,05$) і найгірші зазначені показники були у 4-й групі (50,0 %).

Через те, що дефініції показників ефективності лікування, рекомендовані ВООЗ і за українською методикою, адаптованою до міжнародної, не збігаються, то й відповідні показники відрізняються (табл. 4).

1. Вилікуваних, за даними ВООЗ, було 226 (48,0 %), оскільки сюди відносять мазок-позитивних хворих, котрі одержали повний курс лікування, з негативним результатом бактеріологічного дослідження харкотиння за мазком в останній місяць лікування або принаймні при двох останніх дослідженнях. За українськими даними, вилікуваних було 136 (28,9 %), тобто в 1,66 разу менше ($t = 6,1488$; $P < 0,001$). Це зумовлено тим, що в Україні до вилікуваних відносять не припинення бактеріовиділення, як ВООЗ, а хворих, які завершили повний курс лікування (в т.ч. хірургічного), у результаті якого не тільки припинилося бактеріовиділення, а й загоїлися каверни, розсмокталися інфільтрація і туберкульозні вогнища (або останні ущільнилися). Характерно, що за радянськими дефініціями до вилікування («клінічного видужання») відносили хворих, яких перевели з I та II груп диспансерного обліку в III – до суми I й II диспансерних груп на початок року. Оскільки ця класифікація диспансерного групування в Україні відмінена, то й викладена дефініція втратила свою сутність.

Ми вважаємо, що зазначена українська дефініція найоптимальніша, однак вона утруднюватиме зіставлення українських даних з міжнародними. Через те ми рекомендуємо для бактеріовиділювачів прийняти дефініцію ВООЗ щодо «вилікування» (226 хворих, або 48,0 %), а для потреб України використовувати дефініцію «в тому числі вилікування, підтверджене клініко-рентгенологічно» (136 хворих, або 28,9 %).

Таблиця 3

Когортний аналіз загальної ефективності лікування хворих після завершення основного курсу АМБТ і наслідки його відсутності (за рекомендацією ВООЗ)

Показник	1-а група		2-а група		3-я група		4-а група		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Вилікування	115	94,3	54	66,7*	49	81,7*	8	34,8*	226	48,0
Завершене лікування	74	36,3	58	41,4	36	34,9	4	16,7*	36	7,6
Несприятливий результат	7	3,4	20	14,3	9	8,7	5	20,8	41	8,7
Перерване лікування	7	3,4	2	1,4	1	1,0	2	8,3*	12	2,5
Вибув / Переведений	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Летальний наслідок	1	0,5	6	4,3	8	7,8	5	20,8	20	4,2
Всього	204	100,0	140	100,0	103	100,0	24	100,0	471	100,0
в т.ч. бактеріовиділювачів	122	59,8	81	57,9*	60	58,2	23	95,8*	286	60,7
Успішне лікування	189	92,6	112	80,0*	85	82,5	12	50,0*	398	84,5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Порівняльна характеристика двох когортних і традиційного статистичного аналізу ефективності лікування хворих спостережуваних груп

I. Показники аналізу за українськими дефініціями	1-4-а групи		II. Показники традиційного аналізу за дефініціями СРСР	1-4-а групи		III. Показники когортного аналізу за дефініціями ВООЗ	1-4-а групи	
	абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%
Ефективне лікування	362	76,9						
Вилікування	136	28,9	Загоєння порожнин розпаду	376	79,8*	Вилікування	226	48,0*
Припинення бактеріовиділення	226	79,0	Припинення бактеріовиділення	226	79,0			
Завершене лікування	36	7,6			0,0	Завершене лікування	172	36,5*
Неефективне (невдача) лікування	41	8,7			0,0	Несприятливий результат	41	8,7
Перерване лікування	12	2,5			0,0	Перерване лікування	12	2,5
Продовжує лікування	0	0,0	Залишилося на кінець року	49	10,4*			
Вибув / Переведений	0	0,0			0,0	Вибув / Переведений	0	0,0
Летальний наслідок	20	4,2	Летальний наслідок	20	4,2	Летальний наслідок	20	4,2
Всього	471	100,0	Всього	471	100,0	Всього	471	100,0
у т.ч. бактеріовиділювачів	286	60,7	у т.ч. бактеріовиділювачів	286	60,7	в т.ч. бактеріовиділювачів	286	60,7
Успішне лікування	391	83,0	Ефективне лікування	376	79,8	Успішне лікування	398	84,5

2. За даними ВООЗ, лікування завершене у 172 (36,5 %) хворих, оскільки воно вважалось тоді, коли бактеріонегативний хворий одержав повний курс лікування з хоча б одним негативним аналізом харкотиння методом мікроскопії при контролі. Такий же результат лікування може бути визначений у хворих з постійно негативним мазком харкотиння і позалегеневим туберкульозом. Пацієнт із завершеним лікуванням закінчив лікування, але він не відповідає критеріям «вилікуваний» чи «несприятливий результат». У міжнародній практиці «завершене лікування» реєструється лише серед бактеріонегативних хворих на вперше діагностований туберкульоз та на рецидив туберкульозу.

Завершене лікування, за українським адаптованим варіантом, було у 36 (7,6 %) пацієнтів, тобто в 4,8 разу рідше ($t=11,3978$; $P<0,001$), оскільки воно вважається тоді, коли хворому проведено повний основний курс антимікобактерійної терапії (в тому числі після хірургічного лікування), але немає доказу вилікування; або не проведені дослідження матеріалу на визначення МБТ, немає томографічного підтвердження загоєння каверн у легенях,

спеціальних досліджень в осіб з позалегеневим туберкульозом, тобто хворий не відповідає критеріям «вилікування» та «неефективне лікування».

Не применшуючи значення української дефініції, очевидно, що вона теж утруднюватиме зіставлення українських даних з міжнародними. Через те, як і в попередньому випадку, ми рекомендуємо для бактеріонегативних хворих прийняти дефініцію ВООЗ щодо «завершеного лікування» (172 хворих, або 36,5 %), а для потреб України використовувати дефініцію «в тому числі завершене лікування, підтверджене клініко-рентгенологічним ефектом» (36 хворих, або 7,6 %).

Щодо показників «неефективне (невдача) лікування» (за ВООЗ, «несприятливий результат», «перерване лікування», «вибув/переведений», «летальний наслідок»), то вони виявилися ідентичними і розбіжностей щодо них не було. Показник «продовжує лікування» не заважає зіставленню з міжнародними показниками, оскільки при використанні рекомендацій ВООЗ цей показник можна обчислити прогностично як суму несприятливого результату і перерваного лікування.

Висновки

1. Загально-статистичний метод за дефініцією колишнього СРСР, що зараз застосовується в Україні, не віддзеркалює реальної картини щодо ефективності лікування хворих на туберкульоз, оскільки не диференційовано, а в цілому аналізуються всі хворі з неврахуванням осіб з деяких відомств. Найраціональнішим є проведення когортного аналізу. Однак, проводячи його, за українськими адаптованими даними, вилікуваних було в 1,7 разу менше, а завершене лікування – в 4,8 разу рідше. Це утруднюватиме зіставлення українських даних з міжнародними.

2. Щодо «вилікування» для потреб України рекомендуємо використовувати дефініцію ВООЗ і додатково «в тому числі вилікування, підтверджене клініко-рентгенологічно», щодо «завершеного лікування» аналогічно і додатково «в тому числі завершене лікування, підтверджене клініко-рентгенологічним ефектом».

Автори з вдячністю приймуть усі зауваження фахівців, які виступлять у дискусії з порушених питань.

Література

1. Rieder H.L., Watson J.M., Raviglione M.C. et al. Epidemiological tuberculosis control in Europe. – Geneva: WHO, 1998. – 31 p.

2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Фтизіоепідеміологія. – Київ: Здоров'я, 2004. – 624 с.

3. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – Київ: Здоров'я, 2002. – 904 с.

4. Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності протитуберкульозних закладів в Україні за 2001 та 2002 роки / За ред. Ю.І. Фещенко. – Київ, 2003. – 68 с.

5. Наказ МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів». – Київ, 2003. – С. 3-41.

6. Treatment of tuberculosis: Guidelines for National Programmes / 2nd Edition. – Geneva: WHO TB, 1997. – 77 p.

COMPARATIVE DESCRIPTIONS OF DIFFERENT APPROACHES TO STATISTICS OF EFFICIENCY OF MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

V.M. Melnyk, Yu. M. Valetsky

SUMMARY. By the materials of official statistics and by conducting of group analysis of 471 patients were exposed disagreements at different approaches to study the efficiency of medical treatment of patients with lung tuberculosis.

© Савула М.М., Вітик Д.П., Сливка Ю.І., 2004
УДК 618.3+618:5:616-002.5

М.М. Савула, Д.П. Вітик, Ю.І. Сливка

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано перебіг 82 вагітностей і пологів у жінок, що були на обліку тубдиспансеру. Прееклампсію, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності спостерігали частіше при активному туберкульозі, ніж у контрольній групі. Гестози першої половини вагітності, а також народження дітей з ознаками гіпотрофії були частішими, ніж у здорових, – як у жінок з активним, так і неактивним туберкульозом. Причинами ускладнень,

крім інтоксикації і гіпоксії, зумовлених туберкульозом, були обтяжуючі чинники (супровідні захворювання, алкоголізм, наркоманія та ін.).

Туберкульоз, частота якого в період епідемії збільшилася серед жінок репродуктивного віку [1], може негативно впливати на перебіг вагітності і пологів. Серед жінок, хворих на туберкульоз, частіше, ніж у здорових, спостерігали анемію, гесто-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зи першої і другої половини вагітності, самовільне її переривання, передчасні пологи, надмірну крововтрату, що пов'язують з інтоксикацією, гіпоксією, дегенеративними змінами в плаценті [2-6]. Одночасно доведено, що у разі своєчасного виявлення і повноцінного лікування туберкульозу, вагітність і пологи перебігають без ускладнення [7, 8]. Тому туберкульоз у вагітних залишається важливою спільною проблемою лікарів фтизіатрів і акушерів-гінекологів.

Матеріали і методи

Аналізували перебіг і завершення 82 вагітностей у 74 жінок, які були під спостереженням протитуберкульозного диспансеру. У пацієнок детально збирали анамнез, вивчали медичну документацію (стаціонарні та амбулаторні медичні карти, рентгено- і томограми). У 48 жінок вагітність настала на фоні активного туберкульозу легень, у 26 – після затихання туберкульозного процесу.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 48 вагітних з активним туберкульозом легень деструктивні форми були у 26, бактеріовиділення – у 15. У 44 жінок вагітність завершилася народженням дитини, у 4 (8,3 %) настало її самовільне переривання. Лише в однієї пацієнтки з генералізованим туберкульозом викидень на 14-му тижні вагітності був спричинений тяжкою туберкульозною інтоксикацією. У 3 інших з обмеженими процесами самовільне переривання вагітності в різні терміни (6 і 7 місяців) не можна пов'язати з туберкульозом.

Із 44 жінок, у яких народилися діти, у 29 (65,9 %) встановлені різні обтяжуючі чинники (анемія, супровідні захворювання, алкоголізм, наркоманія). Через природні пологові шляхи народжували 43 жінки, одній (2,3 %) через слабкість пологової діяльності був виконаний кесарів розтин.

Із 26 пацієнок з неактивним туберкульозом 4 жінки після затихання туберкульозу народжували двічі, одна – 5 разів. Усього відбулися 34 пологи, із них 32 через природні пологові шляхи. У 2 випадках (5,9 %) виконано кесарів розтин (через міопію високого ступеня – 1, попередню операцію з приводу фіброміоми матки – 1). Одна жінка народила двійнят. Усього у жінок з неактивним туберкульозом народилося 35 дітей. Серед 26 роділь обтяжуючі чинники встановлені у 22 (84,6 %).

Отже, в обох групах пацієнок була велика частка осіб з різними супровідними захворюван-

нями й іншими обтяжуючими чинниками, що могли вплинути на перебіг вагітності та пологів.

Більш повні відомості про перебіг вагітності й пологів отримано з пологових будинків стосовно 27 пацієнок з активним туберкульозом легень (1-а група) і про 23 пологи жінок з затихлим туберкульозом (2-а група). З метою контролю використано дані про 75 пологів через природні пологові шляхи у фізіологічному пологовому відділенні (3-я контрольна група).

При активному туберкульозі (табл. 1) частіше пологи наставали передчасно (5 з 27, або 18,5 %), що збігається з даними літератури [2]. Серед жінок, які народжували передчасно, деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням і вираженою інтоксикацією був лише у однієї роділлі, у 2 – обмежений вогнищевий туберкульоз легень без видимої деструкції, в 1 – ексудативний плеврит. Лише остання під час вагітності отримувала антимікобактерійну терапію. Три з пацієнок, що народили передчасно, зловживали алкогольними напоями (одна також наркотичними речовинами), одна в минулому лікувалася з приводу сифілісу і лише у двох (крім анемії) не було інших обтяжуючих чинників.

Серед жінок із затихлим туберкульозним процесом передчасні пологи були лише в 1 (4,3 %) з вродженою дисплазією кульшових суглобів і анемією II ст., яка на 33-34-му тижні народила недоношених двійнят. У контрольній групі передчасних пологів не було.

Отже, причиною передчасних пологів у частини жінок із специфічним процесом, крім туберкульозної інтоксикації, безумовно, були інші обтяжуючі чинники.

З таблиці видно, що таких несприятливих чинників було найбільше у пацієнок з неактивним туберкульозом (91,3 %), у них же найчастіше розвивався гестоз першої половини вагітності (30,4 %), що в 2,5 разу перевищує його частоту в контрольній групі. В той же час гестози другої половини вагітності (пreeклампсія легкого ступеня) були в 2,6 разу частішими при активному туберкульозі, ніж при неактивному процесі, при якому їх частота істотно не відрізнялася від контрольної групи.

У 4 жінок з активним туберкульозом легень (14,8 %) констатована слабкість пологової діяльності. У 3 із них були неліковані деструктивні форми туберкульозу і лише в однієї – обмежений, адекватно лікований вогнищевий туберкульоз легень. Отже, туберкульозна інтоксикація (а в одному випадку також виснаження), очевидно, були причиною слабкості

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Характеристика перебігу вагітності і пологів та стану новонароджених

Показник	Група вагітних					
	1-а (27)		2-а (23)		3-я (контрольна) (75)	
	активний туберкульоз		неактивний туберкульоз		жінки, які народжували у фізіологічному відділенні	
	n	%	n	%	n	%
Пологи перші	17	62,9	10	43,5	47	62,7
Пологи повторні	10	37,1	13	56,5	28	37,3
Пологи в нормальний термін	22	81,5	22	95,0	74	98,7
Пологи передчасні	5	18,5	1	4,3	0	0
Обтяжуючі чинники	17	62,9	21	91,3	59	78,6
Анемія	15	55,5	16	69,5	36	48,0
Гестоз першої половини вагітності	5	18,5	7	30,4	9	12,0
Прееклампсія легкого ступеня	3	11,1	1	4,3	5	6,6
Слабкість пологової діяльності	4	14,8	1	4,3	4	5,3
Тривалість пологів менше 5 год	2	7,4	4	17,4	9	12,0
Швидкі пологи	0	0	2	8,6	0	0
Крововтрата понад 250 мл до 399 мл	2	7,4	4	17,4	9	12,0
Патологічна крововтрата	1	3,7	1	4,3	0	0
Ревізія порожнини матки	1	3,7	2	8,6	2	2,6
Кесарів розтин	1	3,7	2	8,6	-	-
Ознаки асфіксії новонародженого	4	14,8	3	13,0	9	12,0
Гіпотрофія новонародженого	8	29,6	7	30,4	7	9,3

пологової діяльності у 3 із 4 пацієнток. При неактивному туберкульозі і в контрольній групі слабкість пологової діяльності зареєстрована відповідно в 3,4 і 2,6 разу рідше, ніж при активному туберкульозі.

Існує думка, що при туберкульозі тривалість пологів менша порівняно зі здоровими роділлями [6]. За нашими даними, найбільшою (17,4 %) була частка роділь, в яких пологи тривали менше 5 год, серед жінок з неактивним туберкульозом і лише серед них були 2 випадки швидких пологів. Одна з цих пацієнток народжувала шостий раз, в минулому лікувалася з приводу сифілісу і мала анемію III ступеня. У другій жінки це були перші пологи і з обтяжуючих чинників у неї встановлена лише анемія I ступеня.

Підвищену крововтрату (понад 250 і до 399 мл) серед наших пацієнток констатовано частіше у жінок з неактивним туберкульозом (в 2,35 разу більше, ніж при активному туберкульозі, і в 1,45 разу частіше, ніж у контрольній групі). Патологічну крововтрату спостерігали по одному випадку серед хворих з активним і з затихлим туберкульозом. У хворої з активним туберкульозом легень це була гіпотонічна кровотеча, у пацієнтки з неактивним процесом причиною патологічної крововтрати був плацентарний поліп.

Підставою для ручної ревізії порожнини матки в окремих роділь всіх груп були акушерські показання.

Кесарів розтин здійснений у 1 роділлі (3,7 %) з активним туберкульозом легень через слабкість пологової діяльності на фоні специфічної інтоксикації і виснаження. У 2 жінок (8,6 %) з неактивним туберкульозним процесом підставою до оперативного розродження були високий ступінь міопії (1) і рубець на матці після операції з приводу фіброміоми (1). Таким чином, лише в одному випадку туберкульозна інтоксикація і пов'язана з нею слабкість пологової діяльності стали підставою для оперативного розродження.

Стан новонароджених оцінювали за ознаками асфіксії (за шкалою Апгар) і явищами гіпотрофії. Частота ознак асфіксії істотно не відрізнялася у всіх обстежених групах. Із 4 жінок з активним туберкульозом легень, у яких народжувалися діти з ознаками асфіксії, передчасні пологи були у 3, зловживали алкогольними напоями і курінням 2. Не отримували необхідного їм специфічного лікування під час вагітності всі 4 матері. Вже під час вагітності у 3 жінок із 4 встановлено фетоплацентарну недостатність і хронічну гіпоксію плода.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При неактивному туберкульозі ознаки асфіксії були у недоношених близнят, ще одна мати мала анемію II ст. В обох випадках діагностовано фетоплацентарну недостатність під час вагітності.

У контрольній групі в одного новонародженого з ознаками асфіксії було туге обвиття пуповини навколо шиї, в одного – внутрішньоутробне інфікування. Пієлонефрит діагностований у однієї матері, анемія – у 2. Фетоплацентарна недостатність встановлена під час вагітності у 8 жінок з 9. Всі діти з цієї групи народилися в належний термін.

Ознаки гіпотрофії були в 3,18 разу частішими у випадку активного туберкульозу і у 3,26 разу частішими при неактивному процесі матерів, порівняно з дітьми жінок контрольної групи. Серед 8 матерів з активним туберкульозом деструктивний процес був у 4, бактеріовиділення встановлено у 5, сім жінок не отримували необхідної їм хіміотерапії під час вагітності, 3 зловживали алкогольними напоями. Четверо дітей народилися передчасно. Під час вагітності фетоплацентарну недостатність встановлено у 6 із 8 матерів.

Гіпотрофія серед новонароджених від матерів з неактивним туберкульозом встановлена у недоношених близнят. Інших двоє дітей з ознаками гіпотрофії народила жінка, що в минулому перенесла операцію краєвої резекції легені з приводу туберкульозу. Ще одна дитина була шостою у матері з убогої сім'ї, яка в минулому лікувалася з приводу сифілісу. У 4 із 7 матерів під час вагітності встановлено фетоплацентарну недостатність.

Отже, причиною гіпотрофії новонароджених від матерів з активним туберкульозом легень були туберкульозна інтоксикація і відсутність адекватної антимікобактерійної терапії, а також інші обтяжуючі чинники, що призвели до фетоплацентарної недостатності і затримки розвитку плода. При неактивному туберкульозі мало значення передчасне народження недоношених близнят, наслідки перенесеної у минулому операції на легенях з приводу туберкульозу, що зумовило хронічну гіпоксію плода, у однієї матері – тяжкі матеріальні умови в багатодітній сім'ї, перенесений в минулому сифіліс.

З наведених матеріалів видно, що жінок з активним і, меншою мірою, неактивним туберкульозом слід віднести до групи ризику можливих ускладнень вагітності і пологів. Ризик значно зростає за наявності інших обтяжуючих чинників (супровідні хвороби, алкоголізм, наркоманія). Спостереження й адекватне лікування таких пацієнток сприятиме зменшенню ускладнень.

Висновки

1. У жінок, які були на обліку протитуберкульозного диспансеру, самовільне переривання вагітності настало у 4 із 48 хворих на активний туберкульоз легень. Лише у однієї пацієнтки з генералізованим туберкульозом воно було зумовлене туберкульозною інтоксикацією.

2. Гестози першої половини вагітності спостерігали при активному і неактивному туберкульозі частіше, ніж у контрольній групі. Преєклампсія розвивалась частіше лише у хворих на активний туберкульоз.

