

2'2005

- Паразитоценологія
- Вірусні гепатити
- Лептоспіроз
- ГРВІ
- Герпетичні інфекції
- Дифтерія
- Сальмонельоз
- Туберкульоз

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

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
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. Маґдзік (Варшава, Польща),
В.П. Малий (Харків),
А.М. Михайлова (Одеса),
А.І. Мостюк (Львів),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
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),
В.П. Широбоков (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".
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 52-47-25.

E-mail: infecdis@ukr.net
infecdis@tdmu.edu.te.ua

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
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 Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 15 від 23.06.2005 р.).

Підписано до друку 24.06.2005 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

- Вашев Є.А., Апатенко В.М. (Харків, Київ)
Паразитоценологія – нова концепція у заразній патології 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Рябоконт О.В. (Запоріжжя)
Цитокиновий статус у хворих на хронічний гепатит С при різних результатах інтерферонотерапії 12
- Мицода Р.М. (Київ)
Стан новонароджених, матері яких перенесли гепатит А під час вагітності 16
- Ковальчук М.Т. (Тернопіль)
Функціональний стан печінки у хворих на atopічний дерматит з HBV- і HCV-інфекціями 19
- Святенко Т.В. (Дніпропетровськ)
Вірусні гепатити як тригерний фактор у розвитку червоного плоского лишая 21
- Дикий Б.М., Пюрик В.Ф., Пришляк О.Я., Нікіфорова Т.О., Грижак І.Г. (Івано-Франківськ)
Особливості перебігу лептоспірозу та стан судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих похилого віку 24
- Москалюк В.Д. (Чернівці)
Зміни серцево-судинної системи у хворих на респіраторно-синцитіальну інфекцію 28
- Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Грінченко Н.В., Минак О.М., Лимаренко Н.П., Волошина Л.Г. (Полтава)
Аналіз здоров'я людей, інфікованих вірусом простого герпесу 31
- Юлиш Є.І., Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Іванова Л.А., Чернишова О.Є. (Донецьк, Київ)
Роль вірусу Епштейна-Барр у стані здоров'я дітей, які часто і тривало хворіють 34
- Завіднюк Н.Г. (Тернопіль)
Оцінка клінічної ефективності циклоферону та протефлазиду в комплексній терапії хворих на оперізувальний герпес 40
- Бобровицька А.І., Біломеря Т.А., Кучеренко Н.П., Селищева А.М. (Донецьк)
Особливості сучасного епідемічного процесу та клінічного перебігу дифтерії у дітей 43
- Нітефор І.Б. (Івано-Франківськ)
Роль вірусної уrogenітальної інфекції у невиношуванні вагітності 47
- Павлишин Г.А. (Тернопіль)
Перинатальна інфекція та летальність у період новонародженості 49
- Андрейчин М.А., Карімов І.З. (Тернопіль, Сімферополь)
Ефективність застосування бемітилу в комплексному лікуванні сальмонельозу 53
- Басок О.С., Ольховська О.М. (Харків)
Прогностична роль інтерлейкінів при сальмонельозі у дітей раннього віку 56
- Мазур Н.В. (Тернопіль)
Підходи до корекції зневоднення при секреторних діареях у дітей 58

CONTENTS

EDITORIAL

- Vashev Ye.A., Apatenko V.M. (Kharkiv, Kyiv)
Parasitocenology – the New Concept in Infectious Pathology

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Ryabokon O.V. (Zaporizhzhia)
Cytokine Status in Patients with Chronic Hepatitis C at Different Results of Interferon-Therapy
- Mitsoda R.M. (Kyiv)
Early Neonatal Period of Newborns from Women who Suffered from Hepatitis During Pregnancy
- Kovalchuk M.T. (Ternopil)
Functional Status of Liver in Patients with Atopic Dermatitis with HBV- and HCV-Infections
- Sviatenko T.V. (Dnipropetrovsk)
Viral Hepatitis as the Trigger Factor in Development of Lichen Ruber Planus
- Dyky B.M., Pyuryk V.F., Pryshlyak O.Ya., Nikiforova T.O., Hryzhak I.H. (Ivano-Frankivsk)
Peculiarities of Leptospirosis Course and State of Vascular-Thrombocytic Hemostasis in Old Patients
- Moskaliuk V.D. (Chernivtsi)
Changes of Cardiovascular System in Patients with Respiratory-Syncytial Infection
- Dubynska H.M., Izyumska O.M., Hrinchenko N.V., Mynak O.M., Lymarenko N.P., Voloshyna L.H. (Poltava)
Analysis of Health Condition of People Infected with Herpes Simplex Virus
- Yulysh Ye.I., Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Ivanova L.A., Chernyshova O.Ye. (Donetsk, Kyiv)
Role of Epstein-Barr Virus in Health Condition of Children who are Often Ailing Over a Long Period of Time
- Zavidnyuk N.H. (Ternopil)
The Clinical Efficiency of Cycloferon and Proteflazid in Complex Therapy of Patients
- Bobrovytska A.I., Bilomerya T.A., Kucherenko N.P., Selishcheva A.M. (Donetsk)
Features of Modern Epidemiological Process and Clinical Course of Diphtheria in Children
- Nitefor I.B. (Ivano-Frankivsk)
Role of Urogenital Viral Infection in Noncarrying of Pregnancy
- Pavlyshyn H.A. (Ternopil)
Perinatal Infection and Lethality in Neonatal Period
- Andreychyn M.A., Karimov I.Z. (Ternopil, Simpheropol)
Efficiency of Bemithyl Application in Complex Treatment of Salmonellosis
- Basok O.S., Olkhovska O.M. (Kharkiv)
The Prediction Role of Interleukins in Young Children with Salmonellosis Infection
- Mazur N.V. (Ternopil)
Approaches to the Correction of Dehydration at Secretory Diarrheas in Children

ЗМІСТ

Ільницький І.Г., Костик О.П., Сахелашвілі М.І., Тарасюк О.О., Павленко М.Л., Кашкадамова С.М., Ільницька Л.І., Луцишин Т.В., Вівчар І.С., Пурська М.Б. (Львів)

Туберкульоз різних вікових груп населення в умовах епідемії за даними організаційно-методичних і клініко-лабораторних досліджень 61

Мельник В.М., Валецький Ю.М. (Київ, Луцьк)

Загальна якість життя і стан здоров'я хворих на туберкульоз легень 65

Шуляк В.І. (Запоріжжя)

Вміст альдостерону у крові хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт 68

Юдін І.П. (Харків)

Фенотипічні особливості некультурабельної фракції *Escherichia coli* ATCC 25922 70

ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Усиченко К.М., Роганкова Г.Л., Чабан Т.В. (Одеса)

Сучасні уявлення про механізм дії і використання інтерферонів та інтерфероногенів при хронічних гепатитах 74

Ребенко Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Інфекційний (септичний) ендокардит 79

Деміховська О.В. (Берлін, Німеччина)

Інститут Роберта Коха: історія і сучасність 88

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Ярош О.О., Кононенко В.В. (Київ)

Інформація про дисертації, захищені у 2004 р. за спеціальністю інфекційні хвороби 91

Жданов К.В., Гусєв Д.А., Чирський В.С., Лобзін Ю.В. (Санкт-Петербург, Росія)

Значення біопсії печінки у розпізнаванні хронічного гепатиту у хворих з передбачуваною жовтяничною формою гострого гепатиту В або С 95

Панкратов С.М., Кулініч М.А., Котік Г.В. (Херсон)

Тонзиліт як маніфестний синдром деяких системних хвороб 97

Валовенко А.Г., Місенко Л.І., Хондога А.І., Валовенко Е.А., Павлішен Ю.В. (Чернігів)

Деякі епідеміологічні та епізоотологічні аспекти лептоспірозу в Чернігівській області 99

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Професор Єгор Андрійович Вашев (до 75-річчя з дня народження) 100

Професору Леоніду Юрійовичу Шевченку – 60 101

Малий В.П. (Харків)

Конференція «Актуальні проблеми менінгококової інфекції та гнійних бактерійних менінгітів» 102

CONTENTS

Ilnytsky I.H., Kostyk O.P., Sakhelashvili M.I., Tarasiuk O.O., Pavlenko M.L., Kashkadamova S.M., Ilnytska L.I., Lutsyshyn T.V., Vivchar I.S., Purska M.B. (Lviv)

Tuberculosis in Different Age Groups Under Conditions of Epidemic, According to Data of Methodical, Clinical and Laboratory Studies

Melnyk V.M., Valetsky Yu.M. (Kyiv, Lutsk)

Common Quality of Life and Health Condition of Patients with Pulmonary Tuberculosis

Shulyak V.I. (Zaporizhzhia)

The Content of Aldosterone in Blood of Patients with Meningitis and Meningoencephalitis

Yudin I.P. (Kharkiv)

Phenotype Peculiarities of Nonculturable Fraction of *Escherichia coli* ATCC 25922

REVIEWS AND LECTURES

Nikitin Y.V., Servetsky K.L., Usychenko K.M., Rohankova H.L., Chaban T.V. (Odesa)

Contemporary Notions of Action and Application of Interferons and Interferon Genes at Chronic Hepatitis

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)

Infectious (Septic) Endocarditis

Demikhovska O.V. (Berlin, Germany)

Robert Koch's Institute: History and Contemporaneity

BRIEF REPORTS

Yarosh O.O., Kononenko V.V. (Kyiv)

Information on Dissertations to be Defended in 2004 by Speciality «Infectious Diseases»

Zhdanov K.V., Husiev D.A., Chyrsky V.S., Lobzin Y.V. (St. Petersburg, Russia)

Role of Liver Biopsy in Recognition of Chronic Hepatitis in Patients with Foreseen Icterus Form of Acute Hepatitis B or C

Pankratov S.M., Kulinich M.A., Kotik H.V. (Kherson)

Tonsillitis as Manifesting Syndrome of Some Systemic Diseases

Valovenko A.H., Misenko L.I., Khondoha A.I., Valovenko E.A., Pavlishen Y.V. (Chernihiv)

Some Epidemiologic and Epizootologic Aspects of Leptospirosis in Chernihiv Region

JUBILEES AND EVENTS

Professor Yehor Andriyovych Vashev (to the 75th Anniversary from his Birthday)

Professor Leonid Yuriyovych Shevchenko is 60

Maly V.P. (Kharkiv)

Conference «Actual Problems of Meningococcus Infection and Purulent Bacterial Meningitis»

© Вашеv Є.А., Апатенко В.М., 2005
УДК 616.99

Є.А. Вашеv, В.М. Апатенко

ПАРАЗИТОЦЕНОЛОГІЯ—НОВА КОНЦЕПЦІЯ У ЗАРАЗНИЙ ПАТОЛОГІЇ

Харківський державний медичний університет, Харківська державна зооветеринарна академія

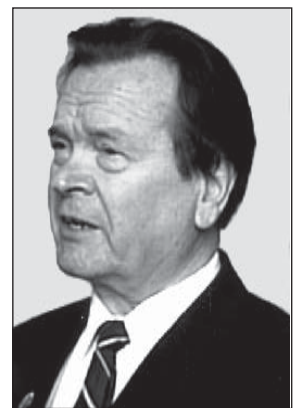
«Вас, першопрохідців, не може не надихати патріотичне усвідомлення того, що паразитоценологія народжується в нашій країні у ваших теоретичних і прикладних роботах.»

Акад. Б.Є. Патон,
Всесоюзний з'їзд паразитоценологів, 1983 р., м. Київ

Наведено матеріали становлення паразитоценології як нової науки, основи якої закладені в Україні академіком О.П. Маркевичем. Обговорено питання взаємовідношень і взаємовпливів сукупності мікропопуляції та хазяїна (людина, тварина), питання багаторівневої системи ушкоджуючого та захисного комплексів. Приділено увагу емерджентним хворобам, особливостям клініки, діагностики, лікування й профілактики паразитоценозів.

Взаємовідношення світу мікробів і людства цікавили вчених – медиків й ветеринарів, біологів і філософів з часу відкриття мікробів. Мікроби існують на Землі мільярди років, а людина як вид існує лише декілька мільйонів років. Тому в центрі нових уявлень про відношення мікро- та макроорганізмів варто ставити зміни й спрямування популяції мікроорганізмів чи комплексу паразитуючих агентів в організмі людини або тварини. Екологічні, техногенні катастрофи та природні катаклізми прискорюють еволюційні процеси мікросвіту та викликають зміни макроорганізму. У таких умовах активуються не тільки облігатно-патогенні, але й умовно-патогенні, сапрофітні мікроорганізми.

Сучасний світ хвилюють СНІД, атипова пневмонія, птишиний грип, екзотичні та емерджентні хвороби. Набули популярності гелікобактер-асоційовані ураження гастродуоденальної зони, індукований вірусом цитомегалії ендотеліоз (атеросклероз), багато асоціативних хвороб та асоційованих інфекцій. Ветеринарні медики дізналися про такі патологічні процеси, як респіраторно-репродуктив-



ний синдром свиней, блакитне око поросят, синдром набряклої голови курчат; губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби, пріонний збудник якої таїть у собі небезпеку і для людини.

Наведені дані свідчать про широке розповсюдження та різноманітність інфекційно-інвазивних хвороб, які обумовлені асоціацією збудників, і можуть розглядатися як мотивація до перегляду монокаузальних поглядів як один зі стимулів до формування концепції паразитоценології.

Паразитоценологія – наука про паразитарні системи, їх структуру, причинно-наслідкові зв'язки, взаємозалежність і взаємодію паразитів між собою й організмом хазяїна (людина, тварина). Паразитоценоз (паразит+грецьк. *koinos*, загальний) – сукупність усіх паразитарних агентів, у тому числі мікроорганізмів, які одночасно живуть в організмі хазяїна [1]. Наукове поняття паразитоценоз було запропоновано Є.Н. Павловським [2] як сукупність паразитів, що одночасно мешкають в організмі хазяїна. Але М.С. Гіляров [3] таке визначення вважає невдалим, тому що воно не виражає взаємозв'язку комплексу патогенів і макроорганізму, а відомо, що обмін речовин та енергії паразитів здійснюється за допомогою організму хазяїна. Термін «мікропаразитоценоз» був запропонований і започаткований О.П. Маркевичем [4].

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Це поняття конкретизує сукупність паразитів в організмі хазяїна, припускає наявність мікропопуляції паразитів, які постійно мешкають, та мікрогеміпопуляції періодичних паразитів, що проникають в організм ззовні. Крім форм, що паразитують в організмі, до мікропаразитоценозу можуть приєднатися різноманітні збудники та умовно-патогенна мікрофлора. Термін «мікропаразитоценоз» знайшов широке визнання в медицині, конкретизуючись у поняттях асоційовані (мікст-, супер-, ко-) інфекції й асоціативні (змішані) хвороби.

1. Становлення паразитоценології

Народженню паразитоценології передувало чотири періоди. Евристичний – тривав до XVII сторіччя. Переважала логіка та проникливість античних мислителів: Гіппократа й ін. Морфологічний – виник наприкінці XVII сторіччя і пов'язаний з винаходом Антоні ван Левенгуком мікроскопа, за допомогою якого були виявлені й описані деякі мікроби та найпростіші. Фізіологічний – завдяки відкриттям Л. Пастера та Р. Коха був забезпечений розвиток бактеріології, що дозволило вивчати фізіологію мікроорганізмів. Молекулярно-біологічний – у цьому періоді лауреати Нобелівської премії Д. Уотсон і Ф. Крик розшифрували молекулу ДНК – носія генетичної інформації. Сучасний період народжує нові погляди на етіологію та патогенез інфекційних захворювань, утверджує парадигмальну науку паразитоценологію.

Концепцію паразитоценології закладено в Інституті зоології АН УРСР патріархом зоології та паразитології академіком НАН України, лауреатом Державної премії України О.П. Маркевичем [4]. За його ініціативою був організований та проведений Перший Всесоюзний з'їзд паразитоценологів (Полтава, 1978) і створено Наукове товариство паразитоценологів України (Київ, 1991). Ідеї паразитоценології, завдяки своїй новизні та практичній значущості, набули широкої підтримки вчених інших країн, і в 1999 р. у м. Вітебську (Білорусь) була створена Міжнародна асоціація паразитоценологів.

Екскурс в історію інфектології дозволяє переконатися в тому, що в XX столітті в медицині та ветеринарії спостерігається боротьба двох концепцій причинності заразних хвороб – монокаузалізму та кондиціоналізму.

Монокаузалізм, народжений у часи Фукідіда та Галена, припускає, що причиною заразних хвороб є «*contagium vivum*». З відкриттям мікроскопа гіпотетичний «контагіум» набув реального вигляду, його навчилися виявляти. Більшість дослідників того часу обстоювала думку про єдину причину заразної хвороби. Народилась тріада Коха-Ген-

ле. Відповідно до цієї тріади, достатньо виділити збудника, одержати його чисту культуру та відтворити захворювання. Але при встановленні діагнозу А. Evans [5] пропонує враховувати й інші параметри патологічного та епідемічного процесів. На відміну від монокаузалізму кондиціоналізм цілком відкидає поняття конкретної причини розвитку інфекції. Неспроможною виявилася позиція «поліетіологічної концепції», відповідно до якої одна й та ж хвороба може бути викликана різноманітними збудниками. Найбільш правильним виявилось паразитоценологічне тлумачення захворювання як відображення комплексу взаємодіючих мікропопуляцій між собою та функціональною системою організму. Своє конкретне відображення вона одержала в новій науці – паразитоценології.

Медична та ветеринарна паразитоценологія як розділ загальної паразитоценології відрізняються своєю конкретизацією. Медична паразитоценологія спрямована на вивчення впливу паразитоценозів на стан здоров'я людини, а ветеринарна – на стан здоров'я тварини. Першочергову увагу приділяють визначенню впливу взаємодії мікропопуляцій на патогенез і клінічні прояви змішаних інфекційних та інвазійних захворювань, розробку методів їх діагностики і лікування, а також розробленню загальних й специфічних протиепідемічних та протиєпізоотичних заходів у конкретних умовах крайової інфекційно-інвазійної патології [6, 7].

1.1. Багаторівнева система паразитоценозів

Паразитоценози є широко розповсюдженою живою системою, детальне вивчення якої виявляє її багаторівневу ієрархію (табл. 1). На молекулярному рівні ушкоджуючу дію можуть мати віруси та пріони. Об'єктом ушкоджуючої дії може бути молекула нуклеїнової кислоти, що є носієм генетичної інформації. Приклад – злоякісні пухлини. При губчастій енцефалопатії великої рогатої худоби патологія розвивається в клітинах на молекулярному рівні.

Збудники хвороби – пріони, які є білковою молекулою зі зміненою конфігурацією. Пріони – безпрецедентний клас інфекційних агентів, вони не містять нуклеїнових кислот і цим відрізняються від усіх раніше відомих патогенів.

Пошкодження на клітинному рівні спричиняють віруси, хламідії, найпростіші та бактерії, деякі з них зумовлюють ендоцитобіоз, при якому патогенний мікроб, наприклад, туберкульозна паличка, перебуваючи у клітині тривалий час, зберігає свою життєздатність.

На організмовому рівні до вищезгаданих збудників можуть підключитися зоопаразити. Вони уш-

Багаторівнева система паразитоценозів

Біологічний рівень	Об'єкт впливу	Збудник	Патологія, що виникає
Молекулярний	ДНК-клітини	Віруси, пріони	Злоякісні пухлини, вірусні інфекції
Клітинний	Клітина	Віруси, хламідії, бактерії, гриби, найпростіші	Ендоцитобіоз, персистенція вірусів, хламідій, деструкція клітини
Тканинно-органний	Орган	Віруси, хламідії, бактерії, гриби, найпростіші, зоопаразити, їх поєднання	Системні хвороби
Організмівий	Організм	Віруси, бактерії, ендо- і екзопаразити та ін.	Заразні хвороби
Популяційний	Група, популяція	Паразитоценоз	Епідемії, епізоотії, ендемії, ензоотії

коджують окремі органи або викликають системне захворювання. Організмівий рівень припускає можливість формування паразитоценозів різного складу з включенням резидентної мікрофлори та транзитних паразитуючих мікроорганізмів. Популяційний рівень характеризується циркуляцією співчленів паразитоценозу в групі організмів або в межах колективу (господарства). У цьому випадку захворювання характеризується як спалах або виявляється у вигляді епідемії, епізоотії.

1.2. Рівні ушкоджуючого та захисного комплексів

Складні взаємовідношення між паразитоценозом і макроорганізмом уміщуються в межах двох комплексів, що протистоять. З одного боку – ушкоджуючий комплекс, який об'єднує всіх збудників вірусного, бактерійного та зоопаразитарного походження, а з іншого – йому протистойть захисний комплекс, складовими частинами якого є специфічні антитіла та фактори природного захисту. До цього комплексу входять також ятрогенні впливи, спрямовані на корекцію обміну речовин, використання біопрепаратів, етіотропних засобів та ін. На молекулярному рівні (табл. 2) [8] захист здійснюється механізмами інтерференції РНК й феномену вирізаня-ресинтезу, що виправляє пошкодження в молекулі носія генетичної інформації. На клітинному рівні пошкодженню протистоять захисні фактори молекулярного рівня, екструзія, цитотокс, при яких клітина позбавляється вірусу ціною частини своєї цитоплазми, а також інтерферогенез. Шляхом формування внутрішньоклітинних включень клітина ізолює патогенні віріони. Крім того, спрацьовує так званий метаболічний клітинний імунітет. Тканинно-органний рівень відповідає локальному прояву мікропаразитоценозу, як захист при цьому виступа-

ють місцевий імунітет і природна резистентність. На рівні організму механізмом захисту є системний гуморальний і Т-клітинний імунітет, фактори природної резистентності. На рівні групи організмів і популяційному рівні поширенню хвороби перешкоджають вищезгадані механізми захисту, а також стан групового імунітету, ятрогенні втручання, санітарно-оздоровчі заходи.

Багаторівнева система паразитоценозів уявляється у вигляді піраміди. Вона може бути порівняна з айсбергом, в якого видно тільки надводну частину. Таке порівняння підкреслює складність і недостатню вивченість цієї системи.

2. Емерджентні інфекції та паразитоценози

У сучасних умовах знову з'являються давно відомі інфекції, що еволюціонують, і як новий різновид заразної патології – емерджентні хвороби.

Емерджентні інфекції (англ. *emergensy* – надзвичайний) характеризуються раптовістю появи та напруженою епідеміологічною ситуацією. Причинами емерджентних інфекцій можуть бути посилення патогенності мікроорганізмів, різноманітних збудників та ослаблення макроорганізму, в умовах екологічних, техногенних катастроф і стихійного лиха. Емерджентні хвороби часто виявляються у вигляді зоонозних захворювань. Описуючи емерджентні та ре-емерджентні захворювання, які повторюються через декілька років, К. Stohr [9] відзначає їх широке розповсюдження у всьому світі і вказує на походження збудників безпосередньо від тварин або на передачу через продукти тваринного походження. У більшості випадків збудниками таких нових зоонозних інфекцій є віруси. Атипова (китайська) пневмонія, що з'явилася останнім часом та сколихнула весь світ, імовірно викликається коронавірусом, що похо-

Рівні ушкоджуючого та захисного комплексів при паразитоценозах [8]

Біологічний рівень	Ушкоджувальні комплекси	Захисні комплекси
Молекулярний	Віруси, пріони, їх поєднання	Феномен вирізання-ресинтезу, інтерференція
Клітинний	Вірусно-бактерійні асоціати	Екструзія, потоцитоз, внутрішньоклітинні включення, метаболічний клітинний імунітет, інтерферон
Тканинно-органный	Локальний мікропаразитоценоз	Місцевий імунітет, неспецифічні фактори захисту
Організмівий	Мікропаразитоценоз	Гуморальний та клітинний імунітет, природна резистентність
Популяційний	Паразитоценоз	Груповий імунітет, санація, параімунітет

дить від тварин. У 2004 р. широкого поширення в країнах Південно-Східної Азії в людей набула пневмонія, зумовлена вірусом пташиного грипу. У зв'язку з цим у багатьох країнах вдаються до повного знищення курей і, як результат, зазнають великих економічних збитків. До категорії емерджентних хвороб віднесено багато вірозів, бактеріозів і паразитозів, що можуть виявлятися в різноманітних поєднаннях. Проведений моніторинг емерджентних хвороб показав глобальність цієї проблеми. У зв'язку з цим Міжнародне товариство інфекційних хвороб (*International Society for Infectious Diseases*) закликає до посилення досліджень у галузі заразної патології із залученням широкого кола фахівців: мікробіологів, імунологів, епідеміологів, паразитологів, вірусологів, мікологів, молекулярних біологів та ін.

3. Системний підхід у паразитоценології

Прагнення до системного підходу проглядається ще в роботі В.І. Вернадського при описі сукупності життя на Землі. Загальну теорію систем сформулював Л. Bertalanfy, що виявив закономірності, які проявляються на будь-яких рівнях складності, у будь-яких системах. Саме поняття паразитоценоз виникло як результат усвідомлення необхідності розглядати форми, що паразитують, не як відособлені утворення, а як системи або складні організовані комплекси особин, об'єднаних спільним середовищем контамінації та специфічної взаємодії. З цих позицій досліджувалися та вирішувалися проблеми асоціативних хвороб, їх етіології, діагностики, лікування та профілактики.

Системний підхід потрібний для залучення всіх паразитарних зв'язків у більш складні взаємодії асоціації симбіонтів у живій природі з урахуванням не тільки паразитизму, але й мутуалізму, антибіозу, конкуренції, коменсалізму та ін. [10].

Велике значення для паразитоценології мають праці [11, 12] про саморегуляцію паразитарних систем, що виходять з генетичної та фенотипічної

неоднорідності паразитів і хазяїнів. Системність дозволяє в паразитарних багатокомпонентних співтовариствах підвести загальноприйняті філософські положення про безліч єдностей та єдності безліч [13-15]. Системний підхід припускає залучення до складу геобіоценозу не тільки збудників, що паразитують, але й їх хазяїнів. Між усіма співчленами ценозу формуються взаємовідносини, що в одних випадках виявляються як прямі контакти, в інших – опосередковані. Якщо один збудник поселяється в організмі іншого паразита, то між першим паразитом і макроорганізмом будуть опосередковані зв'язки. Це простежується на прикладі сальмонел, що можуть знаходитися в аскариді, яка паразитує в організмі людини або тварини. У результаті виникає двоярусний паразитизм. Він може бути і триярусним, якщо врахувати, що віруси паразитують у бактеріях, і чотириярусним, тому що макроорганізм може теж паразитувати.

4. Клінічні особливості паразитоценозів

Клінічні прояви паразитоценозу, конкретизуючись в асоційованих (мікст-, супер-, ко-) інфекціях та асоціативних хворобах, виявилися дуже варіабельними і залежать від багатьох чинників. На клінічний перебіг паразитоценозу впливають кількісний та якісний склад мікропопуляції, фізіологічний стан макроорганізму, порушення функцій органів життєзабезпечення тощо. Наявність патогенних і вірулентних збудників визначає швидкість розвитку патологічного процесу, його тяжкість, перебіг і наслідки. У кожному конкретному випадку слід враховувати особливості екосистеми, що включає хазяїна, паразитоценоз як етіологічний фактор, а також довкілля.

Зіставляти клінічні прояви й перебіг моноінфекцій та асоціативних хвороб можна тільки в умовах однієї екологічної системи з урахуванням регіону, в якому поширені певні популяції збудників, і взаємовідношення останніх із хазяїном.

Необхідно враховувати імунний статус макроорганізму, виявляти імунні та неімунні контингенти. З клінічної точки зору великий інтерес викликають асоційовані інфекції, що характеризуються поєднанням різних збудників, об'єднаних тільки спільністю простору та локалізації. Так, герпес-асоційований енцефаломенінгіт вирізняється ізольованим ураженням ЦНС без залучення внутрішніх органів та ураження шкіри і/або слизових оболонок. Хворіють на герпес-асоційований енцефаломенінгіт переважно діти першого року життя. Летальність серед них реєструється в 4,2 разу частіше, ніж серед хворих на гострий енцефаліт або менінгіт моноетіологічного генезу [16]. Відомо, що чума свиней, які перебувають у несприятливих умовах господарства, клінічно проявляється атипично, зі слабо вираженими ознаками, що пояснюється імунним фоном. Ознаки дисбактеріозу тривало зберігаються на тлі кишкових інвазій, таких як аскаридоз, трихоцефаліоз, навіть при малій чисельності особин гельмінтів, що пов'язано з порушеннями секреторно-ферментативної активності залоз травного каналу, дефіцитом вітамінів комплексу В та ін. При фасціолярії бактерійне інфікування жовчовивідних шляхів супроводжується гарячкою, зміною функціонального стану печінки, загальним пригніченням організму та розвитком ускладнень [17].

У молодняку великої рогатої худоби описані особливості вірусної діареї, зумовленої асоціацією вірусів інфекційного ринотрахеїту, парагрипу-3. При нашаруванні до них збудників бактерійного походження: (сальмонел, пастерел, колібактерій) хвороба набуває зловиясного перебігу з високим відсотком смертельних вислідів. Встановлено, що при ротавірусному ентериті телят синергістами ротавірусу виступають корона-, парво- та інші ентеротропні віруси. Приєднання до них бактерійних збудників викликає посилення ентеральних розладів, зневоднення організму, гнійно-септичні ускладнення з летальністю, що іноді сягає 100 %.

5. Діагностика паразитоценозів

Медична практика має приклади, коли при асоційованій вірусно-бактерійній інфекції вірусолог вважав хворобу вірусної етіології, а бактеріолог відносив її до патології бактерійного походження. Це вказує на можливість встановлення неспроможного діагнозу й нерідко він не відображає дійсну причетність виділеного збудника до виникнення захворювання, а є свідком розповсюдження даного паразитичного виду та легкості його виявлення [18].