3. У жінок з активним туберкульозом легень частіше, ніж у контрольній групі, спостерігали передчасні пологи і слабкість пологової діяльності. В одному випадку виражена інтоксикація й зумовлена нею слабкість пологової діяльності була підставою до кесаревого розтину. У матерів з активним і неактивним туберкульозом значно частіше, ніж у контрольній групі, народжувалися діти з ознаками гіпотрофії.

4. Причинами ускладнень вагітності і пологів був не лікований адекватно активний туберкульоз з явищами інтоксикації, а також різні обтяжуючі чинники (супровідні захворювання, зловживання алкоголем, курінням, наркотичними речовинами та ін.).

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
2. Голяновський О.В., Сенчук А.Я., Мельник В.П. та ін. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з активним туберкульозом легень // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 5/6. – С. 60-64.
3. Ковганко П.А., Ковганко А.А. О некоторых особенностях беременности и родов у женщин с туберкулезом легких // Матер. III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – К., 2003. – С. 205.
4. Ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у хворих на туберкульоз легень: Методичні рекомендації / Сенчук А.Я., Голяновський О.В., Артамонов В.С. та ін. – Київ, 2001. – 37 с.
5. Jai Kishan, Sailaja, Surjit Kaur. Tuberculosis and pregnancy // National Conference on Pulmonary Diseases 7-th November 2001. – Mumbai TB Chest Dept. Govt. Medical College, Patalia, 2001. – P. 67.
6. El-Mowafi D. Pulmonary tuberculosis with pregnancy // [http://matweb.heu.ge.ch/El-Mowafi/Infectious diseases in pregnancy- htm](http://matweb.heu.ge.ch/El-Mowafi/Infectious%20diseases%20in%20pregnancy.htm). – 2002.
7. Biedermann K.J., Kuhn M. Lung diseases in pregnancy // Ther. Umsch. – 1999. – N 10. – P. 589-596.

8. Weisse M., Aronoff S.C. Pregnancy and the puerperium // Tuberculosis and nontuberculous micobacterial Infections / Ed. D. Schlossberg. – 4th ed. – Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo; W.B. Saunders- Company, 1999. – P. 325-328.

PREGNANCY AND LABOR COURSE IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

M.M. Savula, D.P. Vityk, Yu.I. Slyvka

SUMMARY. *There have been analyzed 82 cases of pregnancy and labor course in women from*

antituberculous dispensary. Preeclampsy, premature labor, weakness of birth activity were observed more frequently in patients with active tuberculosis as compared with control group. Gestosis of the first part of pregnancy and birth of children with symptoms of hypotrophy were more frequent in patients with either active or inactive tuberculosis as compared with healthy patients. The causes of complications, besides intoxication and hypoxia, conditioned by tuberculosis, were concomitant diseases, alcoholism, narcomania etc.

© П'ятночка І.Т., Корнага С.І., 2004
УДК 616.24-002.5-003.2-085.28]-06:616.12/.24

І.Т. П'ятночка, С.І. Корнага

СТАН ЛЕГЕНЕВО-СЕРЦЕВОГО АПАРАТУ ПРИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проведені дослідження функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи у 150 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень до лікування і в процесі шестимісячної антимікобактерійної терапії. Показані позитивна і негативна сторони хіміотерапії. Виходячи з результатів дослідження, доцільним є застосування додаткових заходів корекції з метою мінімізації негативного впливу протитуберкульозних препаратів на легенево-серцевий апарат і попередження розвитку легеневого серця.

Туберкульоз є однією з найважливіших проблем не лише у нашій країні, але й у багатьох економічно розвинутих країнах світу, оскільки захворюваність щорічно зростає, а економічні збитки від туберкульозу доволі великі [1]. Якісно змінились перебіг і структура туберкульозу органів дихання, інфільтративний туберкульоз зайняв перше місце серед інших клінічних форм [2, 3]. Основним методом лікування хворих на туберкульоз легень є тривала хіміотерапія згідно сучасних схем і рекомендацій ВООЗ. У переважної більшості антимікобактерійна терапія призводить до припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду, тобто до виліковування [4]. Повноцінне одужання полягає у відновленні

порушених функцій різних органів і систем організму, зокрема функції легенево-серцевого апарату. Вивчення функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи є одним з важливих завдань фтизіатрії і з багатьох позицій є необхідним і перспективним, оскільки при туберкульозі порушення функцій цих органів спостерігаються досить часто [5].

У зв'язку з цим ми поставили перед собою завдання вивчити вплив сучасної тривалої антимікобактерійної терапії на легенево-серцевий апарат на одній з найбільш частих клінічних форм туберкульозу легень – інфільтративній. Це дозволить, на нашу думку, своєчасно та адекватно проводити корекцію комплексного лікування на різних його етапах.

Матеріали і методи

Функціональний стан легенево-серцевого апарату вивчали у 150 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень. Вік хворих – від 18 до 75 років. Переважну більшість становили пацієнти до 50 років (81,3 %). Хворих чоловічої статі було 83,3 %, жіночої – 16,7 %. Порожнини розпаду виявлені у 72,0 % хворих, мікобактерії туберкульозу виділяли 69,3 % осіб.

Усім хворим, окрім загально-клінічного дослідження, проводили вивчення функції зовнішнього дихання на апа-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

раті «Пулма-01» і записували електрокардіограму в трьох стандартних, трьох підсиленних (aVR, aVL, aVF) і шести грудних відведеннях (V_1 - V_6). Дослідження здійснювали до лікування, через 1, 2, 3, 4 і 6 міс. антимікобактерійної терапії.

Специфічне лікування хворих проводили відповідно до загальноприйнятої методики. Застосовували 3-4 препарати: ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин (протягом 2 міс.), етамбутол або піразинамід. За позитивної клініко-рентгенологічної динаміки, припинення бактеріовиділення через 2-3 міс. інтенсивної хіміотерапії переходили на два протитуберкульозні препарати щоденно чи тричі на тиждень.

Отриманий цифровий матеріал дослідження піддавали статистичній обробці з вираховуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

У патогенезі порушень функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи значну роль відводять туберкульозній інтоксикації, гіпоксії, алергії, органічним змінам, гемодинамічним порушенням у системі малого кола кровообігу [6-8].

Результати проведених функціональних досліджень показали, що порушення функції зовнішнього дихання спостерігались у 67,3 % хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень, передусім рестриктивного типу (41,3 %). Розлади вентиляції найчастіше були у хворих з деструктивним процесом, вираженими явищами інтоксикації та в осіб віком понад 50 років. У них же переважали порушення вентиляції змішаного і обструктивного типу, що зумовлено як функціональним бронхоспазмом, так і органічними змінами в легенях.

Динаміка показників пневмотахометрії у 150 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень у процесі тривалої антимікобактерійної терапії представлена в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, через місяць хіміотерапії спостерігалася тимчасова тенденція до знижен-

ня окремих пневмотахометричних показників, які характеризують посилення рестриктивних процесів і порушення прохідності великих бронхів. Однак це мало тимчасовий короточасний характер і вже протягом 2-3 міс. хіміотерапії констатовано виражене вірогідне покращання переважної більшості пневмотахометричних показників, поліпшення прохідності бронхів на всіх рівнях бронхіального дерева.

При подальшій антибактерійній терапії, тобто через 6 міс., появилася виражена тенденція, а в окремих випадках і закономірність, до зниження і погіршення пневмотахометричних показників, передусім тих, що характеризують прохідність дрібних бронхів – МОШ₇₅ (63,19±1,55 %) і повітряність легень – ЖЕЛ (72,51±1,12 %). Ці зміни можуть бути зумовлені репаративними і метатуберкульозними процесами в легенях, деформацією бронхіального дерева і побічною дією хіміопрепаратів.

До лікування задишка спостерігалася у 56, через 1 міс. – у 25, через 2 міс. – у 11, через 3 міс. – у 6, через 4 і 6 міс. – у 5 хворих. Поряд з цим, акцент II тону на легеневій артерії до лікування вислуховувався в одного пацієнта, через 4 і 6 міс. – відповідно у 3 і 5 осіб. Все це свідчить про виражену позитивну динаміку в перші 4 міс., з подальшим деяким погіршенням, що є наслідком репаративних легневих процесів і підвищення тиску в малому колі кровообігу.

Загалом, динаміка функції зовнішнього дихання при хіміотерапії доволі чітко корелювала зі станом серцево-судинної системи. Нормалізувався пульс, підвищувався систолічний і діастолічний тиск, що зумовлено, в першу чергу, ліквідацією туберкульозної інтоксикації. Скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи під час хіміотерапії виявлялись рідше – у 43 (28,7 %) хворих порівняно з 97 (64,7 %) до лікування ($P<0,001$).

Таблиця 1

Зміни пневмотахометрії у хворих на інфільтративний туберкульоз легень у процесі хіміотерапії (% , $M\pm m$)

Показник (% до належної величини)	Строки обстеження					
	до лікування	через 1 міс.	через 2 міс.	через 3 міс.	через 4 міс.	через 6 міс.
ЖЕЛ	72,65±1,55	71,80±2,02	77,46±1,37*	76,33±1,41	75,38±1,32	72,51±1,12
ОФВ ₁	72,86±1,58	73,41±1,67	78,64±1,40*	79,55±1,71*	75,25±1,28	74,61±1,08
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	78,95±1,10	81,75±1,76	82,25±1,24*	83,71±1,88*	81,56±1,13	82,87±1,19*
МОШ ₂₅	57,44±1,72	60,98±1,76	66,45±1,61*	67,72±1,98*	66,29±1,56*	64,75±1,45*
МОШ ₅₀	58,25±1,64	62,82±1,73	68,30±1,89	67,53±2,13*	64,79±1,38*	61,81±1,31
МОШ ₇₅	65,25±1,49	65,58±1,66	73,09±1,57*	70,39±1,78*	67,25±1,61	63,19±1,55

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показниками до лікування ($P<0,05$).

Зміни ЕКГ в процесі хіміотерапії у хворих на інфільтративний туберкульоз легень

Показник		Строки обстеження				
		до лікування	через 1 міс.	через 2 міс.	через 3-4 міс.	через 6 міс.
Амплітуда зубців у мм	P _I	0,384±0,009	0,387±0,011	0,392±0,011	0,414±0,009*	0,412±0,009*
	P _{III}	0,549±0,020	0,537±0,021	0,508±0,018	0,539±0,021	0,540±0,021
	P _{aVF}	0,726±0,027	0,681±0,033	0,659±0,021*	0,735±0,027	0,734±0,024
	R _I	3,620±0,130	3,720±0,136	3,760±0,118	4,030±0,132*	4,040±0,157*
	R _{II}	11,460±0,218	9,130±0,229*	9,030±0,241*	9,090±0,299*	8,740±0,186*
	R _{III}	6,310±0,219	6,090±0,289	6,060±0,254	6,080±0,283	5,740±0,179*
	R _{aVF}	8,320±0,260	8,200±0,303	7,990±0,261	8,080±0,299	7,760±0,267
	T _I	1,060±0,036	1,120±0,038	1,260±0,047*	1,300±0,046*	1,320±0,051*
	T _{II}	2,050±0,064	2,010±0,073	2,160±0,060	2,160±0,075	2,140±0,070
	T _{III}	0,888±0,036	0,795±0,044	0,719±0,047*	0,755±0,037*	0,803±0,054
	T _{aVF}	1,740±0,054	1,490±0,058*	1,620±0,070*	1,540±0,064*	1,540±0,054*
Кут α		63,00±1,94	60,00±1,19*	57,00±1,92*	55,00±1,86*	54,00±1,91*
R _I +R _{II} +R _{III}		19,420±0,420	18,930±0,529	18,840±0,327	19,210±0,414	18,360±0,410
T _I +T _{II} +T _{III}		3,990±0,126	3,910±0,132	4,120±0,101	4,200±0,147	4,150±0,133

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з ЕКГ-показниками до лікування (P<0,05).

Через 4, 6 міс. намітилась тенденція збільшення тривалості інтервалів PQ і, зокрема, QT, що є результатом сповільнення частоти серцевих скорочень внаслідок ліквідації туберкульозної інтоксикації. Динаміку деяких показників ЕКГ наведено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, закономірно змінювалась амплітуда зубців ЕКГ: збільшувалися зубці P_I, R_I, T_I і зменшувалися R_{II}, R_{III}, T_{III}, T_{aVF}. Отже, антимікобактерійна терапія сприяла зростанню амплітуди зубців у першому стандартному і зменшенню – в другому, третьому і aVF-відведеннях, що вказує на переміщення електричної осі серця вліво, яке підтверджується закономірним і достовірним зменшенням кута α. Все це слід розцінювати як позитивну дію хіміопрепаратів, які сприяють розсмоктуванню специфічного процесу в легенях, ліквідації туберкульозної інтоксикації та покращанню циркуляції в малому колі кровообігу. Підтвердженням цього є і зменшення кількості хворих з патологічними показниками ЕКГ, зокрема деформацією і розширенням зубців P_I, R_{II}, R_{aVF}, патологічно зниженим чи від'ємним зубцем T, зміщенням інтервалу ST_{I-III}, а також депресією сегмента S-T_{VI-V6}.

Проте, поряд з вираженим позитивним впливом хіміотерапії на серцево-судинну систему після 4-6 міс. антимікобактерійної терапії намітилась явна тенденція до зростання амплітуди зубців P_{III}, P_{aVF} порівняно з попередніми місяцями, що є наслідком розвитку репаративних і метатуберкульоз-

них процесів у легенях. Зниження сумарного вольтажу зубців R_I+R_{II}+R_{III}, як і зниження вольтажу зубців R і T в окремих хворих, депресію S-T_{I-III} та S-T_{VI-V6} слід розцінювати як негативний вплив хіміопрепаратів на серце, що призводить до зниження скоротливої здатності міокарда.

Висновок

1. У хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень доволі часто спостерігаються порушення функції серцево-легеневого апарату.

2. Під впливом антимікобактерійної терапії в перші 4 міс., в процесі ліквідації інтоксикації, розсмоктування специфічного легеневого процесу наступала виражена позитивна динаміка з боку функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи.

3. Через 4-6 міс. хіміотерапії наступало деяке погіршення стану легенево-серцевої системи, зокрема зменшувалася прохідність дрібних бронхів, повітромісткість легень, знижувалася скоротлива здатність міокарда, що зумовлено як вираженими репаративними і метатуберкульозними змінами в легенях, так і безпосереднім негативним впливом хіміопрепаратів на міокард.

4. У комплексну терапію доцільно включити заходи, спрямовані на покращання функціонального стану легенево-серцевого апарату та профілактику розвитку хронічного легеневого серця.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Стан і проблеми проти-туберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 2. – С. 6-11.
2. Мельник В.П., Леоненко О.М., Храпійчук О.Г., Ра-тушний М.О. Частота та особливості клінічного перебігу інфільтративного туберкульозу в зонах підвищеного радіо-екологічного контролю // Там само. – 1996. – № 2. – С. 54-55.
3. Петренко В.М., Серденько С.О., Погрібна М.В. та ін. По-рівняння ефективності хіміотерапії хворих з тяжкими формами вперше виявленого деструктивного туберкульозу легень і реци-дивами захворювання // Там само. – 1996. – № 3. – С. 27-29.
4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагно-стики, лікування і профілактики туберкульозу. – Київ: Здо-ров'я, 2002. – 904 с.
5. Нефедов В.Б., Смирнова Д.Г. Нарушение функции легких у больных деструктивным туберкулезом // Пробл. туберкулеза. – 1991. – № 11. – С. 51-54.
6. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Солдатченко С.С. та ін. Клиническая классификация дыхательных и гемодинами-ческих нарушений при заболеваниях лёгких // Укр. пульмо-нолог. журн. – 2003. – № 1. – С. 30-32.

7. Малая Л.Т. Диагностика и лечение болезней сердца и сосудов, обусловленных туберкулёзом. – Киев: Здоров'я, 1969. – 508 с.

8. Стукало И.Т., Кулачковский Ю.В. Система кровооб-ращения и туберкулёз лёгких. – М.: Медицина, 1967. – 340 с.

СкНКИТІкН кF CARRІкPULMкNARY APPARATUS AT CHEMкTHERAPY кF LUNG INFILTRATIVE TUBERCULкSIS PATIENTS

I.T. Pyatnochka, S.I. Kornaha

SUMMARY. Researches of function of external breathing and cardiovascular system are carried out at 150 first diagnosed lung infiltrative tuberculosis patients before treatment and during six-months antimycobacterial therapy. The positive and negative sides of chemotherapy are shown. Proceeding of research results, use of additional correction measures are expedient with the purpose of minimization the negative influence of antitubercular preparations on cardiopulmonary apparatus and prevention of lung heart development.

© Ярош О.О., Гудим-Левкович О.М., 2004
УДК 616.98:578.825.11+616.831.9-022

О.О. Ярош, О.М. Гудим-Левкович

ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРАЛГІНУ В ЛІКУВАННІ ПОСТГЕРПЕТИЧНОЇ НЕВРАЛГІЇ ТА ХРОНІЧНИХ НЕВРОПАТИЧНИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України,
міський реабілітаційний центр нейроінфекцій клінічної лікарні № 5, м. Київ

Незважаючи на помітні успіхи в лікуванні різно-манітних больових синдромів, лікарі багатьох спеці-альностей у своїй повсякденній практичній роботі нерідко зазнають неабияких труднощів під час надання допомоги таким хворим. Сучасна меди-цина володіє значним арсеналом медикаментоз-них засобів в усуненні гострого болю при травмах, пологах чи оперативних втручаннях. Проте істот-них результатів щодо лікування хронічного болю так і не досягнуто. Щодня десятки тисяч хворих звертаються з надією на допомогу у різні медичні установи з приводу больових відчуттів, роками об-

стежуються та проходять багаторазові курси як медикаментозного, так і нетрадиційного лікуван-ня. Отримані результати не можуть задовольнити ні хворих, ні лікарів. Хронічний біль завдає тяжких моральних страждань хворим, знижує праце-здатність, різко обмежує соціальну активність, су-проводжується поганим самопочуттям і депресив-ними розладами. Ось чому впровадження у клінічну практику ефективних і безпечних для здоров'я знеболюючих лікарських препаратів в усуненні хронічного болю стоїть на порядку денному та є актуальною проблемою сьогодення.

У структурі хронічного больового синдрому важливе місце займають больові невропатії, які є наслідком ураження периферичної або центральної ланки соматосенсорної нервової системи. Невропатичний біль продовжує залишатися достатньо складною для лікування неврологічною проблемою. У Великій Британії він, наприклад, уражає приблизно 1 % населення [1]. У більшості випадків етіологічними факторами больової невропатії є травма, ішемія, запалення, компресія або інтоксикація периферичних нервових стовбурів, що якісно виражається широким діапазоном суб'єктивних скарг пацієнтів [2]. Зазвичай невропатичний біль характеризується значною інтенсивністю та тривалістю проявів. Він слабо відповідає на стандартне медикаментозне лікування, яке включає нестероїдні протизапальні засоби й опіати, повільно згасає, має згубні наслідки на психічне здоров'я та якість життя хворого [3].

На сьогодні доведено, що лікування невропатичного болю повинне бути спрямоване не на усунення причинних факторів, а на патофізіологічні механізми, що їх спричинили [4, 5]. Постгерпетична невралгія (ПГН) є частою причиною невропатичного болю, який виникає невдовзі після завершення гострого періоду оперізувального лишая. Біль, який існує понад 3 міс. після завершення герпетичної висипки, вважають ПГН [6]. Характерними її симптомами є постійний, тупий біль, печіння та свербіж, які періодично супроводжуються інтенсивним пронизливим болем. Частота виникнення ПГН чітко збільшується з віком. Так, серед пацієнтів 60-річного віку частота ПГН в осіб, які перенесли гострий герпес, може досягати 50 % та зростає у більш старших вікових категоріях [7]. Середня частота ПГН зазнає значних коливань у межах від 9 до 34 %, що обумовлено різними діагностичними підходами в оцінці ПГН [8]. Невирішеною проблемою залишається лікування ПГН. Зараз переважно в економічно розвинутих державах налічуються сотні тисяч хворих, які роками страждають від нестерпного болю, тривалий час приймають лікарські препарати з різних фармакологічних груп, що негативно впливає на якість життя пацієнтів [9]. У таких хворих ПГН практично не реагує на традиційне медикаментозне лікування, що зазвичай включає призначення анальгетиків і нестероїдних протизапальних засобів.

Про масштаби проблеми можуть свідчити й дані стосовно цукрового діабету. Останній є найпоширенішою причиною невропатії у західному світі [10]. Проведені спостереження упродовж 25 років за

4 400 хворими на цукровий діабет встановили, що у 45 % з них під час хвороби розвинулась невропатія [11]. Біль при діабетичній невропатії може досягати значної інтенсивності, часто має дизестетичний характер і при неадекватному лікуванні швидко поєднується з психо-емоційними розладами. При цьому лікування діабетичної невропатії спрямовується як на контроль за перебігом основного процесу, так і на усунення больових симптомів, а також на застосування інгібіторів редуктази альдози [12-15]. Разом з тим, одержані чіткі докази, що трициклічні антидепресанти помітно знижують біль, тоді як антиконвульсанти, антиаритмічні та місцеві засоби хоча й корисні, та побічні дозозлімітуючі ефекти знижують їх дієвість [16-18].