Таке висловлювання свідчить про відсутність науково-методичної основи для обґрунтування діагностики паразитоценозів взагалі й асоційованих інфекцій зокрема. Діагностика паразитоценозів є складним завданням, для розв'язання якого необхідно використовувати традиційні діагностичні прийоми та нові технології. У роботі надається висока оцінка копроцитоморфоскопії, ІФ-детекції, імуноферментному аналізу, визначенню авідності антитіл та іншим новітнім технологіям [19]. При паразитоценозі діагноз повинен бути чутливим і специфічним. Чутливість – це можливість виявлення всіх збудників, що викликали хворобу, а специфічність – це вірогідність виключення не причетного до захворювання збудника. Під час діагностики паразитоценозів необхідно до зазначених двох іпостасей додати третю: діагноз повинен бути повним, що вказує на необхідність виявлення всієї сукупності мікропаразитоценозу, яка обумовила порушення здоров'я хазяїна.

6. Лікування та профілактика

Лікування хворих на асоційовані інфекції та асоціативні хвороби повинно бути комплексним. Базується воно на урахуванні особливостей клінічних проявів патологічного процесу, стану захисного комплексу, систем життєзабезпечення, що виявляються сучасними засобами моніторингу. При паразитоценозах показані препарати, ефективні до одного або декількох співчленів. Сучасні лікувальні засоби високоефективні, малотоксичні. Їх застосування повинно бути ретельно обґрунтованим, оскільки, крім етіотропного ефекту, вони можуть викликати побічну дію, особливо в клітинах, що швидко розмножуються та ростуть, наприклад, у клітинах лімфоїдної тканини. У результаті такого впливу виникають імунодефіцити і, як наслідок, пацієнт потрапляє до групи підвищеного ризику захворювання. Варто пам'ятати, що нейтралізація або елімінація одного збудника може спричинити активацію іншого. Прикладом може бути несподіваний ефект, отриманий при лікуванні тіабендазолом трихінельозу у тварин, інфікованих *Salmonella typhimurium*. Під впливом тіабендазолу настає елімінація сальмонел, а інтенсивність інвазії трихінелами зростає порівняно з контролем. Наведений приклад як науковий факт дозволяє припустити наявність пригнічувального впливу сальмонели на трихінелу, але не виключає опосередкованість такої дії через інші механізми взаємовпливу компонентів мікроценозу та макроорганізму. Антагоністичні відношення паразитів та інших симбіонтів, що були вперше виявлені І.І. Мечниковим, стали підставою для обґрунтування прин-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ципів профілактики та лікування хвороб, пов'язаних з порушенням якісного й кількісного складу флори кишечника. Вчений запропонував лактобактерин, що має здатність пригнічувати розвиток дизентерійних та ентеропатогенних кишкових бактерій. Зараз досить широко застосовують нові біопрепарати, про- й еубіотики, які використовуються для профілактики та терапії кишкових захворювань і для відновлення нормальної мікрофлори при дисбактеріозах.

При паразитоценозах фахівці охорони здоров'я та ветеринарії протиепідемічні й профілактичні заходи здійснюють переважно за двома напрямками: 1) профілактику інфікування (інвазування) шляхом ранньої діагностики хвороби, ізоляції хворого, карантинізації, проведення загальних санітарно-профілактичних заходів і/або застосування біопрепаратів, специфічних імунoglobulinів, фагів та ін. Велику увагу приділяють нагляду за проведенням ветсанекспертизи та ін.; 2) запобігання захворюванням засобами імуні-профілактики. У медицині для профілактики низки бактерійних захворювань застосовують асоційовані вакцини (АКДП-вакцина), а для профілактики вірусних інфекцій – комбіновані (ККП-вакцина, тринвікс), рекомбінантні, спліт- та субодичні (вак-сигрип) та інші вакцини.

У ветеринарії телят успішно імунізують асоційованою вакциною проти 3-4 вірусних інфекцій, наприклад, проти парагрипу-3, інфекційного ринотрахеїту, вірусної діареї, респіраторно-синцитіального вірусу. Поросят і свиней щеплять асоційованою вакциною проти чуми, бешихи, сальмонельозу; хвороби Ауески та ін.

Таким чином, лікувально-діагностичні та профілактичні прийоми при асоційованих інфекціях і асоціативних хворобах успішно впроваджуються в практику медицини та ветеринарії, проте проблема паразитоценозів залишається актуальною для теоретичних досліджень, прикладних розробок і навчально-виховного процесу.

Висновки

1. З виникненням життя на Землі народився паразитизм. Ubiquitarність, властива вірусам, бактеріям, грибам, і широке розповсюдження зоопаразитів призвели до формування різноманітних типів взаємовідношень між мікросвітом і людиною або твариною. Паразитоценози, що формуються, можуть бути стабільними або лабільними, це залежить від патогенних властивостей їх складових,

умов зовнішнього середовища, фізіологічних особливостей макроорганізму та в цілому його захисного комплексу.

2. Паразитоценози відбивають адаптаційну досконалість паразитуючих мікроорганізмів різної таксономічної приналежності та макроорганізму. Важливе значення мають взаємовідношення співчленів паразитоценозу, його ушкоджуючий вплив на органи й тканини макроорганізму і, насамперед, на його імунікомпетентну систему. Паразитоценологія знаменує інтеграцію фундаментальних і прикладних досліджень. Інтеграційний напрямок необхідний для формування панорамності мислення при трактуванні розвитку складних патологічних процесів, а також для прийняття рішень під час діагностики, лікування та профілактики.

3. Діагностика паразитоценозів базується на врахуванні сукупності клініко-епідеміологічних й епізоотичних даних, результатів лабораторно-інструментальних досліджень і впровадженні досягнень медико-біологічних наук, перш за все, новітніх технологій (ІФ-детекція, діагностичні *топо* і *Combo* тест-системи, ПЛР) у практику медицини та ветеринарії. Пріоритетним варто вважати використання молекулярно-біологічних розробок. Лікарське втручання повинно ґрунтуватися на урахуванні складу паразитоценозу, патогенності та вірулентності його співчленів, наявності мікробів-імунідепресантів та ін. Для розробки стратегії й тактики лікувально-профілактичних заходів слід враховувати біологічні рівні, на яких виявляє свою дію той або інший паразитоценоз, і стан захисного комплексу.

4. Вищенаведене свідчить про необхідність вивчення паразитоценології студентами, лікарями-інтернами (магістрами) і показує, що, в міру накопичення нових даних про взаємовідношення паразитів із хазяїном і довкіллям, настав період інтеграції фундаментальних наук і прикладних досліджень у розкритті властивостей та закономірностей розвитку екопаразитарних систем, розробки цілісної теорії паразитизму й побудови наукового фундаменту для обґрунтування діагностики, лікування та профілактики паразитоценозів.

Література

1. Паразитоценоз // Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3-х томах / Гл. ред. Б.В. Петровский. – М.: Советская энциклопедия, 1982. – Т. 2. – С. 293.
2. Павловский Е.Н. Организм как среда обитания // Природа. – 1934. – № 1. – С. 80-91.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

3. Гиляров М.С. Паразитоценологические исследования и их место в биогеоценологии // Паразитоценозы и ассоциативные болезни. – М.: Колос, 1984. – С. 3-5.
4. Маркевич А.П. Паразитоценология: становление, предмет, теоретические основы и задачи // Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы. – К.: Наукова думка, 1985. – С. 16-36.
5. Evans A. Causation and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med. – 1965. – N 58. – P. 175-195.
6. Кондинский Г.В., Шульман Е.С. Медицинская паразитоценология // Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы. – К.: Наукова думка, 1985. – С. 36-40.
7. Апатенко В.М. Ветеринарная паразитоценология // Там же. – К.: Наукова думка, 1985. – С. 40-43.
8. Апатенко В.М. Парадигмальная паразитоценология и научно-прикладные задачи // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць (Ветеринарні науки) Харківського зооветеринарного інституту. – Х.: ПВВ ХЗСБІ, 2001. – Вип. 7 (31). – С. 3-11.
9. Stohr K. Emerging viral zoonotic diseases: Avian Influenza and Rift Valley Fever as models // Электронный ресурс 26-th World Vet. Congress 1999/ Lyon France. – file//E:\PROCEED\WVA\CONF\CONF 32\STOHR.HTM.
10. Брудастов А.Н. Мир паразитов и некоторые вопросы теории паразитизма // Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы. – К.: Наукова думка, 1985. – С. 5-15.
11. Беляков В.Д. Проблема саморегуляции паразитарных систем и механизм развития эпидемического процесса // Вест. АМН. – 1983. – № 5. – С. 3-9.
12. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Тец В.В., Каменский Г.Д. Саморегуляция паразитарных систем. – Л.: Медицина, 1987. – 238 с.
13. Копицкий В.Ф., Апатенко В.М. Методология диагноза и профилактики ассоциативных болезней в условиях промышленного животноводства // Методология с.-х. науки и производства: Тез. научн.-производст. конф. (30-31 окт. 1990). – Кишинёв, 1990. – С. 25-26.
14. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. – М.: Медицина, 1988. – 283 с.
15. Бакулов И.А., Макаров В.В. Эпизоотический процесс: теоретические аспекты, проблемы // Вестник с.-х. науки. – 1986. – № 11. – С. 111-117.
16. Вашев Е.А. Герпетический энцефалит и герпес-ассоциативный энцефаломенингит у детей // Експериментальна і клінічна медицина. – 2004. – № 2. – С. 154-156.
17. Комардинов Х.К. Фасциолёз человека в Таджикской ССР. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1984. – 24 с.
18. Сохин А.А. Методические проблемы инфекционной патологии и иммунологии. – К.: Здоровье, 1979. – 160 с.
19. Вашев Е.А. Гастроэнтероколиты при вирусно-микробно-паразитарных контаминациях кишечника детей // Експериментальна і клінічна медицина. – 1998. – № 3. – С. 75-79.

PARASITOCENOLOGY – THE NEW CONCEPT IN INFECTIOUS PATHOLOGY

Ye.A. Vashev, V.M. Apatenko

SUMMARY. The article submits the materials of parasitocenology establishment as a new branch of science, bases of which have been founded in Ukraine by the academician O.P. Markevych. The questions of interactions and interrelations between macroorganism (human being, animal) and microorganisms, questions of multilevel system of damaging and protective complexes are discussed. The attention is paid to emergent diseases, features of clinics, diagnostics, treatment and prophylactics of parasitocenoses.

О.В. Рябоконь

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ РІЗНИХ РЕЗУЛЬТАТАХ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет

У результаті проведених досліджень серед хворих на хронічний гепатит С (ХГС), що одержали 6-місячний курс терапії лафероном, виявлено зміну балансу цитокінів у бік посилення клітинної імунної відповіді та уповільнення процесів фіброзування печінки. У пацієнтів з повною первинною та біохімічною ремісією виявлене достовірне підвищення вмісту ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 при зниженні ІЛ-4 і TGF-1 β порівняно з такими показниками до лікування.

HCV-інфекція є основною причиною формування хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, великий ризик розвитку яких і відсутність засобів специфічної профілактики диктують необхідність ранньої противірусної терапії. Найбільш складною і важливою проблемою гепатиту С є лікування його хронічної форми. За даними літератури [1], перебіг і результат ХГС залежать від стану імунної системи макроорганізму, при цьому противірусний імунітет значною мірою визначається продукцією цитокінів – біологічно активних речовин, які продукуються імуннокомпетентними клітинами у відповідь на інфект. Вплив цитокінів на клітину супроводжується, як правило, активацією клітин, їх диференціюванням і/або проліферацією [2]. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова ланка імунних порушень при захворюваннях печінки [3]. Кінцевий результат біологічного ефекту цитокінів визначається їх кількісним вмістом, тимчасовою послідовністю синтезу різних цитокінів, взаємодією між собою [4]. У цей час як причини тривалої персистенції HCV розглядають дисбаланс продукції цитокінів, синтезованих Т-хелперами (Тх) 1 та 2 типів, і порушення презентації антигенів вірусу антигенопрезентуючими клітинами [3]. У даному аспекті раціональним є використання препаратів інтерферону (ІФН), які мають широкий спектр імунологічної активності. Серед рекомбінантних ІФН широко використовується інтрон А – ІФН- α 2b (Шерінг Плау), роферон А –

ІФН- α 2a (Roche) та ін. Лікування цими препаратами є важкою фінансовою проблемою для хворих і охорони здоров'я. Практично відсутні дані про вплив ІФН- α 2b вітчизняного виробництва (лаферон, Київ) на цитокіновий статус хворих на ХГС.

Мета роботи – вивчити динаміку сироваткових рівнів цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-12 і трансформуючого фактора росту (TGF-1 β) залежно від результатів лікування хворих на ХГС лафероном.

Матеріали і методи

Під спостереженням у гепатологічному центрі обласної інфекційної клінічної лікарні м. Запоріжжя перебувало 48 хворих на ХГС віком від 18 до 53 років (32 чоловіки, 16 жінок). Етіологічно діагноз підтверджено кількаретовим виявленням у сироватці крові антитіл до вірусу гепатиту С (анти-HCVcor IgM, анти-HCV IgG) методом ІФА та RNA HCV методом ПЛР. Маркери гепатитів В (HBsAg, HBeAg, анти-HBVCcor IgM, DNA HBV) та А (анти-HAV IgM) у крові обстежуваних були відсутні.

Всі пацієнти отримали 6-місячний курс монотерапії рекомбінантним інтерфероном- α 2b (лаферон, Київ) внутрішньом'язово в дозі по 3 млн ОД 10 днів поспіль, потім по 3 млн ОД 3 рази на тиждень. У всіх пацієнтів на момент початку ІФН-терапії активність АлАТ була підвищена, у крові RNA HCV (+). Для оцінки ефективності противірусної терапії використовували критерії, прийняті Європейською групою з вивчення гепатиту [5]. Ефективність лікування оцінювали за динамічним спостереженням за активністю АлАТ і даними ПЛР-дослідження крові на наявність HCV- RNA. Виділяли біохімічну ремісію (нормалізація АлАТ), вірусологічну ремісію (негативний результат дослідження крові на наявність HCV- RNA), первинну ремісію (на момент завершення ІФН-терапії). Залежно від результатів лаферонотерапії хворі на ХГС були розділені на три групи: I – 15 пацієнтів з повною первинною ремісією (через 6 міс. ІФН-терапії нормалізувалася активність АлАТ, у крові HCV- RNA(-)), II група – 17 хворих із первинною біохімічною ремісією (нормалізувалася активність АлАТ, у крові зберігалася HCV- RNA(+)), III група – 15 хворих, що не відповіли на ІФН-терапію (наявність у крові HCV- RNA(+), підвищена активність АлАТ). В 1 пацієнтки спостерігалася

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лише вірусологічна ремісія за відсутності первинної біохімічної відповіді.

У всіх пацієнтів визначали вміст у сироватці крові цитокінів відповідно до методик, запропонованих виробниками, використовуючи *ELISA*-набори для кількісного виміру: *ProCon* (Росія) – для визначення ІЛ-2 і ІЛ-4; *BIOSOURCE* (EUROPE S.A.) – для визначення ІЛ-12; *DIACLONE* (Франція) – для визначення ІЛ-6; *DRG* (Німеччина) – для визначення TGF-1 β . Метод імуноферментного аналізу проведено з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія). Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми «*Microsoft Excel*». Обчислювали середні значення (М), середні помилки середньої арифметичної (m), оцінювали результати за допомогою критерію Стюдента, вираховували відсоток відхилення показників у групах порівняння.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведеної протягом 6 міс. лаферонотерапії самопочуття у всіх хворих покращилося, у 15 (31,3 %) хворих на ХГС сформувалася первинна повна ремісія, що говорило про доведений ефект ІФН-терапії. У 17 (35,4 %) пацієнтів зареєстрована біохімічна ремісія. В цілому у 32 (66,7 %) пацієнтів через 6 міс. ІФН-терапії виявлена нормалізація активності АлАТ. Основним фактором, що бере участь у канцерогенезі печінки, є не елімінація вірусу, а профіль АлАТ, і навіть якщо ІФН-терапія не привела до вірусологічної ремісії, підтримка низьких рівнів АлАТ знижує ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми при ХГС [6]. У 15 (31,3 %) хворих на ХГС, незважаючи

на поліпшення загального стану, ні біохімічної, ні вірусологічної ремісії не спостерігалось.

Продовжуючи початі раніше дослідження [7, 8], що вказують на вірогідно низький вміст у сироватці крові хворих на ХГС ІЛ-2, ІЛ-6 і високий ІЛ-4 і TGF-1 β , був вивчений вміст даних цитокінів та ІЛ-12 у сироватці крові хворих на ХГС, які одержали протягом 6 міс. лаферонотерапію. На фоні лікування у всіх пацієнтів спостерігалось зрушення балансу цитокінів у бік посилення клітинної імунної відповіді і уповільнення процесів фіброзування печінки. Аналіз імунологічних показників у спостережуваних осіб показав, що на фоні лікування лафероном при повній первинній і біохімічній ремісії було достовірне підвищення вмісту ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 при достовірному зниженні ІЛ-4 і TGF-1 β , тоді як у хворих, що не відповіли на лікування нормалізацією АлАТ і зникненням із крові HCV- RNA, зареєстроване лише достовірне підвищення вмісту ІЛ-6 і зниження ІЛ-4 при тенденції до підвищення кількості ІЛ-2, ІЛ-12 і зниження TGF-1 β порівняно з показниками до лікування (табл. 1).

При порівняльному аналізі вмісту досліджуваних цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС виявлено, що в осіб І групи вміст секретованого макрофагами ІЛ-12 збільшився на 125,5 %, у хворих з біохімічною ремісією – на 58,5 %, тоді як у представників ІІІ групи – лише на 16,1% стосовно даного показника до лікування. До того ж, у пацієнтів з повною первинною ремісією на момент завершення ІФН-терапії вміст ІЛ-12 у сироватці крові вірогідно не відрізнявся від такого у практично здорових осіб контрольної групи (187,64 $\pm$ 7,15 проти 195,41 $\pm$ 11,77 пкг/мл, P>0,05).

Таблиця 1

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС при різних результатах монотерапії лафероном (М $\pm$ m)

Показник	Хворі на ХГС до лікування (n=48)	Хворі на ХГС після ІФН-терапії (n=47)		
		I група (n=15)	II група (n=17)	III група (n=15)
ІЛ-12, пкг/мл	83,20 $\pm$ 4,56	187,64 $\pm$ 7,15*	131,85 $\pm$ 6,69* **	96,57 $\pm$ 7,49** #
ІЛ-2, МО/мл	89,61 $\pm$ 4,51	166,01 $\pm$ 9,23*	129,55 $\pm$ 8,73* **	101,29 $\pm$ 9,13** #
ІЛ-4, пкг/мл	152,74 $\pm$ 6,41	52,70 $\pm$ 8,78*	61,85 $\pm$ 7,67*	98,78 $\pm$ 8,41* ** #
ІЛ-6, пкг/мл	1,91 $\pm$ 0,09	3,38 $\pm$ 0,18*	3,01 $\pm$ 0,15*	2,69 $\pm$ 0,17* **
TGF-1 β , пкг/мл	3261,37 $\pm$ 93,83	2128,51 $\pm$ 114,13*	2326,57 $\pm$ 101,14*	3024,31 $\pm$ 121,58** #

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками хворих до лікування; ** – з показниками хворих І групи; # – з показниками хворих ІІ групи (P<0,05).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Збільшення на фоні лаферонотерапії вмісту ІЛ-12 у сироватці крові хворих на ХГС свідчить про активацію клітинної ланки імунної відповіді. Одним з найважливіших ефектів ІЛ-12 є здатність направляти диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у бік Тх 1 типу, підсилювати адгезивність і цитотоксичну активність CD16⁺ лімфоцитів та їх проліферацію [1]. Можна вважати, що достовірне підвищення ІЛ-12, секретованого макрофагами, у сироватці крові хворих на ХГС побічно свідчить про посилення функціональної активності макрофагів і можливе поліпшення презентації цими клітинами антигенів вірусу CD4⁺ клітинам. Цей показник, на наш погляд, може бути використаний як об'єктивний імунологічний критерій ефективності ІФН-терапії у хворих на ХГС.

Наявність активації імунної відповіді за клітинним типом під дією лаферону у хворих на ХГС підтверджує і достовірне збільшення вмісту ІЛ-2 в разі повної первинної та біохімічної ремісії, при достовірному зниженні вмісту ІЛ-4 у хворих даних груп порівняно з показниками до лікування (табл. 1).

Відповідно до сучасних досліджень відомо, що нормальна функція імунної системи будується на балансі вмісту Тх 1 типу, які продукують насамперед ІЛ-2, і Тх 2 типу, які секретують ІЛ-4, заснованому на рівномірній продукції даними клітинами регуляторних цитокінів [9]. Порушення динамічної рівноваги Тх 1 і Тх 2 клітин приводить до пригнічення адекватної імунної відповіді і відповідно не до елімінації інфікованих вірусом клітин, а до тривалого персистування вірусу в організмі і розвитку імунопатологічного захворювання [10]. ІЛ-2 – це пара- і автокринний регулятор процесів проліферації та диференціювання, насамперед, Т-лімфоцитів. Даний цитокін, до того ж, підвищує функціональну активність нормальних кілерів, макрофагів, які, у свою чергу, не тільки розпізнають і переробляють антиген, але й активують HLA DR антигени та здійснюють функції презентації антигену [11, 12]. ІЛ-4 відповідає за диференціювання Тх 0 в Тх 2 типу й опосередковану Тх 2 типу гуморальну відповідь [1].

Підвищення вмісту ІЛ-2 у хворих на ХГС з доведеною повною відповіддю на 6-місячний курс лаферонотерапії на 85,3 %, у хворих із біохімічною ремісією – на 44,6 % і зниження вмісту ІЛ-4 відповідно на 65,5 % у перших і на 59,5 % у других порівняно з аналогічними показниками до лікування свідчать про тенденцію до нормалізації Тх 1/Тх 2 цитокінового балансу за рахунок клітин-

ної імунної відповіді, яка є основною в елімінації вірусу при гепатиті С. ІФН-терапія, хоча і зменшує ступінь дисбалансу у бік Тх 2 типу у респондентів, але повністю не відновлює активність Тх 1 типу. Вміст ІЛ-2 у сироватці крові залишається вірогідно низьким: у хворих І групи $166,01 \pm 9,23$, у хворих ІІ групи $129,55 \pm 8,73$ МО/мл порівняно з таким в осіб контрольної групи ($212,62 \pm 10,37$ МО/мл), а вміст ІЛ-4 вірогідно високим у хворих І групи – $52,70 \pm 8,78$, у пацієнтів ІІ групи – $61,85 \pm 7,67$ проти ($9,81 \pm 0,99$) пкг/мл в осіб контрольної групи.

На жаль, досягти елімінації вірусу можливо далеко не у всіх хворих. Більш реальне завдання – загальмувати прогресування захворювання і зменшити ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Відомо, що формування фіброзу є результатом порушення балансу між процесами синтезу і розпаду позаклітинного матриксу з перевагою процесів утворення позаклітинних матричних комплексів. Клітинами-продуцентами всіх компонентів матриксу печінки є зірчасті клітини, які синтезують TGF-1 β . Фіброгенний потенціал зірчастих клітин регулюють ІФН- γ , ІЛ-6, простагландини, під дією яких фіброгенез урівноважується процесами фібролізу за рахунок активації металопротеїназ [1, 9].

Достовірне зниження на фоні лаферонотерапії у хворих на ХГС з повною первинною ремісією вмісту TGF-1 β на 34,7 %, а у пацієнтів з біохімічною ремісією на 28,7 % при достовірному підвищенні вмісту в сироватці крові ІЛ-6 у хворих І, ІІ і ІІІ груп відповідно на 76,9, 57,6, 40,8 % порівняно з показниками до лікування свідчить, імовірно, про уповільнення процесів фіброгенезу при активації процесів фібролізу. До того ж, після закінчення курсу ІФН-терапії вміст ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ХГС з доведеною відповіддю достовірно не відрізнявся від такого у практично здорових осіб контрольної групи – $3,38 \pm 0,18$ проти ($3,37 \pm 0,23$) пкг/мл. Важливий антифібротичний ефект ІФН не залежить навіть від біохімічної ремісії [13]. Частота розвитку цирозу печінки після ІФН значно зменшується [14].

Висновки

1. У хворих на ХГС з повною первинною та біохімічною ремісією через 6 міс. ІФН-терапії виявлене достовірне підвищення вмісту ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 при достовірному зниженні вмісту ІЛ-4 і TGF-1 β порівняно з показниками до лікування.

2. У хворих на ХГС, що не відповіли на лікування вірусологічною і біохімічною ремісією, на

фоні лаферонотерапії зареєстроване достовірне підвищення лише вмісту ІЛ-6, зниження ІЛ-4 при тенденції до підвищення вмісту ІЛ-2, ІЛ-12 і зниження TGF-1 β .

3. Показники цитокинового статусу, насамперед ІЛ-12 і ІЛ-6, можуть бути використані як об'єктивні імунологічні критерії ефективності лаферонотерапії у хворих на ХГС.

Література

1. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клин. лабор. диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21-32.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.
3. Koziel M.J. Cytokines in Viral Hepatitis // Sem. Liver Disease. Thieme Medical Publishers. – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
5. Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27-28 февраля 2002 года) // Росс. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2003. – № 2. – С. 4-12.
6. Hayashi K, Kumada T, Nakano S. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C after interferon therapy // Hepatogastroenterology. – 2002. – V. 49, N 44. – P. 508-512.
7. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М. Вміст у сироватці крові цитокинів Тх1 та Тх2 типів у хворих на хронічний гепатит С залежно від реплікативної активності вірусу // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 4. – С. 11-13.
8. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., Туманський В.О. Вміст трансформуючого фактора росту 1 β і інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію // Там само. – 2003. – № 3. – С. 6-9.
9. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М., 1999. – 604 с.
10. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 5-14.
11. Mosmann R.T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunology Today. – 1996. – V. 17. – P. 138-146.
12. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: «Eppur si muove!» // Eur. Cyt. Netw. – 1994. – V. 5. – P. 7-12.
13. Camma C., Giunta M., Linea C., Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation by meta-analysis // J. Hepatol. – 1997. – V. 26. – P. 1187-1199.
14. Loch T., Kozłowska J., Cianciara J. Procollagen – III peptide in chronic hepatitis type B and C treated with interferon alpha. Follow up study // Ibid. – 1997. – V. 26 (Suppl. 1). – P. 218-225.

CYT_RKINE STATUS IN PATIENTS WITH CHR_RNIC HEPATITIS C AT DIFFERENT RESULTS OF INTERFER_RN-THERAPY

O.V. Ryabokon

SUMMARY. As a result of the carried out researches among the patients with chronic hepatitis C, who received 6-month course of therapy with laferon, the change of cytokine balance aside amplifications of the cellular immune response and delay of the liver fibrosing processes is revealed. At patients with full primary and biochemical remission the authentic increase of IL-12, IL-2, IL-6 contents is revealed at decrease of IL-4 and TGF-1 β in comparison with similar parameters before treatment.

Р.М. Міцода

СТАННОВОНАРОДЖЕНИХ, МАТЕРІЯКИХ ПЕРЕНЕСЛИ ГЕПАТИТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Проаналізовано ранній неонатальний період (РНП) 50 новонароджених, матері яких перенесли гепатит А (ГА), та 100 новонароджених від жінок без обтяженого соматичного анамнезу з використанням клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. РНП у новонароджених, матері яких перехворіли на ГА під час вагітності, супроводжується 4-разовим збільшенням асфіксії I ступеня та переломів ключиць, 10-разовим зростанням гострих ішемічних уражень центральної нервової системи, достовірним збільшенням числа гіпорексій. У 12 % випадків ці діти є недоношеними.

Незважаючи на намагання людства взяти під контроль основні інфекції, ГА залишається значною причиною інфекційної захворюваності та смертності [1-4]. В європейських країнах кількість випадків цього виду гепатиту досягає 250 на 100 000 населення на рік [5].

Не рідкими є епідемічні спалахи, які стаються в основному через водний шлях розповсюдження збудника [6], що влітку 2003 р. було наглядно продемонстровано у м. Суходольськ на Луганщині. Перинатальний шлях інфікування поки не встановлений [7], хоча вже є повідомлення індійських медиків [8] про 2 випадки вертикальної передачі ГА.

Дані про вплив ГА під час вагітності на перебіг пологів і стан новонародженого не однозначні. Частина дослідників вказує на відсутність впливу [4, 9], інші свідчать про те, що поєднання вагітності та ГА призводить до підвищення ризику перинатальних втрат, складнішого перебігу пологів і післяпологового періоду [10]. Спалахи ГА підтверджують актуальність і необхідність глибокого вивчення цієї проблеми.

Мета дослідження – простежити перебіг РНП у новонароджених, матері яких перенесли ГА під час вагітності, для прогнозування перинатальних ускладнень і запобігання їм.

Матеріали і методи

Проаналізовано перебіг РНП 50 новонароджених, матері яких перенесли ГА під час вагітності та народжували на базі пологового будинку № 4 м. Київ, а також РНП 100 немовлят від жінок, що народжували у фізіологічному відділенні пологового будинку м. Ужгород. На кожен випадок заповнювалася розроблена карта дослідження. Первинною документацією для набору матеріалу були індивідуальні карти вагітних, історії пологів та історії розвитку новонароджених.

За час дослідження частота передчасних пологів у Києві коливалася від 4,9 до 6,2 %, при 1,9-2,9 % у фізіологічному відділенні пологового будинку Ужгорода. Цікаво, що кількість пологів, завершених оперативним абдомінальним шляхом, була більшою у жінок з фізіологічного відділення – 12-18 % при 8,4-11,5 % у жінок з обсерваційного відділення. Перинатальна смертність була меншою у роділь в Ужгороді – 7,4-9,0 %, при 10,6-14,6 % у Києві. Роділлі були розподілені на 2 групи: I – контрольну (КГ) склали новонароджені, що з'явилися на світ у фізіологічному відділенні; II – порівняння (ГП) – новонароджені, матері яких перенесли ГА під час вагітності.