У лікуванні діабетичної невропатії та невропатичних болів іншого походження позитивний ефект був досягнутий при застосуванні трициклічних антидепресантів, які вважають першою лінією в усуненні хронічного болю [19, 20]. Однак, при їх застосуванні часто виникають досить серйозні дозозалежні ускладнення, зокрема сонливість, затримка сечі, ортостатична гіпотензія та серцева аритмія, що нерідко потребує відміни препаратів [1, 18].

Отримані експериментальні дані на моделі тварин показали подібність деяких патофізіологічних і біохімічних процесів болю як у периферичній, так і в центральній нервовій системі, що підтвердило доцільність використання антиконвульсантів при лікуванні симптоматичних невропатичних больових проявів [21]. Карбамазепін був першим з цього класу препаратом, який вивчений у клінічних дослідженнях і показав позитивний ефект у лікуванні невралгії трійчастого нерва, а також при центральному невропатичному болю [22, 23]. Разом з тим, його дієвість у лікуванні периферичного невропатичного болю виявилась менш переконливою. Повідомляють, що ламотриджин (ламіктал) ефективний у послабленні болю при невралгії трійчастого нерва, який не чутливий до інших ліків, а також при невропатії, викликаній ВІЛ-інфекцією та при центральних постінсультних болях [24]. У 2000 р. протисудомний препарат габапентин став першим лікарським засобом, який було ліцензовано у Великій Британії для лікування всіх видів невропатичного болю. В основу цього були покладені результати ґрунтовних рандомізованих досліджень стосовно лікування двох типів невропатичного болю: діабетичної невропатії [24] і постгерпетичної невралгії [25, 26].

Габапентин за своєю структурою близький до γ-амінобутирової кислоти (GABA), хоча і не зв'я-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зується з рецепторами GABA. У 1994 р. препарат був запроваджений у США для лікування дорослих хворих з фокальною епілепсією. Невдовзі з'явилися повідомлення про його ефективність у лікуванні больових синдромів, зокрема діабетичної невропатії [27, 28]. Габапентин не є метаболічно зміненою GABA чи антагоністом GABA, як і не є інгібітором GABA або продуктом його деградації [29]. Механізм протибольової дії габапентину до кінця не з'ясований. Встановлено, що він зв'язується з певними ділянками кальцієвих каналів і моделює високий поріг струму кальцію в нервових клітинах. Таким чином, вольтаж-залежні кальцієві канали нейронів є можливою точкою дії препарату, що, ймовірно, пояснює його протибольовий ефект [30, 31]. Габапентин не зв'язується з білками плазми, практично не метаболізується в організмі людини, не викликає індукцію чи гальмування ферментів печінки, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр [32, 33] та виводиться через нирки в незмінному виді [34]. Результати фармакологічної дії габапентину були на загальне підсумовані в літературі [35].

В експериментальних дослідженнях на пацях під час перев'язки спинномозкового нерва чи ушкодження спинного мозку габапентин запобігав больовій відповіді в моделі невропатичного болю [36]. Інтраперитонеальне введення габапентину в дозі від 10 до 75 мг/кг призводило до значного дозозалежного покращання серцевої гіпералгезії і механолодинії [37]. Серцева гіпералгезія також значно зменшувалась після інтратекального введення габапентину, що свідчило про можливість бодай часткової реалізації протибольових властивостей препарату через механізми спинного мозку [37]. Такі знахідки, в поєднанні з встановленим сприятливим і безпечним профілем [29], дали підстави пропонувати габапентин як багатообіцяючий медикаментозний засіб у лікуванні невропатичного болю. У 2004 р. габапентин під назвою «нейралгін» канадської фармацевтичної корпорації Фармасайнс був зареєстрований в Україні як єдиний препарат для лікування невропатичних (постгерпетичних) болів, а також став четвертим (після ламотриджину, топіромату і фелбамату) із числа нових протиепілептичних засобів.

У процесі вивчення ефективності габапентину в лікуванні больових невропатій використовують декілька методів оцінки дієвості препарату. Зокрема, скорочений варіант опитувальника болю Мак Гілла (SF-MPQ) [38], при якому хворі щодня оцінюють свої больові відчуття за 11-бальною

шкалою (0 – відсутність болю, 10 – нестерпний біль, який можна собі уявити). Для якісної характеристики болю використовують скорочений варіант опитувальника якості життя (SF-36 QOL) [39], а також профіль стану настрою (POMS) [40]. Значення анкети заповнюють самі хворі під час проведення клінічного дослідження.

Ефективність габапентину в лікуванні постгерпетичної невралгії вивчалась у двох рандомізованих, подвійно-сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях, які були проведені серед 563 пацієнтів [26]. Кожне дослідження складалось з базового періоду, упродовж якого хворі не одержували лікування, та періоду власне лікування, тривалістю від 7 до 8 тиж. Причому перші 3-4 тиж. відводились для титрування дози, наступні 4 тиж. – для прийому фіксованої дози препарату. Лікування починали з прийому 300 мг габапентину з подальшим щоденним титруванням до 900 мг на добу. Потім дозу препарату поступово підвищували з інтервалом у 3-7 днів, досягаючи запланованої дози упродовж 3-4 тиж. Починаючи з базового періоду і за весь час лікування, хворі щоденно оцінювали свої больові відчуття за 11-бальною шкалою (SF-MPQ). У результаті проведеного дослідження встановлено, що уже з першого тижня відзначалось істотне зниження середніх значень оцінки болю, яке зберігалось до кінця лікування. Спостереження, при яких хворі до кінця дослідження відзначали зменшення больових відчуттів на 50 % і більше, вважались випадками ефективного лікування. При цьому доза габапентину коливалась від 1 800 до 2 400 мг на добу. Ці дані підтверджуються результатами дослідження 229 хворих, які показали, що габапентин у дозі від 2 400 мг і до максимально можливої 3 600 мг на добу суттєво знижує інтенсивність постгерпетичного болю [25].

Застосування габапентину при лікуванні невропатичного болю у хворих на цукровий діабет показало, що упродовж першого тижня під час прийому 900 мг на добу покращання спостерігалось як за бальною шкалою болю (SF-MPQ), так і за бальною шкалою профілю стану настрою (POMS) [24]. Упродовж другого тижня лікування з використанням 1 800 мг на добу габапентину покращання відбувалось за всією бальною шкалою болю та було клінічно значущим стосовно якості життя хворих (SF-36 QOL). Під час дослідження габапентин засвідчив добру переносність. Так, у 56 із 84 (67 %) хворих було досягнуто максимальну дозу 3 600 мг на добу, причому ефект наста-

вав ще перед завершенням титраційної фази дослідження. Автори відзначають, що в період титрування дози та встановлення терапевтичної відповіді виникає можливість зменшити кількість таких ускладнень, як запаморочення і сонливість.

Заслужують на увагу дослідження, при яких вивчалась безпечність і дієвість габапентину в дозі 2 400 мг на добу при широкому колі больових невропатичних синдромів [41]. Особливість роботи полягала в тому, що в її основу була покладена присутність специфічних симптомів, таких як алодінія, «пекучий» біль, «стріляючий» біль та гіпералгезія. Такий підхід дозволяв хворим з різними за походженням невропатичними болями брати участь у дослідженні, так як у таких випадках завжди мають місце алодінія і гіпералгезія [42-45]. До того ж, при описанні больових відчуттів хворі зазвичай вживають слова «пекучий» чи «стріляючий» біль або інші подібні визначення. Проведене дослідження встановило, що габапентин у дозі 2 400 мг на добу зменшує біль у хворих із широким колом невропатичних больових синдромів. При цьому у хворих, лікованих габапентином, суттєво зменшувалась інтенсивність специфічних симптомів: алодінія, «пекучий» біль, «стріляючий» біль і гіпералгезія, порівняно з тими, що одержували плацебо. При цьому статистично достовірною була різниця для «пекучого» болю і гіпералгезії.

Ефективність лікування невропатичного болю габапентином була встановлена не тільки за термінами тривалості болю (SF-MPQ), але й за термінами відновлення фізичного та емоційного самопочуття. Відомо, що невропатичний біль знижує якість життя хворих, включно з настроєм, фізичним і соціальним станом [46]. Використовуючи опитувальник (SF-36 QOL), відзначено істотне покращання у всіх сферах людського буття, особливо у зменшенні тілесного болю, відновленні соціальної активності та емоційності, порівняно з плацебо-лікованими хворими.

Дослідження показали добру переносність габапентину за умови повільної титрації, починаючи від 300 мг і досягаючи 2 400 мг на добу, що дозволяло у більшості випадків уникати такі ускладнення, як запаморочення та сонливість. Несприятливі ефекти були м'якими або помірно вираженими і зазвичай згасали упродовж приблизно 10 днів від початку лікування [41]. Недавні дослідження підтвердили ефективність габапентину в лікуванні болю при діабетичній невропатії, постгерпетичній невралгії і гіперестезії, за умови повільної титрації препарату [20]. Лікування не-

обхідно розпочинати з 300 мг на добу (300 мг у перший день, 600 мг на другий день, 900 мг на третій день). Додаткова титрація до 1 800 мг на добу і подальше нарощування дози показані у випадках стійкого больового синдрому. На загал дози у межах 1 800-3 600 мг на добу були ефективними та добре переносились хворими під час лікування різних за походженням невропатичних больових синдромів [20]. Аналіз неконтрольованих досліджень з використанням різноманітних доз у 757 хворих з невропатичними болями підтвердив, що надто низькі дози знижують ефективність габапентину, тоді як надто швидке збільшення дози в період титрації може бути причиною зростання частоти ускладнень з боку центральної нервової системи [47]. Отже, клінічною проблемою застосування препарату є достатньо широкий діапазон терапевтичної дози, що вимагає у кожному конкретному випадку поступової титрації з метою вибору оптимального дозування.

Варто зазначити, що під час проведення досліджень з використанням габапентину заборонялось призначення будь-яких додаткових ліків і фізіотерапевтичних процедур для полегшення невропатичного болю. Лише для профілактики серцево-судинних захворювань дозволявся прийом аспірину (до 300 мг на добу), а також неспецифічних протизапальних засобів для лікування інших випадків, ніж невропатичний біль [41].

За останні роки в літературі з'явилися роботи про застосування габапентину при різних патологічних станах, що супроводжуються больовими розладами. В окремих роботах і ретроспективних оглядах повідомляється про дієвість габапентину при різних больових невропатичних синдромах [48], які включають невралгію трійчастого нерва [49-51], комплексні місцеві больові синдроми [52, 53], невропатичний біль, пов'язаний з розсіяним склерозом [54-56], при ракових захворюваннях [57] та інші типи невропатичного болю [58]. У 18 хворих зі змішаним невропатичним болем габапентин показав покращання стану при пароксизмальному болю і при динамічній алодинії [59] та не діяв при постійному болю і механічній алодинії. Такі результати доводять, що специфічні симптоми й ознаки можуть по різному відповідати на лікування.

Невропатичний біль є звичною скаргою хворих після травматичного ураження спинного мозку. Проведені дослідження 31 хворого, які упродовж кількох тижнів одержували ад'ювантні анальгетики, включно з антидепресантами, антиконвульсанта-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ми, стабілізаторами клітинних мембран і нейролептиками, не дали позитивного ефекту [60]. З 18-го дня лікування хворим призначали габапентин в якості монотерапії. Після титраційного періоду, пацієнти упродовж п'яти тижнів одержували препарат у дозі 1 800 мг на добу. Встановлено, що габапентин ефективний у зменшенні невропатичного болю у хворих з ураженням спинного мозку у випадках відсутності ефекту до ад'ювантних анальгетиків. Результати вивчення габапентину і плацебо дозволили встановити позитивний вплив препарату на певний тип невропатичного болю [61]. При цьому спостерігались помітне зниження «неприємних відчуттів» і тенденція до зменшення як «больової інтенсивності», так і відчуття «горіння», що відзначалось упродовж 4 тижнів лікування габапентином порівняно з плацебо.

Відомо, що після хірургічної ампутації кінцівок у 50-67 % хворих виникають нестерпні фантомні болі, які є стійкими до будь-яких медикаментозних засобів. Застосування габапентину в дозі від 2 400 мг і аж до максимально переносної упродовж 6-тижневої монотерапії зменшує інтенсивність фантомного болю, але практично не покращує настроїв, сон чи життєву активність хворих [62].

Глософарингеальна невралгія спричинює інтенсивний стріляючий біль, який захоплює задню частину язика і горлянку, а також розповсюджується в глибокі структури вуха. Існує багато фармакологічних методів лікування невралгії, які включають карбамазепін, фенітоїн, діазепам, амітриптилін, фенобарбітал, кетамін, баклофен та ін. Повідомляється про випадок успішного лікування габапентином хворого з глософарингеальною невралгією, за яким вели спостереження упродовж чотирьох років [63].

Проведені дослідження у 121 хворого з невропатичним болем при ракових захворюваннях [64]. Біль частково контролювався системними опіатами. Аналіз проведеного лікування засвідчив помітну різницю в балах за 10-бальною шкалою болю (SF-MPQ) між габапентином (4.6) і плацебо (5.6). Одержані результати показали доцільність його призначення з метою посилення знеболюючого ефекту опіатів у хворих з невропатичними болями внаслідок онкологічних захворювань.

Корпорація Фармасайнс люб'язно надала нам можливість використовувати нейралгін для лікування хворих з постгерпетичною невралгією. На момент написання цього огляду наш досвід обмежився лікуванням лише 15 пацієнтів. Разом з тим, можна з упевненістю стверджувати, що препарат

володіє високою ефективністю поза залежністю від давності невралгії та не викликає суттєвих побічних ефектів, у тому числі у хворих похилого віку.

З появою на фармацевтичному ринку України нейралгіну у багатьох хворих з'явилася реальна можливість одержати дієву допомогу від різних за походженням хронічних больових невропатій, а також покращити свій психоемоційний стан і відновити соціальну активність. Представлений огляд літератури не залишає жодного сумніву, що нейралгін знайде належне місце в арсеналі медикаментозного лікування хронічного болю та з пливом часу буде розкривати все нові можливості практичного застосування у різних сферах медицини.

Література

1. Karlsten R., Gordh T. How do drug relieve neurogenic pain? // *Drugs Aging*. – 1997. – V. 11. – P. 398-412.
2. Цымбалюк В.И., Сапон Н.А. Классификация болевых синдромов // *Doctor*. – 2003. – № 1. – С. 11-13.
3. Guerje O., Von Korff Simon G.E., Gater R. Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care // *JAMA*. – 1998. – V. 280. – P. 147-151.
4. Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 1959-1964.
5. Ardoiff C. Postherpetic neuralgia // *Management of Neuropathic Pain Syndromes. A Supplement to Neurology Reviews*. March. 2000. – P. 15-24.
6. Bowsher D. The management of postherpetic neuralgia // *Postgrad. Med. J.* – 1997. – V. 73. – P. 623-629.
7. Volmink J., Lancaster T., Gray S., Silagy C. Treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials // *Fam. Pract.* – 1996. – V. 13. – P. 84-91.
8. Dworkin R.H., Portenoy R.K. Pain and its persistence in herpes zoster // *Pain*. – 1996. – V. 67. – P. 241-251.
9. Johnson R.W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Optimal treatment // *Drugs Aging*. – 1997. – V. 10. – P. 80-94.
10. Johnson P.C., Doll S.C., Cromey D.W. Pathogenesis of diabetic neuropathy // *Ann. Neurol.* – 1986. – V. 19. – P. 450-457.
11. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973 // *Diabetes Care*. – 1978. – V. 1. – P. 168-188, 252-263.
12. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy // *Diabet. Med.* – 1998. – V. 15. – P. 97-112.
13. Pfeifer M.A., Schumer M.P., Geiber D.A. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? // *Diabetes*. – 1997. – V. 46, Suppl. 2. – P. 82-89.
14. Calissi P.T., Jaber L.A. Peripheral diabetic neuropathy: current concepts in treatment // *Ann. Pharmacother.* – 1995. – V. 29. – P. 769-777.

15. Fedele D., Guigliano D. Peripheral diabetic neuropathy, current recommendations and future prospects for its prevention and management // *Drugs*. – 1997. – V. 54. – P. 414-421.
16. Max M.B. Thirteen consecutive well-designed randomized trials show that antidepressants reduce pain in diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia // *Pain Forum*. – 1995. – V. 4. – P. 248-253.
17. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes // *Pain*. – 1997. – V. 73. – P. 123-139.
18. Feldman E.L., Stevens M.J., Greene D.A. Treatment of diabetic neuropathy // *Advances in Endocrinology and Metabolism* / Mazzaferri E.L., Bar R.S., Kreisberg R.A., eds. – St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc., 1994. – P. 393-428.
19. McQuay H.J., Moore R.A. An evidence-based resource for pain relief. – Oxford: Oxford University Press, 1998. – 387 p.
20. Backonja M.M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials // *Clin. Ther.* – 2003. – V. 25, N 1. – P. 81-104.
21. Backonja M.M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain // *Neurology*. – 2002. – V. 10, N 59, Suppl. 2. – P. 14-75.
22. McQuay H., Carroll D., Jadad A.R. et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review // *BMJ*. – 1995. – V. 311. – P. 1047-1052.
23. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action // *Pain*. – 1999. – V. 83. – P. 389-400.
24. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 1998. – V. 280, N 21. – P. 1831-1836.
25. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial // *Ibid.* – 1998. – V. 280, N 21. – P. 1837-1842.
26. Rice A.S., Maton S. Postherpetic neuralgia study group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Pain*. – 2001. – V. 94, N 2. – P. 215-224.
27. Rosner H., Rubin L., Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states // *Clin. J. Pain*. – 1996. – V. 12. – P. 56-58.
28. Stacey B.R., Tipton K.D., Owen G.T. et al. Gabapentin and neuropathic pain states: a case series report // *Reg. Anesth*. – 1996. – V. 2, Suppl. – P. 65.
29. Neurontin prescribing information // *Physicians Desk Reference*. – Montvale, NJ: Medical Economics Co Inc; 1995. – P. 1856-1858.
30. Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U. et al. The novel anticonvulsant drug gabapentin (Neurontin) binds to the alpha 2 delta subunit of a calcium channel // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271, N 10. – P. 5768-5776.
31. Stefani A., Spadoni F., Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons // *Neuropharmacology*. – 1998. – V. 37. – P. 83-91.
32. Vollmer K.O., Von Hodenberg A., Kolle E.U. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog, and man // *Arzneimittelforschung*. – 1986. – V. 36. – P. 830-839.
33. Djemmann L.M., Friel P.N., Djemmann G.A. Gabapentin concentration in human brain [abstract] // *Epilepsia*. – 1988. – V. 29. – P. 694.
34. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.A. et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of healthy subjects // *Neurology*. – 1995. – V. 45. – P. 1115-1121.
35. Taylor C.P., Gee N.S., Su T.Z. et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology // *Epilepsy Res.* – 1998. – V. 29. – P. 233-249.
36. Bennett G.J., Xie Y.K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man // *Pain*. – 1988. – V. 33. – P. 87-107.
37. Xiao W.H., Bennett G.J. Gabapentin relieves abnormal pain in a rat model of painful peripheral neuropathy // *Soc. Neurosci. Abstracts*. – 1995. – V. 21. – P. 897.
38. Melzack R. The Shot-Form McGill Pain Questionnaire // *Pain*. – 1987. – V. 30. – P. 191-197.
39. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. – Boston, Mass: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. – 321 p.
40. McNair D.M., Lorr M., Droppleman L.F. Profile of Mood States: Manual. – San Diego, Calif: Educational and Industrial Testing Service, 1981. – 276 p.
41. Serpell M.G., Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-control trial // *Pain*. – 2002. – V. 99. – P. 557-566.
42. Boureau F., Doubrere J.F., Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain // *Ibid.* – 1990. – V. 42. – P. 145-152.
43. Galer B.S., Jensen M.P. Development and preliminary validation of a pain measure specific to a neuropathic pain. The neuropathic pain scale // *Neurology*. – 1997. – V. 48. – P. 332-338.
44. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs // *Pain*. – 2001. – V. 92. – P. 147-157.
45. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* – 1999. – V. 173. – P. 7-11.
46. Hythornthwaite J.A., Benrud-Larson L.M. Psychological aspects of neuropathic pain // *Clin. J. Pain*. – 2000. – V. 16. – P. 1001-1105.
47. Rose M.A. Gabapentin: pharmacology and using in pain management // *Anaesthesia*. – 2002. – V. 57, N 5. – P. 451-462.
48. Wetzel C.H., Connolly J.F. Use of gabapentin in pain management // *Ann. Pharmacother.* – 1997. – V. 31. – P. 1082-1083.
49. Sist T., Filadora V., Miner M., Lema M. Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases // *Neurology*. – 1997. – V. 48. – P. 1467.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

50. Carrazana E.J., Schachter S.C. Alternative uses of lamotrigine and gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia [letter; comment] // *Ibid.* – 1998. – V. 50. – P. 1192.