Групи матері є однорідними за віковим, соціальним станом (жінки заміжні), певною мірою за спеціальністю (домогосподині або працюють за фахом, що не пов'язаний з фізичними навантаженнями та контактом з тератогенними речовинами), проживають у межах одного часового поясу та умовах помірно-континентального клімату.

У процесі роботи використовували наступні методи дослідження – клінічний, лабораторний, ультразвукове дослідження плода, нейросонографію та, при потребі сканування органів гепатобіліарної системи, плаценти досліджені гістологічно. У новонароджених від жінок, що перенесли ГА, особлива увага зверталася на рівні білірубіну, АлАТ, АсАТ, загального білка та показників коагулограми. Діагноз ГА під час вагітності верифікований інфекціоністом.

Статистична обробка результатів клінічного спостереження проведена за допомогою пакетів програм STATISTICA 5.0 та Excel 5.0.

Результати досліджень та їх обговорення

Узяті до уваги найбільш фертильно активні категорії жінок. Саме тому категорія ВООЗ 15-49 років

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

видозмінена та розбита на вікові інтервали, причому жінки молодші 17 та старші 35 років у дослідження не включалися. У всіх підгрупах досягнутий рівень значимості $P > 0,05$, що засвідчують числові дані: до 20 років – 21 % у КГ та 18 % у ГП ($t=0,45$); від 21 до 25 років – 46 і 40 % ($t=0,71$); 26-30 років – 17 і 24 % ($t=0,99$); 31-35 років – 16 та 18 % ($t=0,29$). У 36 % випадків жінки перенесли ГА легкого та в 64 % – середнього ступеня тяжкості.

Оцінка стану новонародженого не була б повною без відображення певних характеристик родового процесу, що безпосередньо впливають на їх стан. Результати засвідчують статистично достовірне переважання кількості навколоплідних вод без ознак патологічних змін у КГ – 90 при 70 % у ГП ($P < 0,01$). Маловоддям супроводжувалися тільки 1 пологи у КГ. Багатоводдя частіше реєструвалося у жінок ГП – 4 при 3 % у КГ ($P > 0,05$). У 4 рази частіше (24 %) пологи у ГП супроводжувалися зеленим забарвленням навколоплідних вод і тільки у 6 % жінок з КГ ($P < 0,05$). Забруднення вод меконієм також частіше траплялося у представниць Києва – 6 при 4 % у КГ ($P > 0,05$).

Стосовно розподілу новонароджених за статтю, то в КГ 54 % дітей були чоловічої та 46 % жіночої статі, а у ГП співвідношення склало 36 до 64 %

($P < 0,05$). Середні оцінки за шкалою Апгар на 1 хв життя статистично достовірно більші у новонароджених КГ – $7,57 \pm 0,84$ при $7,08 \pm 0,97$ у ГП ($P < 0,01$), а вже на 5 хв ці показники дорівнювали $8,56 \pm 0,67$ та $7,48 \pm 0,67$ відповідно ($P < 0,001$). Стан новонароджених відображений у таблиці 1.

При аналізі кількості асфіксій I ступеня виявлене більш ніж 4-разове їх переважання у новонароджених від матерів, які перехворіли на ГА (22 %), над КГ (5 %) ($P < 0,01$). Якщо асфіксії III ступеня у ГП не було, то виявлене 3-разове переважання числа асфіксій II ступеня (2 %) у КГ над ГП – 6 % ($P > 0,05$). Кефалогематоми ускладнили тільки РНП дітей з Ужгорода (3 %), а переломів ключиць у 4 рази було більше у новонароджених з Києва – 4 при 1 % в КГ ($P > 0,05$). У свою чергу, у КГ виявлена тенденція до зростання кількості родових пухлин – 17 проти 10 % у представників ГП ($P > 0,05$).

У 10 разів частіше стан новонароджених з ГП ускладнювався гострими ішемічними ураженнями центральної нервової системи – 10 % у ГП проти 1 % у представників фізіологічного відділення ($P < 0,05$). Випадки гіпорексфлексій достовірно частіше виявлялися у новонароджених зі столиці України (46 %), ніж у дітей, народжених в Ужгороді (16 %) ($P < 0,001$). Періоральний ціаноз діагносто-

Таблиця 1

Стан дітей під час перебування у стаціонарі

Ускладнення	КГ		ГП	
	n	%	n	%
Асфіксія I ступеня	5	5	11	22
Асфіксія II ступеня	2	2	3	6
Асфіксія III ступеня	1	1	-	-
Кефалогематома	3	3	-	-
Перелом ключиці	1	1	2	4
Родова пухлина	17	17	5	10
Синдром дихальних розладів	6	6	5	10
Гостре ішемічне ураження ЦНС	1	1	5	10
Гіпорексфлексія	16	16	23	46
Періоральний ціаноз	6	6	6	12
Тотальний ціаноз	3	3	2	4
Парез Ерба	1	1	-	-
Внутрішньоутробна гіпотрофія	10	10	2	4
Недоношеність	-	-	6	12
Незрілість	1	1	-	-
Затримка внутрішньоутробного розвитку	2	2	-	-
Гемолітична жовтяниця	2	2	2	4
Кон'югаційна жовтяниця	9	9	-	-
Внутрішньоутробна двобічна пневмонія	2	2	1	2
Переведений у відділення патології новонароджених	1	1	4	8
Період адаптації без ускладнень	41	41	14	28

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ваний у 6 % представників КГ та у 12 % з ГП ($P>0,05$). Стосовно тотального ціанозу, то тут також виявлена майже однакова частота – 3 % у КГ при 4 % у ГП ($P>0,05$). На парез Ерба страждав 1 новонароджений з фізіологічного відділення.

Внутрішньоутробна гіпотрофія встановлена у 10 % новонароджених КГ та у 4 % з ГП ($P>0,05$). Зате недоношеними у 12 % були діти з ГП. Кон'югаційна жовтяниця 9 разів супроводжувала РНП у представників КГ і жодного з ГП. Випадків гемолітичної жовтяниці новонароджених було більше у дітей з обсерваційного відділення – 4 проти 2 % ($P>0,05$). Частота внутрішньоутробних двобічних пневмоній була однаковою в обох групах – по 2 %. У 8 разів частіше новонароджені кияни переводилися у відділення патології новонароджених – 8 при 1 % у КГ ($P>0,05$).

У цілому 41 % РНП у представників КГ перебігав без ускладнень при 28 % у дітей, народжених в обсерваційному відділенні ($P>0,05$).

Зрозуміло, що кількість обстежених не є достатньою для остаточного визначення впливу ГА під час вагітності на РНП, але все ж може вказати на тенденційно небезпечні ускладнення.

Висновок

РНП у новонароджених, матері яких перехворіли на ГА під час вагітності, супроводжується 4-разовим збільшенням асфіксій I ступеня та переломів ключиць, 10-разовим зростанням гострих ішемічних уражень центральної нервової системи, достовірним збільшенням числа гіпореклексій. У 12 % ці діти є недоношеними.

Література

1. Гуртовой Б.Л., Малышев Н.А., Мартынов К.А. и др. Вирусный гепатит А, осложнившийся тяжелым гестозом // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – № 1. – С. 42-43.
2. Bryan J.P., Reyes L., Hakre S. et al. Epidemiology of acute hepatitis in the Stann Creek District of Belize, Central America // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2001. – V. 65, N 4. – P. 318-342.

3. De Silvestri A., Avanzini M.A., Terulla V. et al. Decline of maternal hepatitis A virus antibody levels in infants // *Acta Paediatr.* – 2002. – V. 91, N 8. – P. 882-886.

4. Jaiswal S.P., Jain A.K., Naik G. et al. Viral hepatitis during pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2001. – V. 72, N 2. – P. 103-111.

5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 424 с.

6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада, 2003. – 816 с.

7. Duff P. Hepatitis in pregnancy // *Semin. Perinatol.* – 1998. – V. 22, N 4. – P. 277-283.

8. Renge R.L., Dani V.S., Chitambar S.D., Arankalle V.A. Vertical transmission of hepatitis A // *Indian. J. Pediatr.* – 2002. – V. 69, N 6. – P. 535-541.

9. Gable S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. Normal and Problem Pregnancies. – Churchill Livingstone, 2002. – 1429 p.

10. Michielsen P.P., Van Damme P. Viral hepatitis and pregnancy // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 1999. – V. 62, N 1. – P. 21-29.

11. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. – К.: Вища школа, 2003. – 350 с.

EARLY NEONATAL PERIOD OF NEWBORNS FROM WOMEN WHO SUFFERED FROM HEPATITIS DURING PREGNANCY

R.M. Mitsoda

SUMMARY. *It has been analysed early neonatal period (ENP) of 50 newborns, whose mothers had hepatitis A (HA), and 100 ENP of newborns from women without the burdened somatic anamnesis with the use of clinical, laboratory and instrumental research methods. ENP at newborns, the mothers of which had HA during the pregnancy, is accompanied by the 4-fold increase of asphyxias of the I degree and clavicle fractures, 10-fold growth of acute ischemic defects of the central nervous system, reliable increase of hyporeflexy number. In 12 % cases these children are premature.*

М.Т. Ковальчук

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З HBV-І HCV-ІНФЕКЦІЯМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 133 хворих на atopічний дерматит (АД), у половини з яких виявлено HBV-інфекцію. Клінічні ознаки патології печінки спостерігались зрідка. У випадку АД з вірусним гепатитом (ВГ) відмічено істотне погіршення більшості показників, які характеризують функціональний стан печінки, порівняно з хворими на АД без ВГ. Суттєво зросли вміст загального і непрямого білірубину, активність АлАТ і АсАТ.

Про наявність великої кількості резервуарів позапечінкової реплікації HBV і HCV засвідчує виявлена реплікативна форма HBV ДНК і HCV РНК у клітинах різних органів, у тому числі у базальних кератиноцитах шкіри [1-7].

Ураження гепатобіліарної системи (запалення та дискінезію жовчних шляхів) дослідники виявляли майже у всіх хворих на АД, а у 94 % пацієнтів діагностували порушення накопичувально-видільної функції гепатоцитів, пригнічення синтетичних процесів у печінці, гідроксилування холестерину [8, 9]. Проте немає інформації про функціональний стан печінки у хворих на АД із супровідною HBV- і HCV-інфекцією.

Можна припустити, що дані літератури про системні ураження, спричинені HBV, можуть стосуватись і патогенетичних моментів АД чи впливу на генетичні механізми його розвитку. Наведені відомості засвідчують потребу вивчення можливих форм взаємодії HBV з різними ланками патогенезу АД.

Метою роботи було дослідити функціональний стан печінки у хворих на АД з HBV- і HCV-інфекціями та виявити відмінності показників функціонального стану печінки.

Матеріали і методи

Спостерігали за 133 хворими на АД у стадії виражених змін, у періоді загострення. Їх вік коливався від 3 до 18 років. Дівчат було 50 (37,6 %), хлопців – 83 (62,4 %). Усі пацієнти скаржились на сверблячку різної інтенсивності, сухість і блідість шкіри, наявність характерних висипань у типових для АД

місцях. Аналізуючи результати опитування, відмітили, що по материнській лінії була частіше, ніж по батьківській, генетично зумовлена схильність до алергічних захворювань: АД по материнській лінії спостерігався у 17 осіб, по батьківській – у 5, з боку обох батьків – у 3, у рідних братів і сестер – у 7.

Вірусні гепатити перенесли в минулому 4 хворих. Слабкість, особливо в кінці робочого дня, швидку втомлюваність, зниження толерантності до фізичних навантажень відмічали 59 хворих, скарги на періодичну незначну тяжкість у правому підребер'ї – 10.

Субіктеричність склер мали 3 пацієнти. У 5 осіб край печінки визначався на 1,5-2 см нижче реберної дуги, неболючий при пальпації.

Усім пацієнтам здійснили пошук в сироватці крові HBsAg і анти-HCV IgM за допомогою імуноферментного методу, а в разі їх наявності досліджували сироватку хворих на HBeAg і HBeAb, використовуючи тест-системи 3-го покоління фірми *Sanofi-Pasteur*; HBV DNA і HCV RNA методом ланцюгової полімеразної реакції. За допомогою біохімічних методів визначали в сироватці крові вміст загального, прямого і непрямого білірубину, активність АлАТ, АсАТ, тимолову пробу.

Методом імуноферментного аналізу HBsAg виявили в 45 (33,8 %) хворих на АД, анти-HCV IgM – у 8 (6,0 %) пацієнтів, HBsAg і анти-HCV IgM одночасно – у 15 (11,3 %) осіб. Вірусів гепатитів не виявили у 65 пацієнтів (48,9 %).

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження функціонального стану печінки у хворих на АД із супровідними HBV- і HCV-інфекціями показало (табл. 1), що наявність їх сприяє суттєвому збільшенню концентрації загального білірубину в сироватці крові.

Так, у хворих на АД з HBV-інфекцією рівень загального білірубину в сироватці крові збільшився в 1,6 разу ($P < 0,01$), у хворих з HCV-інфекцією – в 1,4 разу ($P < 0,001$), при поєднанні цих інфекцій – в 1,7 разу ($P < 0,001$).

Відмічалась тенденція до збільшення концентрації прямого білірубину в сироватці крові у хво-

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки у хворих на АД з HBV- і HCV-інфекціями

Показник	Тільки АД (n=65)	АД і HCV-інфекція (n=8)	АД і HBV-інфекція (n=45)	АД і HCV- й HBV-інфекції (n=15)
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	12,89±0,20	20,06±2,29**	18,66±0,51***	21,30±1,00***
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	3,02±0,10	3,38±0,17	3,07±0,11	3,43±0,13*
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	9,87±0,19	16,68±2,19**	15,59±0,49***	17,87±0,99***
Тимолова проба, ум. од.	1,36±0,08	2,16±0,47	1,98±0,15***	2,01±0,26*
АлАТ, ммоль·л ⁻¹ ·год ⁻¹	0,53±0,02	0,73±0,04***	0,79±0,03***	0,92±0,03***
АсАТ, ммоль·л ⁻¹ ·год ⁻¹	0,48±0,02	0,65±0,07***	0,71±0,03***	0,87±0,05***

Примітка: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001 порівняно з хворими на АД без ВГ

рих на АД з HCV-інфекцією (на 12,3 %, P>0,05) та статистично достовірне збільшення цього показника у хворих з поєднанням HCV- і HBV-інфекцій (на 13,8 %, P<0,05). Вміст непрямого білірубину в усіх групах хворих на АД з вірусною інфекцією статистично достовірно був вищим, ніж у хворих без ВГ. У пацієнтів з HCV-інфекцією його величина на 68,8 % перевищувала аналогічну групу порівняння (P<0,01), у хворих з HBV-інфекцією – на 57,5 % (P<0,001), у хворих з одночасно HCV- і HBV-інфекціями – на 80,9 % (P<0,001).

Подібним чином у групах хворих на АД з ВГ відмічався статистично достовірно вищий рівень активності амінотрансфераз у сироватці крові. Так, активність АлАТ у хворих на АД з HCV-інфекцією була вищою, ніж у групі з АД без ВГ, на 38,6 % (P<0,001), у хворих з HBV-інфекцією – на 48,8 % (P<0,001), у хворих з одночасно HCV- і HBV-інфекціями – на 73,3 % (P<0,001). У свою чергу, активність АсАТ у хворих на АД з HCV-інфекцією була вищою на 36,3 % (P<0,001), у хворих з HBV-інфекцією – на 48,8 % (P<0,001), у хворих з одночасно HCV- і HBV-інфекціями – на 80,6 % (P<0,001).

Показник тимолової проби виявив тенденцію до зростання у хворих на АД з HCV-інфекцією порівняно з хворими на АД без ВГ (на 59,5 %, P>0,05). У хворих на АД з HBV-інфекцією і поєднанням обох інфекцій цей показник збільшувався відповідно на 46,3 % (P<0,001) і на 48,4 % (P<0,05).

Порівнюючи досліджувані показники серед груп хворих на АД з ВГ, встановлено, що рівень загального і прямого білірубину сироватки крові не відрізнявся серед пацієнтів з HCV- і HBV-інфекціями (P_{1,2}>0,05). Проте при поєднанні цих інфекцій рівень досліджуваних показників ставав істотно вищим, ніж у групі хворих з HBV-інфекцією (відповідно на 14,1 і 14,0 %; P_{2,3}<0,05).

За величинами концентрації непрямого білірубину сироватки крові і тимолової проби статистично достовірних відмінностей між групами порівняння не спостерігалось. Проте відмічалася тенденція до збільшення концентрації непрямого білірубину сироватки крові у хворих з поєднанням HCV- і HBV-інфекцій порівняно з пацієнтами, в яких ці інфекції спостерігались окремо (P>0,05).

Активність амінотрансфераз суттєво не відрізнялася у групах хворих із HCV- і HBV-інфекціями. Відмічалася тільки тенденція до збільшення величин АлАТ і АсАТ у групі хворих з HBV-інфекцією відповідно на 7,4 і 9,2 % (P>0,05). Проте у пацієнтів, в яких ці інфекції виявлялися одночасно, активність амінотрансфераз була істотно більшою. Так, активність АлАТ у цій групі переважала таку в пацієнтів з HCV-інфекцією на 25,1 % (P_{1,3}<0,01), хворих з HBV-інфекцією – на 16,5 % (P_{2,3}<0,01), активність АсАТ – відповідно на 32,6 і 21,4 % (P_{1,3}<0,05, P_{2,3}<0,05).

Висновки

1. У хворих на АД з HBV- і HCV-інфекціями істотно погіршуються показники, які характеризують функціональний стан печінки, порівняно з хворими на АД без ВГ: суттєво зростають вміст загального і непрямого білірубину, активність АлАТ і АсАТ.
2. Найбільші відхилення досліджуваних показників встановлено у хворих на АД з поєднанням HCV- і HBV-інфекцій.

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практик. рук.: Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 432 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Апросина З.Г., Крель П.Е. Вирус гепатита В в патологии человека (часть II): репликация вне печени; вирус гепатита дельта: внепеченочные поражения и их патогенез; канцерогенез; связь с заболеваемостью СПИД; лечение; профилактика // Клиническая медицина. – 1989. – № 9. – С. 18-25.

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

5. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.

6. Саилов М.Д. Серологическая диагностика гепатита В и D у больных в многопрофильном соматическом стационаре // Журн. микробиол. – 1995. – № 6. – С. 38-39.

7. Серов В.В., Апросина З.Г. Клиническая патология, обусловленная вирусом гепатита В // Архив патологии. – 1992. – № 4. – С. 19-24.

8. Калюжная Л.Д., Гайдученко Л.В., Горбасенко Н.В. и др. Состояние гепатобилиарной системы у больных atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 9. – С. 44-48.

9. Калюжная Л.Д. Клинико-иммунологические обоснования неспецифической иммунокоррекции atopического дерматита: Дисс. ... доктора мед. наук. – Киев, 1989. – 398 с.

FUNCTIONAL STATUS OF LIVER IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WITH HBV- AND HCV-INFECTIONS

М.Т. Ковалчук

SUMMARY. 133 patients with atopical dermatitis (AD) have been examined. HCV-infection was revealed in half of them. Clinical signs of liver pathology were observed rarely. In case of AD with virus hepatitis (VH) is marked essential worsening of the most parameters which characterize the functional status of liver as compared with patients with AD without VH. Content of total and indirect bilirubin as well as ALAT and AsAT activity significantly increase.

© Святенко Т.В., 2005
УДК 616.516:616.36-002-022.6-06

Т.В. Святенко

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ ЯК ТРИГЕРНИЙ ФАКТОР РОЗВИТКУ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЮ

Дніпропетровська державна медична академія

Проведені дослідження свідчать про достатньо високу частоту виявлення маркерів вірусних гепатитів (ВГ) у хворих на червоний плоский лишай (ЧПЛ). Здатність HBV і HCV до позапечінкової реплікації, безсимптомність перебігу, висока захворюваність на ВГ дають підставу вивчати гепатотропні віруси як етіопатогенетичний фактор при шкірній патології, в тому числі при ЧПЛ. При виявленні гепатотропних вірусів доцільно разом з лікарями-інфекціоністами визначати тактику ведення і терапії хворих на ЧПЛ, асоційований з HBV- і HCV-інфекцією.

У різних країнах світу істотне місце серед причин непрацездатності та смертності займають захворювання печінки. Вірусні гепатити й інфекційні захворювання, пов'язані з гепатотропними вірусами, відносять до числа найбільш розповсюджен

них захворювань людини. Різноманітність і тяжкість клінічних проявів, варіабельність перебігу та пов'язані з цим складності ранньої діагностики, а також серйозний прогноз при вірусних ураженнях печінки дають підстави віднести цю патологію до числа актуальних соціально-економічних і міждисциплінарних медичних проблем [1, 2].

Важливе значення у виникненні хронічних уражень печінки надається вірусам гепатиту В (HBV) та С (HCV). Обидві інфекції нерідко перебігають безсимптомно. Клінічні прояви хронічних ВГ у типових випадках не яскраві, малоспецифічні, поліморфні, що є причиною випадкової, як правило, пізньої діагностики хвороби, коли зміни в печінці набувають незворотного характеру (цироз печінки, первинна гепатоцелюлярна карцинома) [1]. Як відомо, ВГ В і С відносять до інфекцій, які передаються статевим шляхом. На-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

приклад, у Росії, за результатами серологічного дослідження хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом, встановлена висока частота виявлення маркерів ВГ у хворих на сифіліс, що підтверджує існування гетеросексуального шляху передачі гепатитів В і С. Поодинокими дослідженнями виявлені особливості клінічного перебігу сифілітичної інфекції при поєднанні з хронічними гепатитами. Встановлено, що сифілітична інфекція перебігає тяжче у пацієнтів, які хворіють на гепатит В, причому у найтяжчій формі у хворих з активними проявами гепатиту [2].

Здатність HBV і HCV до позапечінкової реплікації, безсимптомність перебігу, висока захворюваність ВГ дають підставу вивчати гепатотропні віруси як етіопатогенетичний фактор при шкірній патології, у тому числі при ЧПЛ. Ми знайшли у літературі чимало повідомлень про поєднання ЧПЛ із захворюваннями печінки, а саме з хронічним і гострим ВГ, цирозами [3-6], виникнення висипів ЧПЛ після проведення вакцинації проти гепатиту В [4], а також про виникнення уражень ЧПЛ у хворих на гепатит С на тлі лікування інтерферонами [6]. A. Virgili et al. (1992), дискутуючи про поєднання або вплив хронічного гепатиту на маніфестацію ЧПЛ, описують випадок гепатоцелюлярної карциноми в 1 з 577 хворих на ЧПЛ. M.C. Divano et al. (1992) виявили антитіла до мікросом печінкових клітин першого типу у крові хворих на ЧПЛ. R.A. Graham-Brown (1991), S. Powell та співавт. (1991) представили науковцям великий огляд літератури щодо згаданого питання під назвою «Червоний плоский лишай та печінка» і «Червоний плоский лишай та печінкова дисоціація», де йдеться про можливість загального механізму ЧПЛ і біліарного цирозу. A.J. Mc Donagh та співавт. (1990) вважають взагалі ЧПЛ шкірним маркером біліарного цирозу печінки. J.M. Seoame Leston та співавт. описують *lichen oris* як презентацію активації хронічного гепатиту та вважають його обов'язковою ознакою печінкової патології. Група італійських вчених (M.E. Vega та співавт.) у 1991 р., обстеживши 711 хворих на ЧПЛ і 1395 осіб з групи контролю, відзначили, що корелятивний ризик хронічного гепатиту при ЧПЛ дорівнює 4,7 (виразкового коліту – 0,7, вогнищевої алопеції – 2,7).

Недостатність інформації щодо особливостей перебігу ЧПЛ у поєднанні з патологією печінки і на тлі інфікування вірусами гепатиту, складність терапії цих хворих дали підставу для проведення дослідження, метою якого було виявлення наявності маркерів гепатитів В і С у крові хворих на ЧПЛ, ви-

вчення особливостей клінічного перебігу і клініко-біохімічних показників у таких пацієнтів на фоні патології печінки і в поєднанні з гепатитами В і С.

Матеріали і методи

З 1999 по 2004 рр. було обстежено 214 хворих на різноманітні форми ЧПЛ. З них 79 осіб перебували на стаціонарному лікуванні, решта лікувалась амбулаторно. Як в умовах стаціонару, так і амбулаторно всіх спостережуваних комплексно обстежили за допомогою загальноприйнятих клінічних і лабораторних методик, а також УЗД органів черевної порожнини, вивчення біохімічних показників крові та дослідження маркерів гепатитів А, В, С за допомогою імуноферментного аналізу. Вивчали у кожного пацієнта дані анамнезу: стать, вік, давність і чинники, що сприяють, з нашого погляду, розвитку захворювання, включаючи причини загострення та характер їх перебігу. Нами враховувались також супровідні і перенесені захворювання, спадкові чинники, шкідливі звички, спосіб життя та особливості харчування. У порівняльному аспекті у хворих, що мали загострення ЧПЛ, в анамнезі вивчали попереднє лікування, його результати й тривалість ремісії.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед спостережуваних хворих на ЧПЛ було 111 (51,9 %) чоловіків і 103 (48,1 %) жінки. Найбільша кількість хворих була віком від 16 до 26 років – 18,7 %, а також від 26 до 35 та від 46 до 55 років – по 17,3 %.

У 104 (48,5 %) хворих на ЧПЛ в анамнезі були захворювання травного каналу: хронічний гастрит з підвищеною секреторною активністю у 13 (6,1 %), зі зниженою – у 24 (11,2 %), хронічний коліт – у 7 (3,3 %), хронічний панкреатит – у 32 (14,9 %), хронічний гепатохолецистит – у 43 (20,1 %), виразка шлунка – у 22 (10,8 %) та дванадцятипалої кишки – у 36 (16,8 %), стеноз стравоходу – в 1 (0,5 %), гепатит А, В або С – у 29 (13,6 %), з них 11 (5,1 %) були носіями HBs-антигену.

УЗД було проведено 23 пацієнтам, в яких були дані за наявність гепатиту в анамнезі. У 9 з них були виявлені дифузні зміни печінки. В клінічній картині 4 хворих, в яких дифузні зміни печінки поєднувались з гепатомегалією, переважала пігментна та розповсюджена форми ЧПЛ. З боку біохімічних показників відзначались такі зміни у 23 хворих на ЧПЛ з цієї групи: підвищення активності АлАТ у 20, АсАТ у 7, загального білірубину, переважно непрямої фракції у 12, холестерину у 13 хворих.

У 34 від загальної кількості хворих, що мали різні диспепсичні скарги, методом ІФА визначали

маркери гепатитів А, В і С. Паралельно з цим досліджували біохімічні показники сироватки крові (загальний білок, білкові фракції, АлАТ, АсАТ, лужну фосфатазу, білірубін, холестерин), проводили УЗД черевної порожнини. З 34 обстежених віком від 29 до 51 років чоловіків було 16, жінок – 18. Давність захворювання була від 6 тиж. до 18 міс. На шкірі переважав розповсюджений процес з такими клінічними варіантами перебігу ЧПЛ – пігментна, бульозна та дисемінована форми. У хворих були діагностовані астено-вегетативний, абдомінальний, диспепсичний синдроми. При обстеженні виявлено наявність маркерів гепатиту В у 4 осіб, у 3 пацієнтів – маркерів гепатиту С. Із супровідної патології частіше виявляли хронічний холецистит – у 6, панкреатит – у 5 хворих. З перенесених інфекцій переважали ГРВЗ, ангіни, дитячі інфекції. Під час УЗД, проведеної у 14 осіб з цієї групи, у 5 виявлені структурні дифузні зміни печінки. При пальпаторному дослідженні збільшення розмірів печінки на 1-3 см встановлено у 8 осіб. При біохімічному дослідженні встановлено достовірне підвищення активності АсАТ – у 3, АлАТ – у 14, лужної фосфатази – у 5, загального білірубину – у 8, холестерину – у 7 пацієнтів.

Також спостерігали виникнення висипів ЧПЛ через 30-45 днів після проведення вакцинації проти гепатиту В. Опрацювавши ретроспективно історії хвороб 7 хворих з виникненням шкірних захворювань після зазначеної вакцинації, нами було також відмічено посилення на виникнення псоріатичних та екзематозних висипів.

Наведені дані про поєднання ЧПЛ з вірусними та іншими захворюваннями печінки свідчать про те, що різноманітні антигени (наприклад, інфекційні агенти, віруси) та метаболіти, можливо, самостійно викликають ліхеноїдну реакцію шкіри, що може поєднуватись у даній категорії хворих із схильним генетичним фоном, про що повідомлено різними авторами та дослідниками. На наш погляд, перспективним для подальшого вивчення може бути питання взаємозв'язку, взаємозумовленості та взаємозалежності між виникненням хронічних дерматозів, зокрема ЧПЛ, і вірусами гепатитів.

Висновки

1. Дані досліджень свідчать про достатньо високу частоту виявлення маркерів вірусних гепатитів у хворих на ЧПЛ з безсимптомним перебігом хронічних ВГ, що вказує на необхідність дослідження біохімічних показників функціонального

стану печінки, проведення УЗД органів черевної порожнини.

2. При виявленні гепатотропних вірусів доцільно разом з лікарями-інфекціоністами визначати тактику ведення і терапію хворих на ЧПЛ, асоційований з HBV- і HCV-інфекцією з метою вдосконалення комплексного лікування таких пацієнтів.