51. Valzania F., Strafella A.P., Nasseti S.A. et al. Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia // *Ibid.* – 1998. – V. 50, Suppl. 4. – Abstract 379. – P. 6-12.

52. Mellick G.A., Mellick L.B., Mellick L.B. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy [letter] // *J. Pain Symptom Manage.* – 1995. – V. 10. – P. 265-266.

53. Mellick G.A., Mellick L.B. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1997. – V. 78. – P. 98-105.

54. Houtchens M.K., Richert J.R., Sami A., Rose J.W. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis.* – 1997. – V. 3. – P. 250-253.

55. Samkoff L.M., Daras M., Tuchman A.J., Koppel B.S. Amelioration of refractory dysesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin // *Neurology.* – 1997. – V. 49. – P. 304-305.

56. Khan O.A. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients // *Ibid.* – 1998. – V. 51. – P. 611-614.

57. Caraceni A., Zecca E., Martini C., DeConno F. Gabapentin as an adjuvant opioid analgesia for neuropathic cancer pain // *J. Pain Symptom Manage.* – 1999. – V. 17. – P. 441-445.

58. Rosenberg J.M., Harrell C., Ristic H. et al. The effect of gabapentin on neuropathic pain // *Clin. J. Pain.* – 1997. – V. 13. – P. 251-255.

59. Attal N., Brasseur L., Parker F. et al. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study // *Eur. Neurol.* – 1998. – V. 40. – P. 191-200.

60. Ahn S.H., Park H.W., Lee B.S. et al. Gabapentin effects on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different duration of symptoms // *Spine.* – 2003. – V. 15, N 4. – P. 341-346.

61. Tai Q., Kirshblum S., Chen B. et al. Gabapentine in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial // *J. Spinal Cord Med.* – 2002. – V. 25, N 2. – P. 100-105.

62. Bone M., Critchley P., Buggy D.J. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2002. – V. 27, N 5. – P. 481-486.

63. Moretti R., Torre P., Antonello R.M. et al. Gabapentin treatment of glossopharyngeal neuralgia: a follow-up of four years of a single case // *Eur. J. Pain.* – 2002. – V. 6, N 5. – P. 403-407.

64. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C. et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22, N 14. – P. 2909-2917.

© Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В., Грицко Р.Ю., 2004
УДК 616-036.2:616.91/.93+616.61

Н.О. Виноград, Л.П. Козак, Т.В. Буркало, Р.Ю. Грицко ГЕМОРАГІЧНА ГАРЯЧКА З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (ГГНС) привертає особливу увагу, оскільки в останні 20 років є найпоширенішою у групі геморагічних гарячок зі значною питомою вагою тяжких клінічних форм. Щорічно у світі реєструється від 60 до 100 тис. випадків ГГНС, що свідчить про пандемію цього захворювання [1, 2].

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом – це гострий вірусний природно-осередковий зооноз, що викликається гантавірусами і супроводжується загально-інтоксикаційним синдромом, геморагічними проявами, ураженням нирок.

Лише в 1976 р. ГГНС була етіологічно розшифрована і виділена в окрему нозологію, хоча історія вивчення цієї патології сягає у 30-ті роки XX сторіччя.

Пріоритет у вивченні ГГНС належить радянським вченим, котрі детально вивчили епідемічні спалахи невідомого захворювання, що супроводжувалось лихоманкою, геморагічними проявами й ураженням нирок, на Далекому Сході (1928-1930 рр.), у Маньчжурії (1930-1932), Тульській і Ярославській областях (1930-1934). У подальшому подібні спалахи описано у Швеції (1934), Північній Норвегії (1939), Фінляндії (1942), Маньчжурії (1936-1943). У жодному разі не вдалося виділити інфекційний агент, але було висунуто припущення про вірусну природу хвороби, яку називали переважно за географічною ознакою або особливостями клінічних проявів: «тульська гарячка», «далекосхідний нефрозо-нефрит», «епідемічний геморагічний не-

фрозно-нефрит», «лихоманка Нідоко», «лихоманка Сонго», «епідемічна нефропатія» [3, 4].

На пропозицію академіка М.П. Чумакова, після з'ясування тотожності цих захворювань, хвороба була названа «геморагічна гарячка з нирковим синдромом».

Епіцентром ГГНС, де реєструвалися найбільші на планеті спалахи, виявилися Далекий Схід, Китай, Корея. Так, у 1932 р. серед особового складу японської армії, що була дислокована у Маньчжурії, зареєстровано 12000 випадків захворювань. За період 1951-1954 рр. лише серед американських військових контингентів, розташованих у Кореї, було виявлено 3200 випадків ГГНС із летальністю до 5 %, тоді як серед цивільного населення летальність сягала 10 % [5]. Особливо складною проблемою ГГНС виявилася для Китаю, де з 1950 по 1997 рр. ГГНС діагностовано у 1256431 хворого, із яких 44304 (3,53 %) померли. Щорічно тут виявляється 50-100 тис. випадків ГГНС, що становить приблизно 90 % усіх зареєстрованих випадків у світі. На загал епідемічними є 28 із 31 провінцій країни [6-8]. У Російській Федерації, яка обіймає друге місце у світі за поширеністю ГГНС, захворюваність за останні десять років зросла у 3,8 разу, ендемічними територіями є 61 із 89 адміністративних регіонів країни [5, 9, 10].

Природні осередки ГГНС зареєстровані в Україні, Угорщині, Чехословаччині, Болгарії, Румунії, Бельгії, Франції, Німеччині, Югославії, скандинавських країнах.

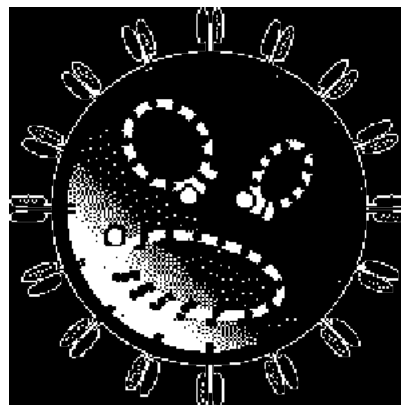
Вивчення ГГНС в Україні розпочалося у 50-ті роки з дослідження спалахів і спорадичних захворювань у Прикарпатті, Закарпатті та на Буковині. Так, на Закарпатті на підставі спільних клініко-лабораторних ознак було описано «закарпатську геморагічну гарячку», ідентичну за патогістологічними ознаками до далекосхідного нефрозно-нефриту, але з легшим клінічним перебігом. За період з 1948 по 1974 рр. зареєстровано 174 випадки таких захворювань. У 1998 р. при вибіркових серологічних обстеженнях у 15 % гарячкових хворих було верифіковано ГГНС, двоє з них померли на фоні гострої ниркової і печінкової недостатності [11, 3].

У Чернівецькій області з 1947 до 1955 рр. було зареєстровано 181 випадок геморагічної лихоманки, яку називали «буковинською». В Івано-Франківській області ГГНС реєструється з 1966 р. як у вигляді спорадичних, так і групових захворювань. Проведені у подальшому дослідження засвідчили повсюдне поширення ГГНС в Україні з найвищою інтенсивністю епізоотологічного та епідемічного процесів у Закарпатській, Івано-Франківській та Харківській областях [12, 13].

Чесць відкриття вірусу, що спричинює ГГНС, належить професору Ho Wang Lee, який в 1976 р. виділив його з легенів мишей *Apodemus agrarius coreae*, відловлених біля річки Гантаан (Південна Корея). Штам дістав назву *Hantaan 76-118*, був зареєстрований як прототипний і дав назву новому роду *Hantavirus* родини *Bunyaviridae* [8]. У подальшому виділено інші серотипи вірусів, які теж були відповідальні за виникнення ГГНС: *Dobrova/Belgrad*, *Puumala*, *Seoul*, *Khabarovsk*, *Amur*, *Tula*, *Topografov*, *Thailand*, *Tottapalayam*. Останній був виділений в Індії ще в 1971 р., але тоді не було встановлено його родову приналежність [7, 10, 14].

Морфологічні та молекулярно-біологічні дослідження гантавірусів показали, що збудником ГГНС є РНК-вмісні віруси діаметром 90-120 нм (мал. 1). Сегментована одноланцюгова негативна РНК віріону оточена ліпід-вмісним капсидом із глікопротеїдними виступами. Сегменти L, M, S геному кодують відповідно вірусоспецифічний фермент – РНК-залежну РНК-полімеразу, глікопротеїди капсиду G1 і G2 та білок N нуклеокапсиду. Глікопротеїди G1 і G2 забезпечують проникнення віріонів у клітини, індукують синтез вірусонейтралізуючих антитіл, тоді як антитіла проти нуклеокапсидного білка N не володіють цією властивістю [15, 16].

На відміну від інших представників родини *Bunyaviridae*, є лише одна функціонуюча рамка зчитування на кожному із сегментів геному і всі сегменти мають спільну структуру 3'-кінця. Фрагментація геному обумовлює можливість генетичної реасортації, а тип нуклеїнової кислоти – РНК-геном – високу частоту мутацій при копіюванні РНК. Зазначені обставини є базисом еволюції гантавірусів, проявом якої є гетерогенність за ознаками патогенності серотипів *Dobrova/Belgrad*, *Puumala* [5, 14, 15].



Мал. 1. Схематична будова вірусів роду *Hantaan*.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Проникнення віріону до чутливої клітини відбувається шляхом рецепторного ендоцитозу за участі конформаційно змінених гетеродимерів G1:G2. Ініціація транскрипції проходить за наявності праймерів, якими є метиловані кеповані фрагменти матричної РНК ураженої клітини, що формуються під впливом ендонуклеази гантавірусів. Синтез РНК на етапі ініціації обумовлюється клітинним праймером, елонгація проходить за участі трифосфорилизованого гуаніну, який комплементарний матричному цитозину, із подальшим відщепленням його ендонуклеазою. Фабрикою віріонів є комплекс Гольджі, через мембрани якого віріони брунькуються з подальшим виходом з інфікованої клітини шляхом злиття мембран [6, 16-18].

Таксономія гантавірусів базується на філогенетичному аналізі вірусних геномів із врахуванням додаткових критеріїв, одним із найвагоміших є вид тварини-резервуара для патогену [15, 19].

Резервуаром вірусу в природі є дрібні ссавці із загону гризунів (*Rodentia*). Існує відповідність виду тварини серотипу гантавірусу. Так, резервуарами вірусу Hantaan є польова миша (*Apodemus agrarius*), Dobrova/Belgrad – жовтогорла миша (*Apodemus flavicolis*), Khabarovsk – велика полівка (*Microtus fortis*), Puumala – руда полівка (*Clethrionomus glareolus*), червона полівка (*Clethrionomus rutilus*), Tula – звичайна полівка (*Microtus arvalis*), Seoul – норвезький щур (*Rattus norvegicus*), Topografov – сибірський лемінг (*Lemmus sibiricus*), Tottapalayam – гігантська білозубка (*Suncus murinus*) тощо. Слід особливо наголосити, що епізоотичний процес не супроводжується загибеллю інфікованих тварин. Незважаючи на відсутність провісників епідемічних ускладнень за ознаками епізоотичного процесу, виявлено кореляцію між зростанням кількості гризунів та інтенсифікацією епідемічного процесу при ГГНС. Не зрозумілим лишається значення інших видів тварин, від яких було ізолювано гантавіруси: кажани, коти тощо. Можливо, вони заповнюють нішу проміжних чи транзиторних хазяїв патогенів певного роду вірусів [10, 14].

В Україні встановленими резервуарами гантавірусів є представники родини хом'якових (*Cricetidae*) – руда (*Clethrionomys glareolus*) і звичайна (*Microtus arvalis*) полівки [12, 13].

Встановлено передачу гантавірусів трьома горизонтальними механізмами. Переважним механізмом передачі гантавірусів є аерогенний, що реалізується повітряно-краплинним і повітряно-пиловим шляхами. Можлива передача вірусу фе-

кально-оральним механізмом – аліментарним або водним шляхами. Крім того, встановлена можливість реалізації трансмісивного механізму гамзовими кліщами. Вертикальний шлях передачі ГГНС доказано експериментально, а також виявлено випадки трансплацентарної передачі вірусу у вагітних жінок, що проживали в активних природних осередках ГГНС у Китаї [2].

Сприйнятливості до ГГНС є високою, однаковою у чоловіків і жінок. Перенесена інфекція залишає після себе стійкий пожиттєвий імунітет незалежно від серотипу вірусу, що викликав захворювання. Хвора на ГГНС людина є глухим біологічним кутом для збудника, оскільки інфікування оточуючих від неї не можливе.

Групами ризику щодо інфікування є молоді особи віком 20-40 років, серед яких переважають чоловіки (до 60 %), які за характером професійної діяльності більше підпадають під ризик інфікування. За умовами інфікування виділяють шість основних епідеміологічних типів осередків: виробничий, рекреаційний, садово-городній, побутовий, сільськогосподарський і випадковий лісовий.

Для гантавірусних інфекцій характерна весняно-осіння сезонність із первинними і вторинними підйомами захворюваності впродовж різних за тривалістю періодів часу. Так, показано, що у Росії періодичність розвитку епідемічного процесу має свої особливості: тривалість основного циклу – 16 років і вторинні підйоми – через 3-4 роки, тоді як у Бельгії та скандинавських країнах епідемічний цикл триває 3-4 роки.

Вхідними воротами вірусу є слизові поверхні дихального і/чи травного тракту, на епітеліальних клітинах яких гантавіруси фіксуються шляхом рецепторної взаємодії глікопротеїдів G1:G2 із β 3-інтегринами. Після завершення фази первинної реплікації у вхідних воротах патогени дисемінують гематогенно і лімфогенно в паренхіматозні органи. Цей період залежно від інфікуючої дози і опірності макроорганізму може тривати від 1 до 4 тиж. У фазі вірусемії, за рахунок тропності гантавірусів до клітин із експресованими β 3-інтегринами, проходить інфікування ендотелію судин без цитопатичних проявів, а також тромбоцитів, що призводить до порушення проникливості стінок капілярів, тромбоцитопенії, активації системи протеолізу сироватки крові. Унаслідок блокади клітинних рецепторів ендотелію вірусними епітопами порушується мобілізація імунокомпетентних клітин, індукція цитокінів [14].

Гантавіруси не викликають дерепресію генів, що забезпечують фазу індукції β - і γ -інтерферонів.

Як результат вищезазначеного, формується комбінований варіант дефіциту імунної та інтерферонної систем на ранній стадії хвороби, ступінь ушкоджень яких корелює із галотипами головного комплексу гістосумісності хворих [20].

Внаслідок ушкодження ендотелію судин має місце виражена екстравазація білків, рідини з місцевим набряком, ішемією тканин і некрозом, що проявляється поліорганною недостатністю. У нирках формується інтерстиціальний геморагічний нефрозо-нефрит, внаслідок гемоконцентрації може виникати судинний колапс. Внаслідок порушення судинної проникливості капілярів спостерігаються петехії, а при наростанні тромбоцитопенії – екхімози і кровотечі.

Встановлено, що клінічний перебіг захворювання при інфікуванні різними серотипами вірусу суттєво різниться. Інкубаційний період коливається від 8 до 35 днів і у середньому становить 14-21 день.

Так, найтяжчі клінічні форми ГГНС із летальністю до 5-10 % реєструються при інфікуванні вірусами *Hantaan* і *Dobrava/Belgrad*. При цьому спостерігається класична триада – ураження нирок, геморагії та лихоманка, які перебігають у п'ять фаз: лихоманка, гіпотензія, олігурія, поліурія та реконвалесценція. При типовій маніфестній формі виділяють наступні періоди: інкубаційний; початковий (або лихоманковий – 2-5 днів); період ниркових і геморагічних проявів (або період органних уражень – 5-10 днів); поліуричний – 3-4-й тиждень хвороби; реконвалесценції (ранній – до 2 міс. і пізній – до 2 років).

Захворювання переважно починається гостро з підняття температури тіла до 39-40 °С на фоні вираженого загальноінтоксикаційного синдрому. Із перших днів позитивними є симптоми каптура, щипка, з'являються склерит, кон'юнктивіт. Температура тіла літично знижується від 4-6-го дня, довша тривалість гіпертермічної реакції є прогностично несприятливим симптомом.

У періоді органних порушень наростає загальноінтоксикаційний синдром, з'являються петехії; можливі шлункові, кишкові, ниркові кровотечі. Наростає біль у попереку з розвитком олігурії у поєднанні з гематурією, протеїнурією, циліндрурією, із подальшим переходом в анурію. У цей період можливий розвиток ДВЗ-синдрому, шоку, гострої ниркової недостатності з уремичною комою.

У поліуричний період характерними є виражена спрага, ніктурія та ізогіпостенурія на фоні зниження загальноінтоксикаційного синдрому [5, 21, 22].

При інфікуванні вірусами *Puumala* і *Seoul* летальність не перевищує 1 % і захворювання пе-

ребігає у легшій формі зі слабо вираженими клінічними симптомами, але при збереженні поліурії, з ізогіпостенурією, больовим синдромом у поперековій ділянці в періоді реконвалесценції.

Атипові маніфестні форми можуть проявлятися тривалим лихоманковим станом із переважним ураженням органів дихання й незначними нирковими і геморагічними проявами; лихоманкою з ураженням печінки (можливо, із жовтяницею) та поєднаною гепато-ренальною недостатністю; лихоманкою з явищами менінгоенцефаліту. Типові й атипові маніфестні форми перебігають у вигляді легких, середньої тяжкості та тяжких форм [4, 21].

Специфічна лабораторна діагностика спрямована на виявлення антитіл у сироватках крові, вірусного геному та виділення вірусу. Дослідження повинні проводитися лише у спеціалізованих лабораторіях. Для серологічної діагностики досліджують парні сироватки крові в реакціях непрямой імунофлуоресценції, гальмування гемаглютинації, імуноферментному аналізі, інформативність методів сягає 96-98 %. Детекцію антигену доцільно проводити лише при дослідженні біологічного матеріалу від тварин-резервуарів гантавірусів. «Золотим стандартом» на сьогодні за специфічністю та чутливістю є полімеразна ланцюгова реакція, а не вірусологічний метод. Останнє зумовлене відсутністю адекватних лабораторних моделей, складністю індикації в культурах клітин і ступенем небезпеки гантавірусів при культивуванні [3, 5, 14].

Лікування слід проводити лише стаціонарно за клінічними показаннями з наданням переваги стаціонарам, де, у разі необхідності, можливо проведення гемодіалізу чи підключення до апарату «штучної нирки».

Етіотропна терапія може включати протівірусні препарати: рибавірин – 10 днів внутрішньовенно, з розрахунку 30 мг/кг – 1-й день; 15 мг/кг/д кожні 6 год – наступні 4 дні; 7,5 мг/кг/д тричі на день – наступні 6 днів; специфічний імуноглобулін чи плазму.

Патогенетична терапія визначається періодом хвороби, показниками об'єктивного обстеження хворого і передбачає дезінтоксикаційну терапію (плазма, альбумін, полііонні розчини, глюкоза, натрій гідрокарбонат), серцеві та судинні засоби, протишокові заходи [3, 5, 21].

Виписування із стаціонару можливо при клінічному одужанні, нормалізації загально-клінічних (може зберігатися лише ізогіпостенурія на фоні поліурії), біохімічних і гемодинамічних показників. Звільнення від роботи при тяжкому перебігу хвороби у періоді реконвалесценції – 4 тиж., середньотяжкому –

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

2 тиж., легкому – 1,5 тиж. Диспансерний нагляд проводить нефролог за місцем проживання.

Для специфічної профілактики ГГНС запропоновано інактивовані культуральні та мозкові вакцини (Китай, Північна і Південна Корея, Росія, Японія), рекомбінантні вакцини (США, Китай), які виявилися ефективними як в експериментальних, так і при польових дослідженнях на ендемічних територіях. Комітетом експертів ВООЗ дозволені до використання наступні вакцини: *Hantavax* (мозкова інактивована – Корея); *PMB-SEO* (мозкова інактивована – Японія); *GHK-SEO* (культуральна – Китай); *MGK-HTM* (культуральна – Китай); *CMV/SEO-M-S* (рекомбінантна – США); *Sindbis/HTM-M-S* (рекомбінантна – США). Неспецифічні профілактичні заходи скеровані на недопущення контакту людей із гризунами та контамінованими ними продуктами, водою чи об'єктами довкілля [1].

Комплекс протиепідемічних заходів на ендемічних територіях передбачає проведення профілактичної і винищувальної дератизації із використанням механічних, фізичних, хімічних і біологічних методів боротьби із гризунами. Важливими заходами є агротехнічні, що позбавляють гризунів кормової бази. Обов'язковим елементом має бути контроль якості проведених заходів.

Епідеміологічний нагляд при ГГНС включає блок контролю епізоотичного процесу, вивчення властивостей популяції циркулюючих гантавірусів, сероепідеміологічний моніторинг населення з метою визначення параметрів природного проєпідемічування населення і частки ГГНС у структурі захворюваності.

Література

- Schmaljohn C., Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem // *Emerg. Infect. Dis.* – 1997. – V. 3. – P. 95-104.
- Song G. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China // *Chin. Med. J.* – 1999. – N 5. – P. 472-477.
- Петров В.А. Клинико-сериологические исследования и вопросы этиотропного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 24 с.
- Сморodinцев А.А. Этиология и клинические аспекты геморрагического нефрозо-нефрита. – М.: Медгиз, 1944. – С. 38-46.
- Lee H., van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome // *Prog. Med. Virol.* – 1989. – V. 36. – P. 62-102.
- Gavrilovskaya I., Brown E., Ginsberg M., Mackow E. Cellular entry of hantaviruses which causes hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins // *J. Virol.* – 1999. – V. 73. – P. 3951-3955.
- Horling J., Chizhikov V., Lunsqvist A. et al. Khabarovsk virus: a phylogenetically and serologically distinct Hantavirus isolated from *Microtus fortis* trapped in far-east Russia // *J. Gen. Virol.* – 1996. – V. 77. – P. 687-694.
- Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. Isolation of the etiology agent of Korean hemorrhagic fever // *J. Infect. Dis.* – 1978. – V. 137. – P. 298-308.
- Маркин В.А., Марков В.И. Вирусные геморрагические лихорадки – эволюция эпидемического потенциала // *Журн. эпидемиол.* – 2002. – № 1. – С. 91-98.
- Ткаченко Е.А., Рыльцева Е.В., Мясников Ю.А. и др. Изучение циркуляции вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом среди мелких млекопитающих на территории СССР // *Вопр. вирусологии.* – 1987. – № 6. – С. 709-715.
- Авакян А.А., Шемшилович С.Б., Мещенко В.М. Геморрагический нефрозо-нефрит в Закарпатье // *Краевая патология вирусных нейроинфекций.* – Львов, 1959. – С. 38-48.
- Виноград І.А., Лозинський І.М., Білецька Г.В. та ін. Клініко-епідеміологічна характеристика арбовірусних інфекцій у Закарпатті // *Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 159-161.
- Виговский А.И., Виноград И.А. Географическое распространение природноочаговых болезней и эпизоотолого-эпидемические исследования на Западе Украины // *Журн. микробиол.* – 1975. – № 12. – С. 8-14.
- Деконенко А.Е., Ткаченко Е.А. Гантавирусы и гантавирусные инфекции // *Вопр. вирусологии.* – 2004. – № 3. – С. 40-44.
- Bautz E., Zoller L., Darai G. Recent development in Hantavirus diagnostics and epitope mapping // *3-rd International Conference on HFTS and Hantaviruses: Abstracts.* – Helsinki, 1995. – P. 45.
- The 5' ends of Hantaan virus (Bunyaviridae) RNAs suggest a prime-and-realign mechanism for the initiation of RNA synthesis // *J. Virol.* – 1995. – V. 69. – P. 5754-5762.
- Kolakofsky D., Hacker D. Bunyavirus RNA synthesis: genome transcription and replication // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1991. – V. 169. – P. 143-159.
- Mackow E., Gavrilovskaya I. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis // *Ibid.* – 2001. – V. 256. – P. 91-115.
- Elliot R., Buoloy M., Calisher C. et. al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses // *7-th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Bunyaviridae.* – San Diego, 2000. – P. 599-621.
- Mustonen J., Partanen J., Kanerva M. et al. Association of HLA B27 with being clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // *Scand. J. Immunol.* – 1998. – V. 47. – P. 277-279.
- Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – К.: Здоров'я, 2003. – Т. 3. – С. 52-76.
- Gajdusek D.C. Virus hemorrhagic fever. Special reference to hemorrhagic fever with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever) // *J. Pediatr.* – 1962. – N 60. – P. 841-857.

Р. Устінавічене, Р. Сіпавічюс, В. Янушкявічюс, А. Лайшконіс

**ЗАХИСТМЕДИЧНИХПРАЦІВНИКІВВІДЗАРАЖЕННЯ
ІНФЕКЦІЯМИ,ЩОПОШИРЮЮТЬСЯЧЕРЕЗКРОВ,
ІУТИЛІЗАЦІЯМЕДИЧНИХВІДХОДІВ**

Каунаський медичний університет, ЗАО «БРИВА», Паневежис, Литва

Таблиця 1

Число травм, що пошкоджують шкіру під час різних процедур [1]

Посада	Число травм на 100 осіб за рік
Санітари (Франція)	30
Студенти (США)	50
Радіологи (інтервенційні) (США)	50
Лікарі (США)	60
Анестезіологи (США)	130
Стоматологи (США)	350
Хірурги (Франція)*	950
Хірурги (США)*	1200

Примітка. * – кількість травм на 1 хірурга, який робить 450 операцій на рік.

Таблиця 2

Число контактів шкіри і слизових оболонок медичних працівників з кров'ю пацієнтів при виконанні різноманітних процедур, пов'язаних з доглядом за хворими

Посада	Кількість контактів на 1 особу, котра виконує 450 процедур за рік
Санітари, які працюють у перев'язувальних (Франція)	450
Хірурги інтерни (США)	1500
Хірурги (США)	1250
Хірурги (Франція)	2800

Працівники медичних закладів щодня стикаються з пацієнтами, які хворіють на інфекційні хвороби. Заразитися на роботі під час уколів або порізів пальців сьогодні є реальністю як для лікаря, що виконує інтервенційну операцію або аналіз, так і для іншого медичного персоналу, безпосередньо відповідального за інтервенційні процедури і знищення контамінованих медичних відходів до кінцевого етапу їх утилізації. Під час роботи можна заразитися різними хворобами, що поширюються через кров й інші рідкі середовища організму. Небезпечними хворобами, якими можна заразитися через кров, є гепатити В, С, ВІЛ-інфекція. Остання особливо небезпечна, що зумовлено величезною кількістю інфікованих осіб у світі та довголітньою відсутністю клінічних симптомів після зараження. Тому кожний хворий може бути потенційним носієм збудника цієї хвороби.

З 1999 р. у багатьох країнах світу, особливо в США, зростає серйозне занепокоєння, пов'язане з нещасними випадками персоналу в медичних закладах. Нещасним випадком на роботі вважається кожне пошкодження шкіри як при уколів, так при порізі гострим предметом або інструментом, коли кров або будь-яка інша біологічна рідина пацієнта стикається з кров'ю персоналу. До цих травм також належать пошкодження, пов'язані з прибиранням медичних, особливо інфекційних, відходів. Число травм, що ушкоджують шкіру під час різних процедур, і кількість контактів шкіри та слизових оболонок медичних працівників з кров'ю пацієнтів у Франції і США наведено в таблицях 1, 2 [1].

Ці дані показують, що медичні працівники щодня можуть заразитися будь-якою хворобою, що поширюється через кров, у тому числі і ВІЛ-інфекцією. У житті таких контактів з кров'ю пацієнтів значно більше, але частина медиків не повідомляють про існуючі травми на роботі. Так, у 1997 р. група спеціалістів охорони праці у Франції за результа-

тами опитування 5 000 хірургів різного профілю (ортопедів, урологів, гінекологів, абдомінальних хірургів) встановила, що тільки 45 % з них повідомили про власні травми шкіри і 70 % – про контакти з ранами пацієнтів [1].

Чимало авторів досліджували можливість зараження ВІЛ-інфекцією, гепатитами В і С через кон-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

такт з кров'ю пацієнтів. Можливість зараження ВІЛ-інфекцією через мікротравми шкіри і слизових оболонок становить 0,03 %, вірусом гепатиту С – 0,32 %, а вірусом гепатиту В – 2-40 %. Звичайно, можливість зараження ВІЛ-інфекцією менша, ніж гепатитами В і С, але треба пам'ятати, що наслідки ВІЛ-інфекції значно небезпечніші. Як показує практика, люди приховують, що вони заражені цією недугою, або не знають про це, тому з кожним пацієнтом треба працювати як з інфікованим. Японські вчені встановили, що віруси ВІЛ і гепатитів можуть залишатися в шприцах до 8 днів після забору крові [2]. Особливо велика небезпека зараження виникає в персоналу, відповідального за збирання та обробку медичних відходів. Медичний персонал у лікарнях й інших медичних закладах, збираючи відходи, дуже часто стикається з ними і тим самим є групою ризику щодо зараження. У літературі вказується, що для передачі вірусу гепатиту В необхідно біля 0,00004 мл, а для ВІЛ – біля 0,1 мл контамінованою вірусом крові [3].

Інфекційними хворобами можна заразитися і через інші біологічні рідини, особливо якщо в них є кров. Це сперма, секрет піхви, серозна рідина перикарда, ліквор, рідина плеври, синусів, очеревини, виділення бронхів і легень, слина й ін. Крім того, у відходах, які містять кров, багато органічних речовин і мікроорганізмів. У лікарняних відходах знаходяться кишкові палички, саль-

монели, мікобактерії туберкульозу. Серед досліджуваних контамінованих кров'ю відходів 2 % проб були позитивні на HBsAg [3].

Забруднені медичні відходи можуть стати фактором передачі інфекційних захворювань, мікроорганізми можуть контамінувати довкілля, джерела питної води [4]. Такі відходи найнебезпечніші, тому що патогенні мікроорганізми, які тривалий час зберігають життєздатність у відходах, створюють загрозу для здоров'я працівників, які контактують з ними (табл. 3) [5].

Для того, щоб мінімізувати небезпеку можливої інфекції у медичного персоналу, а також у людей, що можуть мати контакт у майбутньому з цими небезпечними відходами, необхідна своєчасна і безпечна утилізація цих матеріалів.

У світовій практиці існує чимало способів утилізації забруднених медичних відходів: один з них – *спалювання*. Це найефективніший спосіб, проте він дорогий. Увесь контамінований папір і закривавлений перев'язувальний матеріал, пластмасові та гумові медичні відходи, частини тіла й органів можна спалювати. При цьому маса відходів зменшується на 85-95 % [3]. Але у США, Австралії, Японії й деяких країнах Європи починають обмежувати і зменшувати цей захід, тому що при спалюванні інфікованих пластмасових відходів виділяються хлоровані диоксини, малі дози яких накопичуються в жировмісних тканинах, впливають

Таблиця 3

Зв'язок інфекційних хвороб з контамінованими медичними відходами

Інфекційні захворювання	Контаміновані відходи
Вірусні геморагічні захворювання Геморагічна гарячка Конго Гарячка Ласса Гарячка Ебола Патологія, спричинена арбовірусами	Усі відходи
Бруцельоз	Відходи, забруднені гноем
Дифтерія	Виділення з носоглотки Шкірна форма – некротичні маси шкіри, контамінована білизна та ін.
Холера	Випорожнення
Туляремія	Легенева форма – виділення з дихальних шляхів Шкірна форма – гній
Сибірка	Усі відходи
Чума	Усі відходи
Гарячка Ку, активний туберкульоз	Виділення з дихальних шляхів

на репродукцію, розумовий розвиток, імунну систему людей і тварин, діють канцерогенно [6-9].

Інший спосіб утилізації відходів – *дезінфекція в автоклавах*. Цим способом дезінфікуються багаторазові хірургічні інструменти, лабораторний посуд, частина медичного обладнання. У спеціальних автоклавах можна дезінфікувати й забруднені медичні відходи, перед вивозом на смітник. За частотою використання цей спосіб перебуває на другому місці. Головна його перевага – те, що він застосовується давно, має протоколи якості, для технології не потрібна велика площа, його легко здійснювати і ціна невисока.

Подрібнення і хлорування. Це спосіб, коли контаміновані відходи в закритому контейнері транспортуються у вантажний бункер, в якому обробляються дезрозчином (звичайно хлорним вапном або розчином хлораміну). Оброблені відходи можуть бути утилізовані разом з іншим побутовим твердим сміттям і вивезені на смітник або спалені [2]. Позитивна сторона в тому, що для цього способу не потрібно великих площ, він легко здійснюється. Негативна сторона – через велику кількість дезінфекційних матеріалів забруднюється довкілля, робота шкідлива для здоров'я персоналу, великі матеріальні витрати [4, 10, 11].

Подрібнення і прогрівання. Проводиться стерилізація відходів, потім їх подрібнення. Після цього відходи можуть бути вивезені на смітник або в піч для їх спалювання [2].

Обробка мікрохвилями. За цим способом, що швидко поширюється, подрібнені відходи переносяться в мікрохвильову камеру, обладнану декількома генераторами потужністю 1 200 Вт. Таким способом оброблені відходи можуть бути вивезені на смітник або спалюватися разом з побутовими відходами. Цей спосіб використовується в Німеччині вже більше 6 років, у Франції, Швейцарії, Італії, США – біля 3 років. Дуже проста технологія, що не забруднює повітря [10]. За витратами за місяць – це недорогий спосіб і не шкідливий для персоналу, проте вартість самого апарата досить висока [11].

Плавлення в полум'ї плазми. Відходи переносяться в реактор, в якому температура досягає 1 650-1 900 °С. Всі органічні речовини перетворюються в газ, а неорганічні (скло або метал) – розплавляються і трансформуються в склоподібний матеріал, що хімічно зв'язує важкі метали.

Піроліз. Це розкладання органічних речовин при нагріванні без повітря. Продукти піролізу – газ, попіл і смоли [2, 10].

Обробка електронним потоком. Компанія США *BioSterile Technology Inc.* виробляє обладнання *BIOSIRIS*, в якому електронним потоком знищуються патогенні мікроорганізми і спори [2, 10].

У Литві в різних лікарнях органічні відходи, що стали біологічними відходами, утилізуються по-різному. За даними перевірки лікарень, в 1995 р. відходи в операційних, акушерських і патологоанатомічних відділеннях знищуються так: 8 % – хороняться, 50 % – спалюються, 23 % – знезаражуються різними дезінфекційними речовинами і закопуються в бетонованих ямах. Застосовуються різні методи утилізації гострих та одноразових предметів: 25 % – дезінфікуються в різних хімічних рідинах, одноразові шприци переробляються, голки збираються в спеціальні контейнери, що не проколюються, знезаражуються різними дезінфектантами і зберігаються на складах, 60 % – дезінфікуються в різних хімічних рідинах, а потім викидаються в контейнери або закопуються в спеціальних ямах, відносно голок – тактика попередня, у 15 % – голки спалюються в котельнях.

Забруднені кров'ю медичні відходи дезінфікуються в різних хімічних рідинах і викидаються в сміттєві контейнери.

Проте для створення раніше названих сховищ відходів, а також для придбання різноманітних засобів прибирання необхідні кошти, яких, на жаль, не вистачає. Декілька лікарень Литви мають мікрохвильові апарати, які знезаражують контаміновані медичні відходи, а тоді вивозять на смітники як побутове сміття. Детальний облік забруднених медичних відходів і їх маркування, на жаль, у деяких лікарнях відсутній [2, 11]. У Литві є один крематорій. Він знаходиться в Каунаському медичному університеті, побудований ще до Другої світової війни. У ньому можлива кремація трупів. Спалювання операційного матеріалу проводиться також у котельній Каунаської університетської лікарні.

Проблему утилізації забруднених медичних відходів необхідно вирішувати, тому що їх більшість (за винятком перев'язувального матеріалу, систем-крапельниць, шприців) у місцях збирання не сортується, не використовуються достатньо безпечні методи обробки.

На підставі проаналізованого матеріалу можна зробити такі висновки:

1. Медичні працівники належать до групи підвищеного ризику зараження інфекційними хворобами, що передаються через кров.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

2. Живі мікроорганізми в контамінованих медичних відходах становлять небезпеку для здоров'я медичних працівників.

3. Щоб уникнути зараження, обов'язкова утилізація забруднених медичних відходів фізичними і хімічними способами.

У закладах охорони здоров'я необхідно вести облік медичних відходів, створити програму їх утилізації та умови безпечної роботи.

Література

1. Bouvet E., Casalino E., Calvez V. et al. Accidents d'exposition au VIH. Bases scientifiques et recommandations pour la prise en charge. – Paris, 1999.

2. Римкявичус А. Проблемы уборки инфицированных медицинских отходов в Вильнюсе и возможные способы решения // Инженерия окружающей среды, 2002. – Т. X. – С. 1а-1б.

3. Уборка медицинских отходов. Государственный общественный центр здоровья. – Вильнюс, 1997. – С. 26-27, 45-46.

4. Вилканек И., Щупакас Д. Уборка медицинских отходов. // Литва без науки – Литва без будущего. – Вильнюс, 2001. – С. 122-126.

5. Encyclopedia of occupational health and safety. 4-th edition_ILO, Geneva, 1998. – Version CD.

6. Haishima Y. Alternative technologies on infectious waste treatment, and guidelines for evaluation on safety and efficacy of the alternative technologies. – Rinsho Byori, 2000. – Suppl. 112. – P. 64-75.

7. Klangsins P., Harding A.K. Medical waste treatment and disposal methods used by hospitals in Oregon, Washington and Idaho // J. Air and Waste Management Association. – V. 48. – P. 516-526.

8. Alvim Ferraz M.C., Afonso S.A. Dioxin emission factors for the incineration of different medical waste types // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2003. – V. 44, N 4. – P. 460-466.

9. Thomson J., McCally M., Orris P., Weinberg J. Hospitals and plastics. Dioxin prevention and medical waste incinerators // Public Health Rep. – 1996. – V. 111, N 4. – P. 299-313.

10. Chamey W. Handbook of modern hospital safety. – CRC Press LLC, 1999. – P. 853-863.

11. Кузминайте Й. Разнообразие – местные централизованные системы. – Жалаясис пасаулис. – 2001. – 4(330). – С. 10.

© Малий В.П., Нартов П.В., Волобуєва О.В., Братусь В.Н., 2004
УДК 616.832-002-06

В.П. Малий, П.В. Нартов, О.В. Волобуєва, В.Н. Братусь МІЄЛІТ—УСКЛАДНЕННЯ ВІТРИАНОЇ ВІСПИ, ЩО ТРАПЛЯЄТЬСЯ НЕЧАСТО (випадок з практики)

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

Вітряна віспа (ВВ) – висококонтагіозне інфекційне захворювання, що досить тяжко перебігає у дорослих з високим відсотком інвалідизації і летальних випадків [1]. До тяжких проявів хвороби відносять ускладнення з боку центральної нервової системи: менінгіти, енцефаліти, неврити черепних нервів, мієліти, які обумовлені дією самого вірусу [2-4]. Серед неврологічних уражень тільки в 2-3 % випадків зустрічаються ізольовані мієліти, при яких прогноз різко погіршується за наявності тазових порушень [5].

Наводимо клінічний випадок ВВ, що ускладнилася мієлітом.

Хвора Я., 26 років, житель м. Харкова, звернулася до клініки інфекційних хвороб ХМАПО на 9-й день хвороби зі

скаргами на виражену загальну слабкість, висип на тілі, лихоманку, біль голови, запаморочення, почуття оніміння в нижніх кінцівках.

Занедужала гостро 10.02.04 р., коли виникли загальна слабкість, підвищення температури тіла до 37,6 °С, зниження апетиту. Наступного дня з'явилися поодинокі помірно сверблячі папульозно-везикулярні висипання на верхніх і нижніх кінцівках. Протягом наступних 3 днів висип розповсюдився по всьому тілу, на волосисту частину голови, а також на слизову оболонку ротової порожнини. 13.02.04 р. звернулася до дерматолога, який діагностував ВВ і призначив симптоматичне лікування вдома. Через 3 дні стан хворої покращився: нормалізувалася температура тіла, нові підсилення не з'яв-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

лялися, не прогресували симптоми інтоксикації. На 8-й день хвороби – на тлі повторного підйому температури тіла до 38 °С знову стали турбувати виражена слабкість, а також біль у ділянці попереку, затримка сечовиділення. Бригадою «швидкої допомоги» зроблена катетеризація сечового міхура, введені спазмолітики. Однак наступного дня приєдналися м'язова слабкість і оніміння в нижніх кінцівках. Звернулася повторно за медичною допомогою і була госпіталізована в інфекційний стаціонар з діагнозом вітряна віспа.

В анамнезі – пієлонефрит, перед хворобою контактувала з хворим на ВВ.

Об'єктивно: загальний стан тяжкий. Астенічної статури. У свідомості, адекватно реагує на зовнішні психоемоційні подразники. На шкірі візуалізуються везикули, пустули, скоринки до 100 елементів, які оброблені розчином брильянтової зелені. На помірно гіперемічній слизовій оболонці ротоглотки – поодинокі ерозії. Язик сухий, покритий білим нальотом. У легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Границі серця не розширені, тони ритмічні, приглушені. Пульс 90 за 1 хв, АТ 110 і 60 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка пальпується по краю реберної дуги. Селезінка не збільшена. Сечовиділення через катетер, випорожнення відсутні. При оцінці неврологічного статусу з боку черепних нервів – без патології. М'язова сила в руках 5 балів, у нижніх кінцівках – до 3 балів. Підвищений тонус м'язів у нижніх кінцівках, сухожилі рефлекси живі, D=S. Порушені больова, температурна та тактильна чутливість з рівня L3-L4, більше праворуч (синдром Броун-Секара). Визначаються патологічні рефлекси ступнів. Менінгеальні знаки відсутні.