Література

1. Бондаренко А.М. Зв'язок групових еритроцитарних антигенів системи АВО, Резус і Kell із характером перебігу вірусних гепатитів у осіб, які вживають наркотики // Медичні перспективи. – 2004. – Том IX, № 3. – С. 74-79.
2. Кузнецова Н.П., Плотникова Ю.К., Судакова О.Г. Псориаз и вирусные гепатиты // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Матер. науч.-практ. конф., посвященной 60-летию кафедры дерматовенерологии КрасГМА. – Красноярск, 2003. – С. 163-167.
3. Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1995. – 36 с.
4. Criado P.R., Ramos R.O., Vasconcellos C. et al. Two case reports of cutaneous adverse reactions following hepatitis B vaccine: lichen planus and granuloma annulare // J. EADV. – 2004. – V. 18, N 5. – P. 603-607.
5. Longo M.I., Lazaro P., Carreno V. Presence of hepatitis C virus in healthy skin and sweat from patients with chronic hepatitis C infection // Ibid. – 2003. – V. 17, Suppl. 3. – P. 32.
6. Sousa Pinto J.M., Sacramento M.M., Estanislau Correia T. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis // Ibid. – 2003. – V. 17, N 2. – P. 193-196.

VIRAL HEPATITES AS THE TRIGGER FACTOR IN REVELPMENT OF LICHEN RUBER PLANUS

T.V. Sviatenko

SUMMARY. The conducted researches testify to sufficiently high frequency of revealing the markers of viral hepatitis in patients with lichen ruber planus. Capacity of HBV and HCV to extrahepatic of replication, asymptotical course, high morbidity by virus hepatitis gives the basis to analysis of hepatotropic viruses, as etiopathogenetic factor at dermal pathology, including lichen rubber planus. At revealing of hepatotropic viruses it is expedient together with the doctors-infectionists to determine tactics of management and therapy the patients with lichen ruber planus, associated with HBV- and HCV-infection contamination.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.986.7+616-005.1-08+616.155.2

Б.М. Дикий, В.Ф. Пюрик, О.Я. Пришляк, Т.О. Нікіфорова, І.Г. Грижак ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛЕПТОСПІРОЗУ ТА СТАН СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

Івано-Франківський державний медичний університет,
обласна клінічна інфекційна лікарня

Вивчено особливості клінічного перебігу та стан судинно-тромбоцитарного гемостазу в осіб похилого віку, хворих на лептоспіроз. Встановлені істотні порушення мікрогемодинаміки, збільшення числа тяжких і затяжних форм хвороби, полісиндромність уражень.

Клінічний поліморфізм лептоспірозу, особливо в початковому періоді його розвитку, ускладнює своєчасну діагностику у хворих з поліорганною недостатністю. Методи ранньої діагностики та прогнозування перебігу лептоспірозу значною мірою сприяють запобіганню таких ускладнень, як гостра ниркова, нирково-печінкова недостатність, інфекційно-токсичний шок, синдром дисемінованого внутрішньо-судинного згортання [1, 2]. За останні роки відмічено зростання відсотка осіб старшого віку серед хворих на лептоспіроз. Важливою проблемою для клінічної практики є вивчення особливостей лептоспірозу у таких хворих, розробка раціональних методів лікування, враховуючи знижену реактивність організму і регенераційну здатність клітин й тканин. Окремі повідомлення підкреслюють, що у хворих на лептоспіроз похилого віку розвивається порушення діяльності серцевого м'язу, ритму, прояви серцево-судинної недостатності, розлади мікроциркуляції [3].

Мета роботи – на підставі виявлення і визначення ролі первинної ланки гемостазу та порушення мікроциркуляторних процесів в осіб похилого віку, хворих на лептоспіроз, запропонувати методи діагностики та корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи

Результати роботи ґрунтуються на матеріалах вивчення мікроциркуляторних порушень в осіб похилого віку, хворих на лептоспіроз. Обстежено хворих з жовтяничною формою лептоспірозу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Івано-

Франківській обласній клінічній лікарні в 2000-2004 рр. Клінічний діагноз захворювання встановлювали на основі типових проявів лептоспірозу, клінічних і лабораторних даних, додаткових методів обстеження. Кінцевий діагноз лептоспірозу в стаціонарі був підтверджений позитивною реакцією мікроаглютинації в усіх хворих з наростанням титру антитіл у динаміці захворювання: з *L. icterohaemorrhagiae* – у 27 (75,0 %) хворих, з *L. grippotyphosa* – у 4 (11,2 %), з *L. canicola* – у 2 (5,5 %), з *L. hebdomadis* – у 3 (8,3 %) пацієнтів.

Усіх обстежених було поділено на 2 групи: 16 хворих (чоловіки – 13, жінки – 3) віком понад 60 років склали основну групу та 20 пацієнтів (чоловіки – 14, жінки – 6) старших 45 років склали контрольну групу. При формуванні груп проводили типологічний підбір хворих за виключенням пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи. Виділені групи були зіставні за співвідношенням хворих із середньотяжким і тяжким перебігом лептоспірозу.

Поділ хворих на групи за віком було проведено відповідно до рекомендацій ВООЗ: 45-59 років – особи середнього віку, 60-74 роки – похилого віку.

Вивчали основні суб'єктивні та об'єктивні клінічні прояви лептоспірозу, в динаміці хвороби були проведені загальноклінічні, біохімічні дослідження крові та сечі. Стан мікроциркуляції вивчали методом кон'юнктивальної біомікроскопії за В.С. Волковим (1977), стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу – за показниками резистентності капілярів (метод Кончаловського-Румпеля-Леєде), фактор Віллебранда – за Weiss в модифікації О.А. Цигульової (1968), кількість тромбоцитів – за методом І.І. Даниліна і В.Л. Крижанівського (1967), агрегацію тромбоцитів – за методом Born в модифікації В.П. Балуди (1968), адгезивність тромбоцитів – за Salzman (1967) [4].

Отримані результати опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх обстежених осіб хвороба починалася гостро, без продромальних явищ, з ознобу, болю

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

голови, фебрильної температури тіла, загальної слабкості, м'язових болів.

Нездужання, біль голови, озноб, зниження апетиту, міалгії, підвищення температури тіла, жовтяниця характерні для хворих на лептоспіроз обох груп. Такі симптоми, як болі в суглобах, свербіж шкірних покривів, болі в животі та серці, частіше спостерігалися у хворих похилого віку, відповідно 75,0, 50,0, 68,7, 75,0 %. Одним з характерних проявів лептоспірозу є ураження ренальної системи. Вказані ураження проявлялися позитивним симптомом Пастернацького, наявністю в сечі білка, збільшенням кількості лейкоцитів, еритроцитів, гіалінових і зернистих циліндрів, підвищенням у крові рівня креатиніну та сечовини.

Прояви геморагічного синдрому характерні для обох груп хворих, але така ознака, як ін'єкція судин склер, у пацієнтів основної групи становила 93,7 %, контрольної – 60,0 %, крововиливи в склеру – 75,0 і

35,0 %, геморагічні висипання – 56,2 і 25,0 %, підвищена кровоточивість – 62,5 і 30,0 % відповідно.

Збільшення печінки спостерігали у всіх хворих на лептоспіроз і різниця за віком була несуттєвою. Зменшення розмірів печінки в динаміці хвороби осіб похилого віку тривало довше і при виписуванні зі стаціонару печінка залишалася збільшеною у 35 % хворих основної групи, а в контрольній – лише у 15 % осіб ($P<0,05$).

Біохімічні показники, які свідчать про зміни в гепаторенальній системі, також демонструють залежність від віку хворих. Чим старший вік, тим частіше виявлявся високий рівень білірубину, креатиніну та сечовини в сироватці крові. Триваліша гіпербілірубінемія у старших пацієнтів спостерігалася у 3 рази частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Ідентично змінювались показники креатиніну і сечовини. У пацієнтів похилого віку достовірно частіше спостерігаються гіперхолестеринемія, збільшення ШОЕ.

Таблиця 1

Основні суб'єктивні та об'єктивні клінічні прояви лептоспірозу

Симптом	Група хворих			
	Основна, n=16		Контрольна, n=20	
	абс. число	%	абс. число	%
Нездужання	16	100,0	20	100,0
Біль голови	16	100,0	18	90,0
Озноб	16	100,0	20	100,0
Зниження апетиту	16	100,0	20	100,0
Нудота	14	87,5	11	55,0
Міалгії	16	100,0	20	100,0
Біль у суглобах	12	75,0	3	15,0
Свербіж	8	50,0	2	10,0
Біль у животі	11	68,7	3	15,0
Важкість у правому підребер'ї	14	87,5	7	35,0
Біль у ділянці серця	12	75,0	6	30,0
Підвищення температури тіла	16	100,0	20	100,0
Жовтяниця	16	100,0	20	100,0
Здуття живота	14	87,5	6	30,0
Збільшення печінки	16	100,0	17	85,0
Позитивний симптом Пастернацького	16	100,0	20	100,0
Ін'єкція судин склер	15	93,7	12	60,0
Крововиливи в склеру	12	75,0	7	35,0
Геморагічні висипання	9	56,2	5	25,0
Підвищена кровоточивість	10	62,5	6	30,0
Приглушення серцевих тонів	16	100,0	12	60,0
Аритмія	14	87,5	9	45,0
Артеріальна гіпотонія	11	68,7	5	25,0
Олігурія	10	62,5	9	45,0
Анурія	6	37,5	2	10,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В осіб основної групи переважали тяжкі форми хвороби, кількість яких порівняно з контрольною групою достовірно вища (75 проти 40 %, $P < 0,05$).

З метою виявлення та підтвердження мікроциркуляторних уражень, які в подальшому впливають на перебіг хвороби, вивчали стан мікроциркуляції бульбарної кон'юнктиви, функціональний стан ендотелію, реологічні властивості крові та активність внутрішньосудинного тромбоутворення.

Аналіз показників бульбарної біомікроскопії свідчить (табл. 2), що у хворих основної групи переважав спастико-атонічний тип мікроциркуляції (68,7 %), а у хворих контрольної групи – веноатонічний тип (55,0 %).

У хворих обох груп найчастіше виявляли такі судинні, внутрішньосудинні та периваскулярні зміни: периваскулярний набряк, спад венул і капілярів, зменшення кількості функціонуючих капілярів, звивистість судин, нерівномірність калібру. Так, у хворих основної групи периваскулярний набряк спостерігався у 62,5 проти 60,0 % у контрольній групі, спад венул – у 87,5 і 40,0 % відповідно, капілярів – у 87,5 і 30,0 %, зменшення кількості функціонуючих капілярів – у 75,0 і 40,0 %, звивистість судин – у 93,7 % і 55,0 %, нерівномірність калібру – у 87,5 і 35,0 %, мікроаневризми – у 56,2 і 10,0 % пацієнтів.

Спостереження за кон'юнктивальною мікроциркуляцією показали, що при лептоспірозі характерні зміни не тільки з боку судинної стінки, але й судини в цілому. У хворих основної групи були більш чітко виражені такі зміни, як зменшення кількості функціонуючих капілярів; нерівномірність калібру судин, звивистість венул й артеріол, поява в посткапілярних венулах і капілярах внутрішньосудинних агрегатів, сповільнення кровоплину, спазм, стаз.

При визначенні резистентності судинної стінки за допомогою проби Румпеля-Леєде-Кончаловського кількість петехій на шкірі згинальної поверхні передпліччя у 5 (31,3 %) хворих основної групи була в межах норми, в 11 (68,7 %) пацієнтів – $15,4 \pm 1,1$ з діаметром петехій $1,4 \pm 0,7$ мм. У 12 (60,0 %) хворих контрольної групи кількість петехій спостерігали в межах норми, у 7 (35,0 %) – $11,2 \pm 1,2$ з діаметром $1,1 \pm 0,5$ мм. Отже, у хворих основної групи майже в 2 рази частіше виявляли зниження резистентності судинної стінки.

У більшості осіб спостерігали підвищення концентрації фактора Віллебранда. Так, у пацієнтів основної групи концентрація фактора Віллебранда становила $(284,4 \pm 14,3)$ %, досягаючи 295-308 % у 4 (30,6 %) хворих з тяжким перебігом і проявами геморагічного синдрому. У хворих контрольної групи концентрація фактора Віллебранда дорівнювала $(226,7 \pm 12,7)$ %. Тобто, концентрація цього фактора була значно вища у пацієнтів основної групи. Підвищення концентрації цього фактора в подальшому корелювало з тяжкістю захворювання та інтенсивністю геморагічного синдрому.

Не менш важливу роль у розвитку порушень мікроциркуляції відіграє кількісний та функціональний стан тромбоцитів. Хоча механічні властивості тромбоцитів внаслідок їх невеликого розміру та обмеженої кількості відіграють меншу роль, але підвищення агрегаційної активності кров'яних пластинок і формування мікросудинних тромбів можуть значною мірою погіршити стан капілярного кровоплину.

Кількість тромбоцитів у хворих на лептоспіроз обох груп була статистично достовірно зменшеною ($P < 0,05$). Агрегаційна здатність тромбоцитів була вищою, ніж в нормі, у 12 (75,0 %) хворих основної та у 7 (32,0 %) – контрольної груп. Знижена активність спостерігалася у 4 (25,0 %) хворих основної та 3 (15,0 %) – контрольної груп. Відповідно нормальні величини ступеня агрегації спостерігали у 3 (18,7 %) та у 7 (35,0 %) хворих. Нормальні показники ступеня дезагрегації виявлені у 6 (37,5 %) хворих основної та у 4 (20,0 %) хворих контрольної груп. Адгезивна активність відповідно була підвищена у 12 (75,0 %) та у 8 (40,0 %) хворих. Індивідуальні коливання кількості тромбоцитів у хворих на лептоспіроз були в межах

Таблиця 2

Показники кон'юнктивальної мікроциркуляції у хворих на лептоспіроз, бали

Індекс	Основна група, n=16	Контрольна група, n=20	P
Судинних змін	$4,54 \pm 0,08$	$3,88 \pm 0,06$	$< 0,05$
Периваскулярних змін	$1,14 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,08$	$> 0,05$
Внутрішньосудинних змін	$1,68 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,04$	$< 0,01$
Загальний кон'юнктивальний	$7,36 \pm 0,07$	$5,84 \pm 0,06$	$< 0,05$

Примітка. P – достовірність різниці між показником у хворих основної та контрольної груп.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(115-260) Г/л. Отримані результати свідчать, що у хворих основної групи значніша тромбоцитопенія, агрегація та адгезія тромбоцитів. Тобто, виявлені порушення сприяють внутрішньосудинному зсіданню крові, утворенню агрегатів тромбоцитів і мікротромбів, що ускладнює перебіг лептоспірозу.

Отже, отримані дані свідчать про значні відмінності перебігу лептоспірозу в осіб середнього та похилого віку. З перших днів перебування в стаціонарі зафіксовані відмінності в клінічному перебігу, результатах біохімічних показників, розлади судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та мікроциркуляторні порушення.

Проведені дослідження глибше розкривають патогенетичні зміни лептоспірозу в осіб похилого віку, дозволяють їх кількісно об'єктивізувати і використовувати для діагностики та адекватної оцінки лікувальних заходів.

Отримані результати дають підставу включати до терапії хворих на лептоспіроз похилого віку середники, які покращують мікроциркуляцію, мають здатність зменшувати проникність судинної стінки і покращувати функціональні властивості тромбоцитів.

Висновки

1. Клінічний перебіг лептоспірозу в осіб похилого віку характеризується полісиндромністю, переважанням тяжких форм хвороби та затяжним перебігом.