Проведена діагностична люмбальна пункція: ліквор безбарвний, прозорий; білок 0,51 г/л, цитоз 120 М/л: лімфоцити 90 %; цукор 2,0 ммоль/л, хлориди 128,0 ммоль/л.

ПЛР: DNA вірусу ВВ у лікворі – позитивна.

Гемограма: еритроцити 3,95 Т/л, гемоглобін 132 г/л, КП 0,9; лейкоцити 6,0 Г/л, нейтрофіли п/я 1 %, нейтрофіли с/я 64 %, лімфоцити 21 %, моноцити 14 %, ШОЕ 26 мм/год.

Аналіз сечі клінічний: білок – сліди, рН слабкокисло, питома вага 1,038; лейкоцити 4-6 у препараті, еритроцити вилужені зрідка, циліндри гіалінові 2-3 у препараті, слиз – небагато.

Креатинін, сечовина крові в межах норми.

Клініко-епідеміологічні і лабораторні дані переконливо свідчили про генералізовану форму ВВ.

Призначено наступне лікування: дексазон 16 мг в/в на добу, цефазолін по 4 г/д, лаферон по 3 млн ОД/д, ноотропи, колоїдні та збалансовані кристалоїдні розчини в/в.

На 11-й день (3-й день перебування в стаціонарі) хвороби: стан хворої тяжкий, із прогресуючими порушеннями усіх видів чутливості до рівня Th3-Th4 і з затримкою сечі та калу (висхідний мієліт). З метою блокування синтезу вірусної ДНК і реплікації вірусу до лікування додані протівірусні препарати ацикловір (зовіракс), валацикловір (вальтрекс). Використовувалася схема східчастої терапії: зовіракс по 1500 мг/д в/в протягом 5 днів, потім призначався вальтрекс по 3000 мг/д перорально протягом наступних 5 днів. Парентеральне введення глюкокортикостероїдів було замінено на однократний пероральний прийом з розрахунку 1,5 мг/кг преднізолону зі зниженням дози з 5-го дня лікування; також до терапії включено: берлітін з метою стимуляції регенерації мієліна; прозерин; гліцисет; вітаміни; 5 % крем «Зовіракс» зовнішньо.

Вже в першу добу лікування зовіраксом припинилося прогресування порушень чутливості, а на 5-й день лікування мієлітичне вогнище локалізувалося в поперековому відділі спинного мозку і відновилися функції тазових органів. На 9-й день лікування (19-й день хвороби) хвора скарг не пред'являла, цілком нівелювалася неврологічна симптоматика.

Позитивна клінічна картина в цей період підтверджувалася і нормальними лабораторними даними.

ПЛР: DNA вірусу ВВ у крові при виписці не виявлено. Від повторної люмбальної пункції хвора відмовилася.

Таким чином, ускладнення ВВ у вигляді мієліту в практиці інфекціоніста трапляється досить рідко, але тяжкість виначає його виняткову актуальність. Рання госпіталізація і своєчасне лікування з включенням протівірусних препаратів у даний випадок дозволили досягти позитивної динаміки та одужання пацієнтки.

Література

1. Острые нейроинфекции у детей: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Зинченко. – Л.: Медицина, 1986. – С. 219-224.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – Київ: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – С. 149-170.
3. Spiess H. Ветряная оспа и опоясывающий лишай // Mschr. Kinderheilk. – 1986. – V. 134, N 3. – P. 118-121. – МРЖ. – 1987. – P. III. – № 3. – Публ. 961.
4. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практического врача. – М.: МЕД прессинформ, 2004. – 846 с.
5. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. – М.: Медицина, 1989. – С. 128-141.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Ярош О.О., Кононенко В.В., 2004
УДК 616.9(043.3)

О.О. Ярош, В.В. Кононенко

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДИСЕРТАЦІЙ, ЗАХИЩЕНІ У 2003 р. ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»

У 2003 р. на 8 засіданнях спеціалізованої вченої ради Д-26.614.01 при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України відбувся захист 3 докторських й 11 кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.13. – інфекційні хвороби.

ДОКТОРСЬКІ ДИСЕРТАЦІЇ

Незгода І.І.

Сальмонельозна інфекція у дітей – клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування

Дисертація присвячена питанням удосконалення діагностики та лікування тяжких гастроінтестинальних і септичних форм сальмонельозу у дітей на основі вивчення закономірностей розвитку, особливостей клінічної маніфестації та визначення критеріїв прогнозу тяжкості цієї інфекції.

Вивчено особливості маніфестації клінічних форм сальмонельозу у дітей різних вікових підгруп, деталізовано симптоми гастроінтестинальної та септичної форм сальмонельозу, а також розроблені критерії діагностики сальмонельозних менінгітів і пневмоній з диференціацією особливостей симптоматики та їх перебігу.

На основі комплексного дослідження клінічного перебігу летальних випадків сальмонельозної інфекції та зіставлення його з результатами аутопсії виявлено морфологічні критерії діагностики різних клінічних форм сальмонельозу.

Вивчення імуногенетичних маркерів у хворих на сальмонельоз та модельна демонстрація подібності антигенної структури сальмонели до Н-групспецифічного фактора крові показало роль генотипу людини як одного із чинників, що впливає на підвищення схильності до розвитку різних клінічних форм сальмонельозу у дітей з групою крові 0(I).

На основі проведення експериментальних, бактеріологічних та ультраструктурних досліджень вивчено гістоморфологічні зміни в органах, уражених сальмонелами, ультраструктурну візуалізацію взаємодії збудників з клітинами організму. При цьому з'ясовано механізми тропності та шляхи транслокації сальмонел до органів-мішеней (печінки, селезінки, легень). Вперше доведена тропність сальмонел до головного мозку та його оболонок.

У результаті проведених клініко-експериментальних і мікробіологічних досліджень доведено високу ефективність антибіотиків з групи фторхінолонів до мультирезистентного штаму *S. typhimurium*. Розроблені показання та схеми лікування цими антибіотиками як гастроінтестинальної, так і септичної форм сальмонельозу.

Гайдей В.Р.

Стан гомеостазу та його корекція у часто хворіючих дітей

Метою роботи було вивчити порушення імунного, вегетативного та серцево-судинного гомеостазу у часто хворіючих гострими респіраторними вірусними інфекціями дітей і на основі отриманих результатів дослідження розробити та впровадити в практику охорони здоров'я критерії ранньої діагностики порушень гомеостазу та ефективні терапевтичні методи їх корекції й профілактики.

Під спостереженням було 400 хворих віком від 1 до 14 років.

Вперше комплексно вивчено стан імунного, вегетативного та серцево-судинного гомеостазу з оцінкою центральної гемодинаміки та адаптаційних можливостей організму у часто хворіючих гострими респіраторними вірусними інфекціями дітей. Систематизовані найбільш значні фактори ризику, які впливають на формування порушення гомеостазу. Вперше виявлені особливості сучасного перебігу захворювань у часто та тривало хворіючих дітей. Визначена залежність порушень серцево-судинної, вегетативної та імунної систем від періоду та тяжкості хвороби. Проведена комплексна оцінка причин частих повторних захворювань у дітей з чітким розподілом їх по групах. Визначена адекватна тактика лікування, яка забезпечує ефективність терапії, призводить до оздоровлення часто хворіючих дітей та попередження ранньої хронізації патологічних процесів у них. Розроблені підходи до імуномодуючої терапії та можливостей використання її у часто хворіючих дітей, з вивченням впливу імуномодуляторів на дитячий організм у процесі динамічного спостереження.

Павловська М.

Клініко-епідеміологічний аналіз хронічного гепатиту С, імунологічні передумови та результати різних методів лікування

Наведено клініко-епідеміологічний аналіз HCV-інфекції у 1991-2002 рр. в Куявсько-Поморському регіоні Польщі. Проаналізовано частоту, домінуючі шляхи зараження та клінічні наслідки у 654 хворих. У 320 пацієнтів визначено тип вірусу. Досліджено зв'язки між типом HCV і клінічним перебігом хвороби, а також морфологічною картиною печін-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ки у різних групах пацієнтів. У 215 хворих на ХГС оцінено ефективність монотерапії інтерфероном, комбінованого лікування ІФН і рибавирином, а також пегілованим ІФН і рибавирином. Проаналізовано переносність і безпеку такого лікування. Виявлено показники прогнозу ефективного лікування. Зроблено спробу визначення імунологічної моделі хворого на ХГС, а також імунологічних ознак сприятливої відповіді на лікування.

У роботі використано традиційні методи епідеміологічного аналізу та клінічного обстеження пацієнтів, інфікованих HCV. Біохімічні та серологічні дослідження виконували, опираючись на обов'язкові діагностичні стандарти. Для дослідження віремії HCV, генотипування та оцінки експресії мРНК для цитокінпродукувальних субпопуляцій Th1 і Th2 лімфоцитів CD4 використано метод ПЛР. Зазначені імунологічні показники визначали імуоензимними тестами. Біопсію печінки виконували за допомогою наборів *Herafix*, морфологічну картину печінки оцінювали відповідно до загальноприйнятої класифікації, а також згідно з модифікованою шкалою Scheuera. Результати підлягали статистичному аналізу при рівні вірогідності $P < 0,05$.

Виявлено систематичне зростання числа заражень HCV у Польщі, домінуючий шпитальний шлях інфікування, що, однак, не пов'язано з переливанням крові. HCV-інфекція у більшості хворих перебігала безсимптомно, часто розпізнавалася лише в період виражених морфологічних змін у печінці. Аналіз типів HCV показав переважання типу 1. Встановлено також поєднане інфікування декількома серотипами, а також їх комбінації у наркоманів, інфікованих ВІЛом. Дослідження суперінфікування HCV у хворих на ХГВ показали можливість пришвидшення сероконверсії HBeAg/anti-HBe і зникнення віремії HBV-DNA у цих випадках. Проведені дослідження підтвердили вищу ефективність комбінованої терапії ІФН і рибавирином (особливо пегілованим ІФН) порівняно з монотерапією ІФН. Імунологічні дослідження підтвердили значну роль імунних механізмів у патогенезі та лікуванні хворих на ХГС. Показано, що зростання рівня IL-6 і $\beta 2$ -m, а при комбінованому лікуванні – також IL-12 у ранньому періоді лікування можуть бути критеріями сприятливого прогнозу.

КАНДИДАТСЬКІ ДИСЕРТАЦІЇ

Бондар О.О.

Клініко-морфологічні прояви та показники імунної відповіді у хворих на HCV-інфекцію

Дисертація присвячена вивченню клініко-патогенетичного та прогностичного значення показників імунної відповіді при HCV-інфекції. Наведено результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень хворих на HCV-інфекцію: гострий гепатит С, латентну і маніфестну форми ХГС, мікст HBV/HCV-гепатит. Проведено вивчення вмісту основних суб-

популяцій лімфоцитів периферичної крові й рівня сироваткового ІФН-альфа залежно від форми захворювання, аналіз взаємозв'язку морфологічних змін в у печінці та показників імунної відповіді у хворих на ХГС, зіставлення результатів імунологічних досліджень і клінічної ефективності терапії хворих. Встановлено формування вторинного клітинного імунодефіциту при HCV-інфекції, залежність імунологічних порушень від форми захворювання, вірогідний зворотний зв'язок гістологічного індексу ступеня активності (ПСА) зі вмістом CD4+ і CD8+ лімфоцитів, прямий зв'язок ПСА з рівнем ІФН-альфа, між розвитком фіброзу печінки і вмістом CD20+ лімфоцитів. Терапевтичний ефект залежав від динаміки показників імунної відповіді, серед яких найбільш прогностичне значущим щодо розвитку біохімічної та вірусологічної ремісії у хворих на ХГС було підвищення, на тлі терапії, вмісту CD4+ лімфоцитів.

Морочковський Р.С.

Клінічна характеристика кліщового енцефаліту на Волині та оптимізація лікування

Проведено клініко-лабораторне, епідеміологічне та інструментальне (ЕЕГ, АКТ головного мозку) обстеження 150 хворих на кліщовий енцефаліт (КЕ).

Встановлено, що КЕ реєструвався на Волині у весняно-літній період з одним піком захворюваності в липні-серпні. Частіше зараження відбувалось трансмісивним шляхом. Виникали переважно гарячкова і менингеальна форми захворювання. Рідкими були поліомієлітоподібна форма та розвиток прогредиєнтного перебігу. Клінічна картина близька до західного варіанту інфекції, проте двохвилова гарячка, зміни гемограми виявлялись в 2 рази рідше.

Рівні ЛПІ та ГПІ у період реконвалесценції часто не досягають норми, відстають від строків клінічного одужання. Трансмісивне зараження, АВ(IV) група крові, низький рівень антитіл до вірусу КЕ у РЗК частіше супроводжуються тяжкою формою захворювання. Відмічено кореляцію концентрації IgM, IgG, IgA з групою крові та шляхом інфікування.

Застосування лаферону в комплексній терапії хворих на КЕ дає кращі результати порівняно зі специфічним імуноглобуліном як за клінічними, так й лабораторними показниками.

Чепілко К.І.

Роль алергічного компонента в патогенезі дифтерії

Дисертація присвячена вивченню взаємозв'язку між імуно-алергічними особливостями у хворих на дифтерію, враховуючи наявність чи відсутність обтяженого алергологічного анамнезу, з перебігом патологічного процесу. Це дозволить розробити критерії прогнозування тяжкості перебігу захворювання та можливості розвитку ускладнень.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

Запальний процес при дифтерії супроводжується збільшенням показників неспецифічної резистентності та специфічної реактивності відповідно тяжкості перебігу та терміну захворювання. Вже на ранніх етапах ці показники можуть бути використані для більш точної оцінки тяжкості та прогнозу перебігу захворювання й виникнення ускладнень.

Зроблена оцінка функції імункомпетентних клітин після антигенного навантаження при дифтерії, з'ясовано роль медіаторів запалення та аутоімунних реакцій, які є при дифтерії та можуть впливати на тяжкість перебігу й виникнення ускладнень. При цьому виявлено найбільш інформативні показники, що можуть свідчити про розвиток і вираження цих реакцій.

Кіселик І.О.

L-аргінін і сполуки оксиду азоту у хворих на вірусні гепатити. Теоретичні та практичні аспекти їх дослідження

У дисертації викладені результати клініко-біохімічних досліджень 206 хворих на гострі та хронічні вірусні гепатити (ВГ) різної етіології. Встановлено, що у цих хворих значно підвищується вміст L-аргініну та азотистих сполук (NO_2^- , NO_2^- та NO_3^-) у крові. При гострому перебігу вірусних гепатитів спостерігались високі значення L-аргініну в сироватці хворих. При доброякісному перебігу ВГ, особливо це стосується ГА, його показники швидко нормалізувались. При гострому ГВ спостерігалось значніше, ніж при ГА, підвищення рівнів L-аргініну на початку хвороби та їх відхилення від норми в час виписки із стаціонару. При гострому ГС рівні L-аргініну були незначно вищими, ніж при ГВ, і практично не змінювались впродовж усього гострого періоду. Виявлено, що рівень NO_2^- у цільній крові хворих на гострі гепатити А, В і С при госпіталізації перевищував показники здорових осіб у 2-3 рази. В сироватках рівень NO_2^- перевищував норму у 5-6,5 разів. У хворих на ГА, і меншою мірою на ГВ, на момент виписки цей показник наближався до норми, тоді як при гострому ГС практично не зменшувався. Вміст NO_3^- у цільній крові хворих на гострі гепатити А, В і С при госпіталізації перевищував показники контрольної групи в 2,5-3 рази. При обстеженні хворих на хронічні ГВ, ГС і гепатити-мікст (ГВ+ГС) встановлено, що всі показники (L-аргінін і азотисті сполуки) практично у всіх обстежених перевищували норму, і лікування в стаціонарі особливо не впливало на їх рівень. Одержані результати дозволяють стверджувати, що рівень і динаміка L-аргініну та сполук оксиду азоту при гострих вірусних гепатитах залежать від етіології хвороби, а не від тяжкості та тривалості перебігу. Результати їх визначення можуть бути додатковим критерієм адекватності імунної та інтерференової відповіді на вірусну репродукцію й допоміжним тестом оцінки ефективності терапії інтерферонами.

Хайкін П.Л.

Клінічне значення вільного та зв'язаного з імунними комплексами фібрoneктину при гострій та хронічній HBV- інфекції

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яка полягає у диференційній діагностиці гострої та хронічної форм гепатиту В.

Обстежено 93 хворих на гостру та хронічну HBV-інфекцію. На підставі аналізу клініко-лабораторних даних виявлена клінічна цінність дослідження показників вільного та зв'язаного з імунними комплексами фібрoneктину у хворих на HBV-інфекцію. Запропоновані наступні додаткові диференційно-діагностичні критерії для розмежування гострої та хронічної форм хвороби. Діагноз гострого гепатиту В імовірний при підвищеному вмісті вільного та зв'язаного фібрoneктину й відсутності продуктів деградації зв'язаного фібрoneктину. Діагноз хронічного гепатиту В можна припустити, якщо вміст вільного та зв'язаного з імунними комплексами фібрoneктину знижений, виявляються продукти деградації зв'язаного фібрoneктину.

Кобрин Т.І.

Хронічна НС-вірусна інфекція: особливості діагностики та диспансерного спостереження в амбулаторно-поліклінічних умовах

Дисертація присвячена вивченню епідеміологічних, клініко-біохімічних (вивчення вираження цитолітичного, холестатичного синдромів) та імунологічних (специфічний гуморальний і Т-клітинний імунітет) показників у 127 хворих на різні форми НС-вірусної інфекції (anti-HCV-серопозитивні особи, хворі на хронічний гепатит С (ХГС і ЦП).

Враховуючи переважно малосимптомний, латентний перебіг хронічної HCV-інфекції (80,7 % хворих) з періодичною активацією процесу (визначену протягом 3 років спостереження у 25 % хворих), встановлено необхідність довготривалого активного нагляду в амбулаторно-поліклінічних умовах за anti-HCV-серопозитивними особами та хворими на ХГС із початково нормальними показниками функціональних проб печінки. Визначено вплив реплікативної активності вірусу (HCV-RНК+) на морфofункціональні показники клітин периферичної крові (тромбоцитарну ланку) та вміст цитотоксичних клітин периферичної крові (збільшення CD16/56+, CD3/16+).

На підставі вивчення рівня TNF- α , рецепторів TNF- α , фрагментації ДНК у сироватці та активності каспаз у периферичних мононуклеарах крові хворих на ХГС у динаміці терапії інтерфероном- α визначено апоптоз як механізм проти-вірусної дії ІФНу, що обумовлює можливість раннього прогнозування ефективності лікування.

Ткаченко В.Г.

Ефективність поєднаного застосування циклоферону та магнітолазерної терапії при хронічному гепатиті С

На підставі клінічного, біохімічного, біофізичного та молекулярно-біологічного обстеження хворих на маніфестну форму хронічного гепатиту С (ХГС) встановлено ефективність поєднаного застосування циклоферону (ЦФ) і магнітолазерної терапії (МЛТ).

Вивчено ферментний спектр сироватки крові хворих на ХГС, активність різних за локалізацією та функціями ферментів при застосованих способах лікування. Виявлено порушення функціонально-структурного стану клітинних мембран за біохімічними та біофізичними даними, які слугували критерієм оцінки ефективності лікування. Показана можливість застосування методу динамічної радіонуклідної гепатохолесцинтиграфії для виявлення порушень функцій печінки; результати цього методу відповідають даним ультразвукового дослідження та доповнюють їх. Для оцінки ефективності лікування хворих на маніфестну форму ХГС визначено найбільш інформативні показники.

Ефективність поєднаного застосування ЦФ та МЛТ встановлено також за даними катamnестичного спостереження хворих.

Пеньков Д.Б.

Вплив циклоферонотерапії на перебіг і наслідки гострого та хронічного вірусного гепатиту С

На основі проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих на HCV-інфекцію виявлено, що при застосуванні циклоферону швидше відбувається нормалізація клініко-біохімічних показників, а також зменшення імунологічного дисбалансу порівняно із застосуванням тільки базисної терапії. Показано високий протівірусний ефект препарату. Виявлено позитивний вплив циклоферонотерапії на віддалені наслідки ГС, що проявлявся збільшенням частоти переходу до стадії ремісії у хворих на ХГС і зменшенням частоти трансформації гострої форми гепатиту в хронічну.

Доведено посилену інтерфероніндукуючу і протівірусну дію циклоферону у хворих на ГС, а також вірогідне зменшення частоти несприятливих наслідків при призначенні препарату в дозі 500 мг.

Краснов М.І.

Клініко-мікробіологічні особливості сальмонельозної інфекції, асоційованої з умовно-патогенними ентеробактеріями

У дисертації викладено результати клініко-лабораторного обстеження хворих на сальмонельоз і асоційовану інфекцію

та вивчено стан мікробіоценозу кишечника і патогенні властивості ентеробактерій, які домінували в асоціаціях. Серологічними та мікробіологічними обстеженнями хворих на сальмонельоз встановлено, що у 12,5 % випадків асоційована інфекція. Частіше в асоціаціях виявляли *K. pneumoniae* (43,4 %), *E. aerogenes* (23 %) та *P. vulgaris* (18,7 %), які впливали на клінічний перебіг, що характеризувалося збільшенням тривалості інтоксикаційного та діарейного синдромів у хворих на асоційовану інфекцію, а також вірогідно частішим розвитком уражень товстої кишки. При асоційованій інфекції та сальмонельозі визначаються зміни в якісному та кількісному складі мікробіоценозу товстої кишки, що супроводжується вірогідним зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, появою та збільшенням кількості ешерихій зі слабкими ферментативними, лактозонегативними, гемолітичними властивостями і зростанням рівня кокової флори. Встановлено залежність між клінічним перебігом асоційованої інфекції та ступенем антилізоцимної та адгезивної активності штамів умовно-патогенних ентеробактерій. Виявлено, що комплексна терапія сальмонельозу з використанням ентеролу 250 (*Sacharomyces boulardii*) сприяє швидкому зниженню тривалості діарейного та інтоксикаційного синдромів, що пов'язано з позитивним впливом на мікробіоценоз кишечника.

Майстренко О.М.

Використання аміксину в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти

Дисертація присвячена вивченню показників імунного та інтерферонового статусів у хворих на ентеровірусні менінгіти та визначенню ефективності їх корекції аміксином. Комплексно обстежено 135 хворих.

Встановлено, що у хворих на ентеровірусні менінгіти до початку терапії виявлені ознаки вторинного імунodefіциту, більш виражені під час тяжкого перебігу хвороби. Зокрема, встановлено зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, зміну субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зменшення ІРІ, погіршення показників фагоцитозу, зниження рівня ІgА у сироватці крові пацієнтів, недостатнє підвищення рівня сироваткового ІФН і СПІЛ (спонтанна продукція інтерферону лейкоцитами) та вірогідне зниження здатності лейкоцитів продукувати α - і γ -ІФН *in vitro* у відповідь на індуктори.

Включення аміксину в комплексну терапію ентеровірусних менінгітів сприяє зменшенню тривалості суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання, скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі, зменшує відсоток ускладнень і рецидивів. Позитивна динаміка клінічного перебігу ентеровірусного менінгіту на тлі призначення хворим аміксину супроводжується нормалізацією всіх основних показників клітинної та гуморальної ланок системи імунітету, відновленням фагоцитарної активності нейтрофілів, а також поліпшенням показників інтерфероногенезу: підвищенням

ПОДІЇ

рівня сироваткового інтерферону і збільшенням продукції лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro*.

Таким чином, на основі вивчення інтерферонового і імунного статусів та їх корекції аміксином розв'язана задача підвищення ефективності терапії хворих на ентеровірусні менінгіти.

Попова Т.М.

Стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз при використанні альтану і хілаку-форте у комплексному лікуванні (клініко-експериментальні дослідження)

Дисертація присвячена вивченню ефективності препаратів «Альтан» і «Хілак-форте» в комплексному лікуванні

хворих на сальмонельоз. Препарати активно нормалізували процеси ПОЛ і активність ферментів АОС, сприяли санації кишечника від сальмонел, представників умовно-патогенної мікрофлори й відновленню резидентної мікрофлори кишечника. Встановлено, що комплексна терапія сальмонельозу з використанням альтану чи хілаку-форте, а також їх сполучення сприяє швидкому зниженню діарейного та інтоксикаційного синдромів, що обумовлено антиоксидантними, мембранопротекторними, регенеруючими діями препаратів на мікрофлору товстої кишки.

На експериментальній моделі сальмонельозної інфекції встановлено, що альтан сприяв зменшенню рівня обміну сальмонелами тонкої кишки в 14 разів ($P < 0,05$) і зниженню рівня елімінації їх у 18 разів ($P < 0,05$). Вивчено мембранопротекторну, репаративну дію альтану на слизову оболонку тонкої кишки, тканину печінки, нирок.

© Щербінська А.М., 2004
УДК 616.98-097:578.828(063)

15-а ВСЕСВІТНЯ КОНФЕРЕНЦІЯ З ПРОБЛЕМ ВІЛ/СНІДУ В ТАЙЛАНДІ

11-16 липня 2004 р. в столиці Таїланду Бангкоку зібралось близько 20 000 делегатів традиційної 15-ї Всесвітньої конференції з проблем ВІЛ/СНІДУ. Це було наймасовіше зібрання з часу організації таких форумів. У 1985 р. перша Міжнародна конференція, що проходила в Атланті (США), розпочала унікальну історію відношення суспільства до епідемії ВІЛ/СНІДУ. Остання конференція 2004 р. пройшла під лозунгом «Доступ для всіх» – це заклик до забезпечення людей усіх верств суспільства, віросповідань і країн доступом до ресурсів і знань, накопичених за останні роки. Це означає, що єдиним способом зменшити поширення ВІЛ-інфекції є доступність лікування для всіх, хто його потребує, підтримка тих, кого торкнулась епідемія, участь людей, що приймають рішення, щодо протидії ВІЛ/СНІДУ.

На церемонії відкриття виступили прем'єр-міністр Таїланду Таксин Чиниват, міністр охорони здоров'я цієї країни, Генеральний секретар ООН Кофі Аннан, видатні діячі культури світу, наприклад, відомий актор Річард Гір відкрив у рамках конференції кінофестиваль «СНІД-2004», Міс Всесвіт – австралійська красуня Дженіфер Хокінс повідомила, що рада допомоги громадськості в усвідомленні небезпеки СНІДУ.

Відкриваючи всесвітній форум, Кофі Аннан підкреслив: «Епідемія СНІДУ – це не просто криза охорони здоров'я, це загроза самому розвитку. Людство ще ніколи не стикалось ні з чим, подібним до епідемії СНІДУ, а тому воно повинно виступити на боротьбу єдиним фронтом». Генеральний секретар ООН вказав учасникам на три пріоритетні галузі, на яких слід зосередити зусилля: зміцнення інфраструктури лікувальних закладів і системи профілактики; розширення прав і мож-

ливостей жінок та дівчат з тим, щоб вони уміли й могли запобігти інфікуванню ВІЛ; посилення провідної ролі керівництва країн у боротьбі зі СНІДом, розширюючи її масштаби.

Виконавчий директор ООН-СНІД Пітер Піот вважає, що головна причина невдачі у відповідь на кризу СНІДУ – це криза лідерства.

Головною темою обговорення на конференції був досвід і наслідки комплексної антиретровірусної терапії (АРТ), причини невдач та побічних ефектів, механізми розвитку резистентності ВІЛ до препаратів. Підтверджено положення про безперервність курсу АРТ. Запропоновано нові препарати, такі як Т-20 (Фузеон), Реверсет і Лексива та схеми їх застосування. Підкреслена головна мета АРТ, а саме: вона повинна бути більш дешевою, менш токсичною, простою в прийомі.

Разом з тим, деякі автори розглядали питання оптимізованої, структурованої щодо перерви терапії, увага зосереджувалась на можливості відпочинку хворих від АРВ-препаратів.

На окремій сесії було піднято питання про доцільність перегляду проблеми монотерапії СНІДУ із застосуванням нових препаратів. Особливо велику увагу привернув досвід терапії хворих одним антиретровірусним препаратом – калетра, який при монотерапії протягом року дав позитивний ефект.

Значна частина виступів на пленарних і сесійних засіданнях була присвячена тактиці лікування дітей, ко-інфекції ВІЛ та вірусних гепатитів, туберкульозу та ін.

Оприлюднення результатів досліджень, присвячених вакцинам проти СНІДУ, не принесли довго очікуваного успіху. На сьогодні відомо близько 30 профілактичних і лікувальних вак-

цин, які все ще знаходяться на стадії клінічних випробувань. Обговорювалась гіпотеза імунної відповіді на клітини, інфіковані ВІЛ. Були запропоновані альтернативні вакцини, які здатні викликати імунну реакцію слизових оболонок, тобто у вхідних воротах інфекції. Вакцинологи єдині у твердженні, що розпочинати повсюдні щеплення людей напрацьованими вакцинами надто рано, оскільки не до кінця зрозумілий механізм дії вакцин.

Доповіді, присвячені епідеміологічним аспектам ВІЛ/СНІДу, привернули велику увагу делегатів конференції. У 2003 р. інфіковано 5 млн, з них 700 тис. дітей. Померли від СНІДу 3 млн людей. 50 % нових випадків інфекції – це молодь віком 15-24 роки. Відзначається, що з 2001 р. спостерігається новий сплеск епідемії.

Найбільш постраждалим континентом продовжує залишатись Африка, де проживає 10 % населення Землі і 90 % всіх інфікованих ВІЛ. Тільки в Африці 12 млн сиріт, у яких СНІД убив обох батьків. Епідемія в Африці має жіноче лице, оскільки серед уражених ВІЛ жінок в 2-4 рази більше, ніж чоловіків. Тривалість життя зменшилась на 13 років. У Зімбабве рівень інфікованих серед вагітних сягнув до 70 %.

Другим континентом за рівнем ураженості ВІЛ є Азія, де проживає 60 % населення Землі, а темпи розвитку епідемії найвищі. Лише в 2003 р. зафіксовано близько 1,1 млн нових випадків ВІЛ-інфекції. Епідемія розвивається швидкими темпами в Індії, Китаї; у Таїланді з населенням 62 млн жителів інфіковано 700 тис. осіб.

У Східній Європі та Центральній Азії інфіковано 1,3 млн осіб (в 1995 р. було 160 тис.). 80 % – це люди до 30 років. Найбільш високі темпи розповсюдження ВІЛ в Росії, Україні та Естонії.

Впродовж п'яти днів продовжувалось обговорення соціальних, етичних, правових та інших проблем СНІДу з участю представників неурядових організацій, людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом. Майже третину часу конференція присвятила обговоренню проблем профілактики. Загальновизнаними стали стратегії, спрямовані на зміну ризикованої поведінки осіб з уразливих груп, молоді. З успіхом пройшла сесія під девізом «Презервативи працюють, обмін голок рятує життя, розмова вирішує». Про це свідчить досвід Таїланду, де досягнуто стабілізацію ситуації внаслідок широких профілактичних заходів, які запровадив уряд країни, насамперед, забезпечення презервативами жінок, що надають сексуальні послуги на комерційній основі.

Конференція закінчилась взаємними запевненнями усіх делегатів у спільній роботі як у лікуванні, так і в профілактиці, об'єднанні зусиль, у розумінні терміновості виконання завдань.

На церемонії закриття виступив 86-літній Нельсон Мандела. Його слова: «Все, що нам потрібно для перемоги над СНІДом, – воля» – стали закликem до подальших дій.

У роботі конференції взяли участь 36 делегатів з України. Це були представники державних установ – Міністерства охорони здоров'я, Центрів профілактики СНІДу, а також неурядових організацій, Всеукраїнської мережі людей з ВІЛ/СНІДом; українські учасники виступили з програмними доповідями на пленарних засіданнях, у стендових сесіях, симпозіумах і багатьох зустрічах.

Проф. А.М. Щербінська (м. Київ).

© Малий В.П., 2004
УДК 616.9-07(063)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ГЕНОДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ»

З 19.10 по 21.10.2004 р. у Москві в науково-підприємницькому Центрі РАМН «Медакадемінвест» проводилась V Всеросійська науково-практична конференція «Генодіагностика інфекційних хвороб». Співголовами конференції були акад. В.І. Покровський – президент РАМН, акад. Г.Г. Онищенко – керівник федеральної служби з нагляду в сфері захисту прав споживачів і благополуччя людини, Головний Державний санітарний лікар Росії.

Конференцію відкрив акад. В.І. Покровський, який наголосив про серйозну загрозу національній безпеці Росії з боку інфекційних хвороб, таких як вірусні гепатити, ВІЛ, туберкульоз, інфекції, що передаються статевим шляхом, можливість здійснення біотерористичних актів. Було відмічено, що в Росії проживає від 800 000 до 1 000 000 ВІЛ-інфікованих. На ге-

патит В і С хворіють від 1 до 3 % населення Росії. З'являються «нові» (вперше виявлені) інфекційні хвороби, реєструються інфекції, що «повертаються».

За останні роки відбулися значні зміни в молекулярній діагностиці інфекційних хвороб: стабільно впроваджені технології ПЛР в реакції RT-часу. Незабаром почнеться активне впровадження біочипів, NASBA. В РФ розроблено і промисловою випускаються тест-системи для ДНК-діагностики тяжкого гострого респіраторного синдрому – «атипової пневмонії».

Виступ головного інфекціоніста РФ акад. В.В. Малєєва був присвячений еволюції інфекційних хвороб. Він відзначив, що нині переважають інфекції з внутрішньоклітинною локалізацією збудників. З'являються «нові» або повертаються «старі» інфекції. Торкаючись механізмів і шляхів розпов-

ПОДІЇ

сюдження інфекцій, приводиться приклад, коли після укусу кліща у хворого були виявлені разом бабезіоз, кліщовий енцефаліт, хвороба Лайма та ерліхіоз.

При вірусних гепатитах змінюються шляхи передачі у зв'язку з вживанням наркотиків, стали домінувати сексуальні шляхи поширення. Все частіше реєструються затяжні та хронічні інфекції, а також мікст-інфекції. Атипово перебігають відомі інфекції. Можливі зміни в структурі етіологічних факторів, як це відбулося, наприклад, при холері, коли спочатку з'явився новий біовар, а потім – новий серовар. З'явилися нові рекомбінантні форми вірусів у зв'язку з їх кооперацією в організмі людини, наприклад, субтип ентеровірусу А/В, який циркулює, між іншим, і в Україні. З'явилися нові інфекції, в тому числі нові бореліози в Удмуртії, карельська гарячка, астраханська рикетсіозна гарячка тощо. Знову стали реєструватися в Росії такі хвороби, як триденна малярія, шигельоз Григор'єва-Шига, в деяких регіонах Росії – кримська-Конго геморагічна гарячка тощо.

В останні роки нерідко знижується терапевтична ефективність лікарських засобів, зокрема антибіотиків. Також знизилась ефективність протималярійних препаратів, у тому числі й хініну, при лікуванні тропічної малярії. Багато штамів збудника сибірки стали резистентними до ципрофлоксацину у зв'язку з тим, що під час терактів у США його необґрунтовано призначали досить часто й тривало (навіть протягом 60 днів). Хронічні форми гепатиту С часто доводиться лікувати впродовж 1 року. Очікувалася ефективність від ламівудину при лікуванні хронічного гепатиту В, але він не виправдав таких надій. З'явилися проблеми зі збудником псевдомембранозного коліту, який став уже нозокоміальною інфекцією. Є проблеми також зі щепленням. Зареєстровані випадки, коли щеплені діти від коклюшу хворіють на цю інфекцію, причому навіть у тяжкій формі; від щеплених можна отримати мутантні штами HBV. Все це та інше накладає серйозний відбиток на проблеми діагностики інфекційних хвороб. На жаль, генодіагностика ще не знайшла своє місце у верифікації інфекційного діагнозу.

В. Ganter (Європейське регіональне відділення Бюро ВООЗ, Копенгаген) у своїй доповіді висвітлив роль ВООЗ у процесі нагляду й контролю за інфекційними хворобами. Зокрема, доповідач зупинився на структурі ВООЗ, а також значенні інших формувань у профілактиці різних інфекцій (ЮНІСЕФ, CDC та ін.). Недостатня співпраця з ВООЗ призводить до виникнення спалахів інфекційних хвороб і до послаблення, навіть до підриву, економіки. У кожній країні повинна бути законодавча база щодо контролю за інфекційними хворобами, обміну інформацією, звітності, єдина комп'ютерна мережа для передачі інформації.

Сучасна лабораторія і лабораторна діагностика є важливими компонентами контролю. Але це потребує великих капіталовкладень, постійної професійної підготовки.

Н.Г.М. Niesters (медичний центр Університету, Роттердам, Нідерланди) представив стандартизацію та контроль

якості в молекулярній діагностиці вірусних інфекцій, зокрема при вірусних гепатитах.

Г.О. Шипулін (Москва) у доповіді «Сучасний етап і перспективи генодіагностики в Російській Федерації» відзначив, що лабораторна діагностика має другорядне значення, хоча діагностика багатьох інфекцій, зокрема ВІЛ, перебуває на непоганому рівні. Але в той же час діагностика опортуністичних інфекцій явно недостатня. Необхідно терміново приймати рішення про генодіагностичні розробки гострих респіраторних і кишкових захворювань. Існування «серологічного вікна» при інфекціях, у тому числі небезпечних, зокрема SARS, показує, яке важливе місце займає лабораторна (генетична) діагностика. Але тут треба відмітити, наголосив доповідач, слабе підтвердження отриманих результатів дослідження. В РФ розроблена концепція клінічної та лабораторної діагностики інфекційних хвороб на 2003-2010 рр.

А.А. Кубанова (Москва) охарактеризувала стан і перспективи діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Одним з найважливіших пріоритетів сучасної діагностики ІПСШ є питання якості досліджень, що виконуються. Відсутні чітко розроблені програми контролю, стандартів протоколу досліджень і вимірного обладнання, що призводить до помилок тестування, економічних негараздів і потребує корекції. Сучасні методи діагностики (ІФА, РПГА, ПЛР) впроваджуються дуже повільно. «Золотий стандарт» діагностики ІПСШ – культуральний метод – використовується лише в 77,6 % лабораторій. Для подолання недоліків необхідно: розробити вітчизняні алгоритми (стандарты) лабораторної діагностики ІПСШ на тлі використання найбільш інформаційних методів; порівняльне вивчення діагностичної ефективності методів ампліфікації нуклеїнових кислот (зокрема ПЛР) з іншими методами діагностики; впровадити в практику високочутливі та високоспецифічні методи лабораторної діагностики ІПСШ на тлі медичних імунобіологічних препаратів (ІФА, РПГА, культуральних методів, ПЛР); впровадити комп'ютерні технології тощо.

W.H. Gerlich (Інститут медичної вірусології, Гісен, Німеччина) відмітив, що в організації вірусної безпеки в службі крові необхідні НАТ-технології (надтехнології). Генодіагностичні методи дослідження (зокрема ПЛР) не завжди спроможні виявити незначні концентрації вірусу, наприклад, HCV може бути виявлений в крові при навантаженні більше як 10 геномів на 1 мл. У таких випадках доцільне використання надтехнологій (наприклад, зберігання плазми донорів для переливання реципієнтам впродовж 4 міс. та ін.). Також доповідач дав характеристику новим аспектам добре відомого захворювання – гепатиту В, зокрема, у щеплених у зв'язку з мутацією збудника. Клінічні прояви у хворого на ГВ залежать від тих мутацій, які виникали в різних зонах ДНК. Так, встановлено 5 мутацій в S-гені. Всі мутації проявили резистентність до таких препаратів, як ламівудин, адефовір та ін.

В.П. Чуланов (Москва) у своїй доповіді «Молекулярна діагностика вірусних гепатитів: вчора, сьогодні, завтра» зу-

пинився на значенні генодіагностичних досліджень при вірусних гепатитах з ентеральним та парентеральним механізмами інфікування. Зокрема, якщо раніше використовувався метод гібридизації, зараз метод ПЛР, але для аналізу геному перевагу має уже новий метод – RT-ПЛР. При проведенні генодіагностичних досліджень HAV виявлено 7 його генотипів, головні з них – це 1a,б; 3a,б; 2 та 7. Генотип 3 виявляється як у людей, так і в приматів. При HBV-інфекції домінуючим є генотип D. Але у хворих на хронічні форми реєструють генотип A (в 85,7 % випадків), що свідчить про клінічне та прогностичне значення виявлених генотипів. При HCV-інфекції встановлено 6 генотипів і безліч субтипів. При мікст-гепатитах найчастіше реєструються генотипи 1в і 3a. При HDV-інфекції не багато відомо про розповсюдженість збудника. У Москві при проведенні досліджень у 83,7 % випадках виявлена циркуляція генотипу 1a та в 16,3 % – генотипу 1в. Збудник GE нараховує 4 генотипи.

В.В. Кутирьов і А.Н. Куличенко (Російський науково-дослідний протичумний інститут «Мікроб») сповіщають, що в Росії є тест-системи для ПЛР-діагностики особливо небезпечних інфекцій 1-го та 2-го ряду. Перевага генодіагностичних досліджень полягає в тому, що підтвердження діагнозу може відбутися вже через 3-5 год.

А.Н. Панін (Москва) у доповіді «Генодіагностика у ветеринарній медицині» зупинився на тих основних зооантропонозах, на які хворіють люди та тварини. Наведено перелік тест-систем, при допомозі яких можна провести діагностику цих хвороб. Деякі тест-системи перебувають ще в стадії розробок. Також велике значення має застосування діагностичного методу з використанням ПЛР для ідентифікації пріонів у харчових продуктах для людини та кормів для жуйних тварин, що розробляються з їх же тканин.

Н.В. Фриго (Москва) у своїй доповіді «Розробка алгоритмів діагностики ІПСШ – актуальна задача дерматовенерологічної служби Російської Федерації» показав, що спектр методів, які використовуються для діагностики ІПСШ, в останні роки значно розширився за рахунок впровадження сучасних молекулярно-біологічних, культуральних методів, нових приладів. Це дозволяє проводити швидку ідентифікацію мікроорганізмів.

J.M. Pawlotsky (Госпіталь Henri Mondoz, Університет Paris XII, Франція) доповів про сучасні підходи до молекулярної діагностики та моніторингу HCV-інфекції. Було показано, що терапія, дози препаратів, строки її проведення залежать від виявленого генотипу.

М.І. Михайлов (Москва) присвятив свій виступ значенню генодіагностики у вивченні гепатитів А та Е. Ці хвороби з ентеральним механізмом інфікування можуть виникати як у вигляді поодиноких випадків, так і у вигляді спалахів. Встановлено, що у хворих на ГА активність АлАТ корелює з рівнем РНК HAV. Причому при диспансеризації таких хворих РНК HAV виявлялася більше 1 року.

Анти-HEV IgG у неендемичних зонах зареєстровані більше як у 1 % осіб, що свідчить про наявність циркуляції вірусу. У медичних працівників антитіла до цієї інфекції трапляються частіше. Описано дані про те, що GE – зоонозна інфекція. HEV знаходять у фекаліях свійських і диких тварин. Є дані, що ця інфекція може виникати після вживання в їжу свіжого тваринного м'яса або свіжої печінки. Але доповідач застеріг про часте виявлення хибно позитивних і хибно негативних результатів серологічних досліджень. У зв'язку з цим необхідно проводити генодіагностичні дослідження і користуватися методом секвенування.

F. Lirussi зі співавт. (Університет Padova, Італія) проводили вивчення HCV-інфекції у 35 осіб похилого віку з метою встановлення прогресування ураження печінки в динаміці протягом 10 років. У більшості хворих (69 %) виявлявся генотип 2. Незважаючи на тривалий строк HCV-інфекції, прогресування ураження печінки було повільне, смертність була відносно невисокою (5,7 %), а смертність від позапечінкових уражень була в 5 разів вищою. Повільне прогресування патології в обстежених, вважають дослідники, може бути пов'язане з низькою розповсюдженістю генотипу 1b, відсутністю зловживання алкоголем. Низька частота хронізації цієї інфекції у них пов'язана з тим, що остання має переважно характер носійства.

Є.В. Волчкова зі співавт. (Москва) показали роль молекулярних методів дослідження в діагностиці уражень печінки вірусом Епштейна-Барр. У двох хворих з вираженою жовтяницею, які спочатку обстежувалися в стаціонарі на HAV, HBV та HCV-інфекції, методом ПЛР була встановлена EBV-інфекція. Терапія вальтрексом по 500 мг двічі на добу протягом 6 днів привела до одужання.

Т.В. Краснова зі співавт. (Москва) доповіла про те, що їм вдалося розробити тест-систему для виявлення та диференціації вірусу грипу ссавців і птиці методом ПЛР. Апробація розробленої ПЛР-тест-системи показала 100 % специфічність і високу чутливість. Вона дозволяє проводити експрес-діагностику хвороби і диференціацію вірусу грипу А із 5-м та 7-м типами гемаглютиніну.

І.А. Шагинян, А.Л. Гінцбург (Москва) розробляли та використовували молекулярно-генетичні технології для вивчення еволюції збудників інфекційних хвороб від сапрофітизму до паразитизму у бактерій з різними механізмами передачі, типами паразитизму, факторами патогенності, тропності тощо. На прикладі збудників чуми, туберкульозу та метицилінрезистентних стафілококів були розглянуті механізми появи патогенних видів і багатьох резистентних клонів бактерій. Зроблені висновки, що поява та розвиток нових молекулярно-генетичних технологій дозволили розшифрувати деякі з молекулярних механізмів еволюції та виявити роль рухомого генетичного пулу при «швидкій еволюції», «еволюції квантовим скачком» і «мікроеволюції» – генетичних змінах на внутрішньовидовому рівні. Знахідка «островів патогенності», інших елементів рухомого генетичного пулу (плазмі-

ПОДІЇ

ди, бактеріофаги, касети генів, інтегриони) та отримання доказів, що основним еволюційним механізмом при таких явищах є горизонтальна передача генів, стали помітним явищем у дослідженні еволюції патогенних мікроорганізмів.

Л.С. Карань зі співавт. (Москва, Астрахань) повідомляють, що розроблені методи детекції ДНК борелій та рикетсій у клінічних субстратах показали свою ефективність для лабораторної діагностики відповідних захворювань, особливо для діагностики в перші дні після госпіталізації хворого, коли серологічні методи застосувати ще неможливо. Поява ДНК *B. Miyamotoi* в крові хворих із безеритемною формою бореліозу з укусом кліща в анамнезі, а також в іксодових кліщах ставить питання про розширення поняття іксодових кліщових бореліозів, які можуть бути спричинені не тільки бактеріями комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, але й іншими патогенними бактеріями.

С.Ю. Камбарова зі співавт. (Москва) у своїй доповіді «Молекулярно-генетичні методи в системі нагляду за збудником дифтерійної інфекції» представили мікробіологічний моніторинг дифтерійної інфекції в різні періоди епідемічного процесу. Використовувалися класичні методи мікробіологічної ідентифікації *C. diphtheriae*: імуно-хімічні (ІФА, РНГА) та молекулярно-генетичні (мультилокусний ензимний електрофорез, риботипування, секвенування окремих генів *tox*, *dtxR*). Вивчалися нетоксигенні та токсигенні штами з 1945 р. до теперішнього часу. Зареєстровано 163 ензимтипів (ЕТ), 35 риботипів (РТ), виявлено 6 груп штамів за особливостями структури *tox*-гену та 12 груп штамів за особливостями структури *dtxR*-гену. Штами належали до двох біоварів (*gravis* або *mitis*), характеризувалися різним рівнем токсиноутворення (ТУ): високим, середнім або низьким.

Виявлені філогенетичні зв'язки у сучасних токсигенних і нетоксигенних токсиноносіїв *C. diphtheriae*. Визначений механізм блокування гена дифтерійного токсину в нетоксигенних токсиноносійних штамів, які полягали в наявності мутації – делеції одного з нуклеотидів G у положенні 52-55, що призводить до зрушення відкритої рамки зчитування та утворення стоп-кодону.

Результати нагляду за маркерами (біовар, УТ, ЕТ, РТ), а також за особливостями структури окремих генів можуть бути використані при прогнозуванні розвитку епідемічного процесу. Це допоможе в розробці нових підходів у імунопрофілактиці та лабораторній діагностиці дифтерійної інфекції.

В.М. Бондаренко (Москва) проводив експрес-діагностику шигел і патогенних ешерихій, сорбованих на магнітних антитілах. Адже класичний бактеріологічний аналіз є трудомістким і тривалим. Відповідь про присутність у пробі шигел може бути отримана після ізоляції культури та її наступної ідентифікації за біологічними та серологічними властивостями. Розроблений комплексний підхід, який ґрунтується на імуносорбції зазначених збудників за допомогою імуомагнітного сорбенту, який є носієм специфічних антитіл. У подальшому проводиться ПЛР, яка дозволяє покращити лабо-

раторний аналіз, збільшуючи його продуктивність, і скоротити час дослідження (до 4-8 год).

В.Н. Чоботкевич, А.В. Волкова (Москва) проводили діагностику респіраторних інфекцій та пневмоній в онкогематологічних хворих, в яких, як відомо, є імунодепресія. Найчастіше виявлялися аденовіруси (в сечі, крові та зі слизової оболонки носа), що пов'язано, очевидно, з активізацією цієї латентної вірусної інфекції. РНК респіраторно-синцитіального вірусу, віруси грипу А і В, коронавіруси виявлялись тільки в змивах з порожнини носа.

К.О. Миронов і співавт. (Москва) показали значення методу мультилокусного секвенування-типуювання для характеристики популяції бактерій *Haemophilus influenzae* серотипу b (Hib) та *N. meningitidis*. Доведено, що клональна структура Hib, циркулюючих на території Москви з 1984 р., не змінилася. Нижча захворюваність Hib-менінгітами в Москві не пояснюється циркуляцією на цій території відмінних від європейських та американських, менш вірулентних, штамів Hib, оскільки більшість (48 %) московських штамів належать до СТ-6, також виявлених у штамів, ізольованих в Європі та США. Швидше це пов'язано із соціальними, біологічними та епідеміологічними особливостями московської популяції.

У той же час популяції московських штамів *N. meningitidis* серогруп В і С відрізнялися від закордонних. Мав місце інтенсивний рекомбінаційний процес, який призводив до змін у популяціях штамів *N. meningitidis* цих серогруп; більшість еволюційних змін походять в районах відомих клональних комплексів (СТ.-18 та СТ.-41/44). Не виявлено штамів, які належать деяким гіпервірулентним клональним комплексам, відповідальним за епідемічний ріст захворюваності в країнах Європи та Америки.

Важливо також, що в період 1997-2002 рр. штами *N. meningitidis* генетичної субгрупи III в Москві не виявлялися, що узгоджується з даними про невисокі показники захворюваності в ці роки. Вони з'явилися лише в кінці 2002 – на початку 2003 рр., що супроводжувалося збільшенням частки цієї серогрупи зі зміненими штамми генетичної субгрупи X.

А.Є. Платонов, G. Rossi та ін. (Москва, Matelica, Італія) сповістили про можливість формування природного осередку японського енцефаліту в південній Європі (генетичні дослідження). Ще в 1998 р. в одному з регіонів південної Європи мав місце спалах флавівірусної інфекції – гарячки Західного Нілу (ГЗН) серед коней. У зв'язку з цим в 2000 р. в цьому ж регіоні була спроба серологічного обстеження дикої та свійської птиці, в крові яких виявляли антитіла від 2 до 10 % до флавівірусів антигенної групи японського енцефаліту (ЯЕ). До цієї групи належить і ГЗН. У загиблій птиці були проведені імуногістологічні дослідження в тканинах з використанням антитіл до флавівірусів групи ЯЕ. Наявність антигену було виявлено як мінімум в одному органі кожної птиці, в першу чергу, у макрофагах лімфовузлів, міокарді, підшлунковій залозі, а також у нейронах і гліальних клітинах більш як у 1/3

птиці. З тканин стандартними методами була екстрагована РНК, вивчена надалі методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). ЗТ-ПЛР із праймерами, специфічними до Є-гену та 5'–нетрансльованої ділянки ГЗН, не виявила присутність РНК ГЗН у тканинах птиці. У той же час, в органах 6 із 7 птиць виявлялися РНК флавівірусів з допомогою ЗТ-ПЛР із консервативними праймерами, які в модельованих умовах взаємодіяли з ділянкою неструктурного гену № 55 усіх флавівірусів. 2 з 6 ампліконів були секвеновані та ідентифіковані як фрагменти геному вірусу ЯЕ.

З метою подальшого вивчення зразків була налагоджена методика ЗТ-ПЛР для специфічної детекції РНК ЯЕ на ділянці гену Є. Ця методика дала позитивні результати при тестуванні РНК, екстрагованих з тих же 6 зразків.

Отримані результати свідчать про циркуляцію вірусу ЯЕ в популяції птиці південної Європи. Причому виявлення практично ідентичних штамів у 1997 та 2000 рр. свідчить скоріше про формування природного осередку, ніж про щорічне занесення інфекції мігруючою птицею. Невідомі надійно документовані випадки переносу вірусу ЯЕ від птиці до людини. Більшість

наукових джерел, повідомляють автори, підкреслюють важливу роль домашніх свиней в епідемічному процесі. Підкреслюється також, що для останніх років типовим є виявлення нових «тропічних» арбовірусів на території Європи, зокрема вірусу Усуту, що вказує на необхідність підсилення моніторингу об'єктів довкілля (комарів, птиці, ссавців) і діагностику клінічних випадків енцефалітів на базі виявлення РНК та ДНК патогенів.

Крім пленарного проводилися такі секційні засідання: генодіагностика інфекцій, які передаються статевим шляхом; генодіагностика інфекційних хвороб тварин і птиці; генодіагностика ВІЛ та ВІЛ-асоційованих інфекцій; генодіагностика вірусних гепатитів; використання молекулярних методів у клініко-епідеміологічних дослідженнях; генодіагностика особливо небезпечних інфекцій; генодіагностика та біобезпека продуктів харчування і кормів для тварин; нові технології в генодіагностиці інфекційних хвороб; генетика та генодіагностика в медичній мікології.

В останній день конференції проводився круглий стіл.

Проф. В.П. Малий (м. Харків).

© Андрейчин М.А., Ничик Н.А., 2004
УДК 616.9-06:616.8-053.2(049.3)

Поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей: руководство для врачей и студентов / Под ред. И.В. Богадельникова и А.В. Кубышкина. — Симферополь: Крым-Фарм. — Трейдинг, 2004. — 655 с.

Незважаючи на успіхи інфектології, рівень інфекційної захворюваності залишається високим, значна частина інфекцій супроводжується ураженням нервової системи. З огляду на це, своєчасність видання фундаментального керівництва з нейроінфекцій не викликає сумніву. Авторський колектив видання очолили відомі вчені педіатр-інфекціоніст заслужений діяч науки і техніки України, професор І.В. Богадельников та патофізіолог професор А.В. Кубишкін. У написанні книги взяли участь висококваліфіковані інфекціоністи, педіатри, реаніматологи, неврологи, дерматовенерологи, фтизіатри, які узагальнили результати власних досліджень і світові здобутки в лікуванні інфекційних хворих з ураженнями нервової системи.

Як відомо, чим більше виражена інфекційна агресія (бактерійна, вірусна, пріонна тощо), тим глибші порушення розвиваються у функціонуванні нервової системи. Саме тому ступінь розладів центральної чи периферичної нервової системи використовують для оцінки тяжкості загального стану хворого. Вміння вчасно і правильно трактувати якісні та кількісні порушення дає змогу лікарю призначити адекватне лікування. Саме цим питанням приділено багато місця в книзі.

Отож вихід у світ даного керівництва став помітною подією в професійній діяльності лікарів. Видання дасть змогу лікарям отримати нові та поповнити набуті раніше знання з етіології, епідеміології та патогенезу порушень функції нервової системи при різноманітних інфекційних станах, а також про сучасні методи досліджень, диференційну діагностику та способи лікування.

Керівництво складається з 16 розділів. Наведений перелік умовних скорочень і однотипне викладення матеріалу основних розділів книги спрощують сприйняття інформації читачем, полегшують пошук потрібних даних.

У першому розділі книги висвітлюються фактори, що сприяють розвитку основних неврологічних уражень при інфекційних хворобах, зокрема анатомо-фізіологічні особливості нервової системи у дитячому віці. Другий та третій розділи присвячені опису сучасних методів дослідження (клінічних, лабораторних та інструментальних) і характеристик неспецифічних синдромів ураження нервової системи в дітей (нейротоксикоз, менінгізм, ліквородинамічні порушення, набряк і набухання головного мозку). Особливу цінність становить клінічна трактовка результатів параклінічного обстеження хворих.

РЕЦЕНЗІЯ

У четвертому та п'ятому розділах керівництва мова йде про менінгіти різної етіології в дітей: описані гнійні (первинні й вторинні) та серозні менінгіти, наведено їх диференційну діагностику, можливі ускладнення (інфекційно-токсичний шок, набряк-набухання мозку, гостра внутрішньочерепна гіпертензія, епендиматит), сучасне лікування та наслідки. Лаконічно і разом з тим достатньо повно висвітлено гнійні менінгіти, спричинені менінгококом, пневмококом, гемофілюс інфлюєнца, стафілококом, стрептококом, синьогнійною паличкою, сальмонеллою, ешерихією, а також особливості гнійних менінгітів при захворюваннях ЛОР-органів, у новонароджених і дітей на першому році життя. Окремо розглянуто серозні менінгіти вірусної, лептоспирозної, паразитарної, мікозної етіології. Позитивним є те, що авторами подаються сучасні класифікації інфекційних хвороб, які можуть супроводжуватися розвитком менінгіту, наводяться основні діагностичні критерії (клінічні та лабораторні).

Детально описано лікувальні заходи (умови госпіталізації, режим, дієта, етіотропні, патогенетичні, симптоматичні препарати, засоби попередження ускладнень). Варто відзначити наявність значної кількості таблиць, у яких подаються сучасні групи антибіотиків, противірусних і протигрибкових препаратів, ступінь їх проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, дози та кратність введення, що суттєво спрощує можливість їх вибору. Наводиться характеристика різноманітних патогенетичних засобів детоксикації, дегідратації, десенсибілізації, поліпшення мікроциркуляції та реології крові, імунотропних, показання до їх вживання та механізми дії, оптимальні шляхи введення. Подано способи боротьби з гіпертермією, судомами, інфекційно-токсичним шоком. Детально описано умови диспансеризації та реабілітації дітей, які перенесли менінгіт.

За аналогічною схемою в наступних розділах описуються первинні та вторинні енцефаліти, мієліти, неврити і полі-

неврити, демієлінізуючі захворювання нервової системи. Добре, що окремий розділ автори присвячують огляду ще до недавнього невідомих хвороб – пріонних енцефалопатій (первинних і вторинних): описуються гістологічні зміни в центральній нервовій системі, наводяться сучасна класифікація, клінічні прояви та лабораторна діагностика хвороби Альперса і Кройтцфельдта-Якоба. Не залишено поза увагою ураження нервової системи при туберкульозі, ревматизмі, TORCH-інфекціях, сифілісі, ВІЛ-інфекції/СНІДі, а також ботулізмі, сказі, отруєнні грибами, правцеві, синдромі Рейе.

Сприйняття інформації значно полегшує виклад матеріалу за уніфікованою схемою, велике число раціонально складених таблиць з диференційної діагностики та сучасних схем лікування. Авторами вказують на доцільність широкого застосування нейрометаболічних препаратів – актовегіну, інстенону, енцефаболу.

Керівництво «Поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей» дасть змогу педіатрам та іншим фахівцям швидко і вірно зорієнтуватися в особливостях ураження нервової системи при різноманітних інфекційних хворобах і, не очікуючи на невролога, обґрунтовано призначити відповідне обстеження й адекватне лікування, що, у свою чергу, дозволить своєчасно допомогти хворій дитині, а то й зберегти її життя чи запобігти інвалідності. Видання, безумовно, є цінним poradником широкому загалу спеціалістів (педіатрам, інфекціоністам, терапевтам, лікарям загальної практики і сімейної медицини) та може служити навчальним посібником для студентів медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

*Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор мед. наук, проф. М.А. Андрейчин,
кандидат мед. наук Н.А. Ничик
(м. Тернопіль).*

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України на тему: **«Хіміотерапія та імунотропна корекція інфекційних хвороб»**, які відбудуться 30 травня - 1 червня 2005 року в м. Тернопіль.

Наукова програма буде присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних проблем лікування інфекційних хворих, імунним зрушенням при інфекційних хворобах і методам їх корекції. Будуть розглядатися сучасні терапевтичні технології інфекційних хвороб у дітей і дорослих, раціональне застосування нових противірусних, антибактерійних, антипротозойних препаратів, імунотропних та інших засобів. Відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Адреса для надсилання тез і листування:

Оргкомітет науково-практичної конференції «Хіміотерапія та імунотропна корекція інфекційних хвороб»,
медичний університет, Майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001

Контактні телефони в Тернополі:

(0352) 52-72-69 – відділ міжнародних зв'язків і організації наукових форумів;
(0352) 22-47-25 – проф. Михайло Антонович Андрейчин,
(0352) 25-19-66 – доц. Олег Любомирович Івахів.
Факс: (0352) 52-72-69.
E-mail: vonf@tdmu.edu.te.ua

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

4'2004

4'2004

ISSN 1681-2727

Науково-практичний медичний журнал

ISSN 1681-2727

- ГРВІ
- Вірусні гепатити
- Лептоспіроз
- CMV-інфекція
- Черевний тиф
- Туберкульоз
- Геморагічні гарячки

Тернопільський державний медичний університет 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 University
L.V. Gromashevsky Kyiv Epidemiology and
Infection Diseases Institute AMS of Ukraine
Ukrainian Higher School Sciences Academy
Institute of Social Research «Human Problems»
United Nations office in Ukraine

INFECTIOUS DISEASES

4'2004

SCIENTIFIC PRACTICAL
MEDICAL JOURNAL

ТЕРНОПІЛЬ