2. Результати кон'юнктивальної біомікроскопії показали суттєвіші зміни мікроциркуляції в осіб похилого віку та достовірне зростання судинних, внутрішньосудинних і загального кон'юнктивального індексів.

3. Лептоспіроз спричиняє порушення мікроциркуляції, які полягають у виникненні периваскулярного набряку, спаду венул і капілярів, звивис-

тості судин, зменшенні кількості функціонуючих капілярів, стазу.

4. Порушення мікроциркуляції у хворих на лептоспіроз проявляються своєрідною клінічною картиною, підвищенням проникності судинної стінки, підвищеним рівнем фактора Віллебранда, тромбоцитопенією та порушенням функціональної активності тромбоцитів.

5. У пацієнтів похилого віку виявлені глибші порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу.

Література

1. Васильєва Н.А. Клініка та лабораторна діагностика лептоспірозу // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 2. – С. 42-46.
2. Барштейн Ю.А., Андрейчин М.А., Васильєва Н.А., Юнка Н.Р. Порушення кровотоку і пошкодження ендотелію судин у хворих на лептоспіроз // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. – Івано-Франківськ, 2003. – С. 259-261.
3. Мощич П.С., Михайлова А.М. Ураження серця і кровоносних судин при інфекційних хворобах // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 1. – С. 5-10.
4. Балуда В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – М.: Медицина, 1980. – 254 с.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND STATE OF VASCULAR-THROMBOCYTIC HEMOSTASIS IN OLD PATIENTS

B.M. Dyky, V.F. Pyuryk, O.Ya. Pryshlyak, T.O. Nikiforova, I.H. Hryzhak

SUMMARY. The peculiarities of clinical course and the state of vascular-thrombocytic hemostasis in old patients with leptospirosis have been studied. The essential disorders of microhemodynamics, the increasing of number of severe and lingering forms of the disease, polysyndromic character of damages were determined.

В.Д. Москалюк

ЗМІНИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНУ ІНФЕКЦІЮ

Буковинська державна медична академія

Вивчено стан серцево-судинної системи у 67 військовослужбовців строкової служби, хворих на респіраторно-синцитіальну інфекцію. Встановлено, що в період розпаду хвороби відмічалися як клінічні ознаки серцево-судинної патології, так і електрокардіографічні зміни, однак частіше виявлялися зміни за допомогою ЕКГ-обстеження (порушення ритму серця і провідності, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу). У період реконвалесценції вищевказані зміни зникали в усіх хворих.

Важливе місце в патології людини займають гострі респіраторні хвороби, які посідають перше місце серед причин тимчасової непрацездатності [1]. Серед них значну роль відіграє респіраторно-синцитіальна інфекція (РС-інфекція). Більшість населення переносить РС-інфекцію в дитячому віці [2]. У літературі описані тяжкі форми захворювання, які перебігали переважно з ураженням нижніх відділів респіраторного тракту і почасти викликали загострення хронічного бронхіту [3].

Серед дорослих захворювання трапляється досить часто і становить 13,3 % усієї вірусної респіраторної патології [4]. Зареєстровані навіть спалахи РС-інфекції серед дорослих [5]. Дані літератури свідчать, що у дорослих і підлітків РС-інфекція перебігає легко, почасти без підвищення температури тіла, з ураженням тільки слизової оболонки носа. Однак відомі випадки розвитку тяжких пневмоній в осіб похилого віку із залученням плеври і перикарда. В осіб старечого віку РС-інфекція перебігає особливо тяжко і характеризується високою летальністю [6].

У літературі є тільки поодинокі роботи, присвячені вивченню змін з боку серцево-судинної системи при РС-інфекції. Встановлено наявність відносної брадикардії, артеріальної гіпотонії, стискаючого болю в ділянці серця [4].

Метою дослідження було вивчити вплив РС-інфекції на серцево-судинну систему в осіб молодого віку.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 67 хворих військовослужбовців строкової служби віком від 18 до 20 років, які знаходилися на лікуванні в інфекційному відділенні базового військового госпіталю.

Діагноз РС-інфекції підтверджували серологічно за допомогою ІФА, який проводився в динаміці у вірусологічній лабораторії обласної СЕС. Усі пацієнти захворіли у зимово-весняний період. У 58 (86,5 %) чоловік перебіг захворювання був легкий, у 9 (13,5 %) – середньої тяжкості. Захворювань з боку серцево-судинної системи, зі слів хворих, в анамнезі не було. Всі пацієнти госпіталізовувалися на 2-3-й день хвороби. У жодного хворого не було запідозрено РС-інфекцію на догоспітальному етапі, що свідчить про тяжкість діагностики цього захворювання у дорослих і недостатню поінформованість про нього лікарів.

Ми вивчали клінічні ознаки та ЕКГ-зміни у хворих на РС-інфекцію в динаміці хвороби.

Всі отримані результати статистично оброблялися за програмою «Statgraphics» (США) [7].

Результати досліджень та їх обговорення

РС-інфекція клінічно характеризувалася синдромом інтоксикації та ураженням верхніх дихальних шляхів, суттєво не відрізняючись від клініки ГРВІ іншої етіології. Гострий початок захворювання спостерігався у 65 (97,1 %) хворих, у 2 (2,9 %) осіб – поступовий. У половини пацієнтів температура тіла підвищувалася до 38,0-39,0 °С, у 4 (5,9 %) – вище 39,0 °С, у решти – відмічалася субфебрильна гарячка. Усі пацієнти відзначали озноб. Були виражені катаральні зміни з боку верхніх дихальних шляхів (риніт, першіння в горлі, кашель, гіперемія ротоглотки), ін'єкція судин склер.

Ураження серця при РС-інфекції проявлялося нерізкими клінічними ознаками. Частіше виявлялися зміни при ЕКГ-обстеженні (табл. 1).

Скарги на біль у ділянці серця висловлювали 3 (4,4 %) пацієнти із середнім ступенем недуги, у 16

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Зміни серцево-судинної системи у хворих на респіраторно-синцитіальну інфекцію

Клінічні ознаки і зміни на ЕКГ	Кількість хворих					
	всього (n=67)		легкий ступінь (n=58)		середньої тяжкості (n=9)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болі в ділянці серця	3	4,4	–	–	3	33,3
Приглушення тонів серця	16	23,8	11	18,9	4	44,4
Зниження АТ	25	37,3	21	36,2	4	44,4
Підвищення АТ	3	4,4	2	3,4	1	11,1
Брадикардія	42	62,6	36	62,0	6	66,6
Екстрасистолія	4	5,9	2	3,4	2	22,2
Перевантаження правих відділів серця	8	11,9	6	10,3	2	22,2
Перевантаження лівого шлуночка	2	2,9	–	–	2	22,2
Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу:	8	11,9	6	10,3	2	22,2
поширені	2	2,9	1	1,7	1	11,1
локальні	6	8,9	3	5,1	3	33,3
короткочасні	6	8,9	3	5,1	3	33,3

(23,8 %) хворих при аускультатії були приглушеними серцеві тони, з них в 11 (23,8 %) осіб з легким, у 4 (44,4 %) – із середнім ступенем тяжкості.

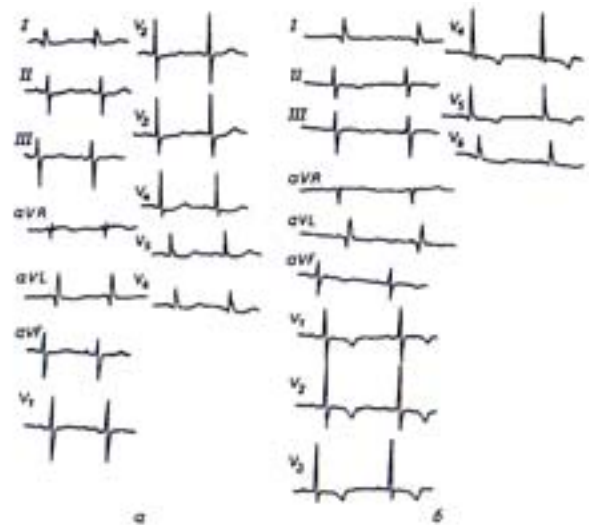
У період розпалу хвороби відносна брадикардія зареєстрована у 42 (62,6 %) осіб, з них – у 36 (62,0 %) з легким і в 6 (66,6 %) – із середньотяжким ступенем. У 3 (4,4 %) хворих дещо підвищився артеріальний тиск, однак протягом доби він нормалізувався. У 25 (37,3 %) осіб із захворюванням середньої тяжкості зареєстрована гіпотонія, яка також була короткочасною.

За даними ЕКГ, у 4 (5,9 %) пацієнтів у розпал хвороби реєструвалася екстрасистолія, у 8 (11,9 %) – перевантаження правих відділів серця, у 2 (2,9 %) – перевантаження лівого шлуночка. У 8 (11,9 %) хворих змінювалася також і кінцева частина шлуночкового комплексу – зубець Т та інтервал S-T. Ці зміни відмічалися у 6 (10,3 %) з 58 хворих із легким і у 2 (22,2 %) – із середньої тяжкості ступенем недуги. У 2 (2,9 %) пацієнтів зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу визначались у більшості відведень ЕКГ, у 6 (8,9 %) вони мали локальний характер, відображаючись у проекції відведень певних ділянок лівого шлуночка. Усі виявлені зміни на ЕКГ були короткочасними і зникали в періоді ранньої реконвалесценції.

Тільки в 1 пацієнта в період одужання відмічалася негативна динаміка кінцевої частини шлуночкового комплексу (мал. 1).

Наводимо приклад.

Хворий П., 19 років, госпіталізований в інфекційне відділення на 2-й день хвороби з діагнозом ГРЗ. У стаціонарі діагностована РС-інфекція.



Мал. 1. ЕКГ хворого П., 19 років. РС-інфекція – 2-й (а) та 12-й (б) день хвороби.

При госпіталізації скарги на загальну слабкість, біль голови, нежить, кашель, першіння в горлі, біль у ділянці серця. В легенях жорстке дихання. Тони серця приглушені. АТ 100 і 70 мм рт. ст., пульс 72 за хв, правильного ритму. На ЕКГ: суттєві зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, переважно у проекції відведень передньосептальної та бокової стінок лівого шлуночка, які стійко утримувались впродовж 2 тижнів (мал. 1). З анамнезу встановлено також, що хворого періодично турбував біль в ділянці серця ще до призову на військову служ-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

бу, однак він за медичною допомогою не звертався. Був встановлений діагноз: дистрофія міокарда передньобокової стінки лівого шлуночка. Для подальшого лікування цей реконвалесцент був переведений в терапевтичне відділення госпіталю.

Висновки

1. У період розпалу РС-інфекції спостерігалися зміни з боку серцево-судинної системи, які нерідко проявлялися клінічно, однак частіше виявлялися за допомогою ЕКГ-обстеження.

2. У хворих на РС-інфекцію при ЕКГ-обстеженні відмічалися порушення ритму серця і провідності, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, вогнищеві зміни міокарда, які зникали в період одужання, і тільки в одного реконвалесцента спостерігалася негативна динаміка на ЕКГ.

3. Рекомендуємо проводити ЕКГ-обстеження хворих на РС-інфекцію в перші дні захворювання та в період реконвалесценції з метою виявлення змін з боку серцево-судинної системи.

Література

1. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби: Лекції. – Тернопіль, 1999. – 40 с.
2. Возианова Ж.И., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 2001. – № 1. – С. 16-22.
3. Богомолов Б.П., Молькова Т.Н., Девяткин А.В. Об изменениях сердечно-сосудистой системы у больных респираторно-синцитиальной инфекцией // Клин. медицина. – 2001. – № 6. – С. 28-30.

4. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д., Ловицкий В.П. Этиологическая структура респираторных вирусных заболеваний и современные возможности терапии // Там же. – 1997. – № 2. – С. 6-12.

5. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб: Гиппократ, 2000. – 180 с.

6. Ленева И.А., Соколова М.В., Федякина И.Т. и др. Использование иммуноферментного анализа для изучения действия противовирусных препаратов на репродукцию респираторно-синцитиального вируса // Вопр. вирусол. – 2002. – Т. 47, № 2. – С. 42-45.

7. Пакет прикладных программ Statgraphics на персональном компьютере / Григорьев С.Т., Левандовский В.В., Перфилов А.М. и др. – СПб, 1992. – 105 с.

CHANGES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RESPIRATORY-SYNCYTIAL INFECTION

V.D. Moskaliuk

SUMMARY. The state of cardiovascular system in 67 servicemen of the call-up period of service, suffering from respiratory-syncytial infection were studied. It was established that during the period of the disease height both the clinical signs of cardiovascular pathology and electrocardiographic changes were noted. However, changes revealed by means of ECG-examination, were more common (disturbances of the heart rate and cardiac conduction, changes of the terminal part of the ventricular complex). The above-mentioned changes disappeared in all the patients during the period of convalescence.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.523-071

**Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, Н.В. Грінченко, О.М. Минак, Н.П. Лимаренко,
Л.Г. Волошина**

АНАЛІЗ ДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Поглибленим клініко-параклінічним обстеженням встановлено, що у людей з рецидивним перебігом простого герпесу частіше реєструються захворювання ЛОР-органів, дихальних шляхів, травного каналу, сечостатевої системи і щитоподібної залози, що вказує на необхідність комплексного обстеження пацієнтів та індивідуального підходу до розробки лікувально-реабілітаційних заходів.

Герпетична інфекція, спричинена вірусом простого герпесу (HSV1, 2), є однією з найрозповсюдженіших вірусних інфекцій у людській популяції. Частота інфікування HSV1, 2, за виявленням специфічних антитіл, коливається серед дорослого населення в межах від 60 до 90 % [1, 2].

Особливістю HSV1, 2 є чіткий пантропізм, наслідком якого є поліморфізм клінічних проявів. Інтеграція вірусу в геном ураженої клітини призводить до тривалої персистенції збудника з періодичною реактивацією, на фоні якої виникають морфологічні та функціональні порушення органів і систем. Персистенція в клітинах імунної системи призводить до формування вторинної імунної недостатності, як наслідок – знижується опірність організму до збудників вірусних, бактерійних та інших інфекцій, онкогенів [3, 4]. Однак в літературі відсутні відомості щодо комплексної оцінки стану здоров'я людей, які страждають на найрозповсюдженішу форму простого герпесу – хронічну рецидивну з ураженням шкіри та слизових оболонок.

Мета роботи – оцінити стан здоров'я людей з рецидивним перебігом простого герпесу.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 242 особи (101 чоловік і 141 жінка) віком від 18 до 59 років. Всі обстежені були поділені на групи залежно від наявності в анамнезі епізодів простого герпесу. Основну групу склали 169 пацієнтів (58 чоловіків і 111 жінок), які відзначали епізоди типової герпетичної висипки на шкірі та слизових оболонках, контрольну – 73 особи (43 чолові-

ки і 30 жінок), які заперечували епізоди простого герпесу в анамнезі. Середній вік пацієнтів основної групи – (26,8±0,7), контрольної – (24,8±0,9) року. Клінічними формами простого герпесу в обстежених основної групи були: ураження слизових оболонок та шкіри губ (91,1 %), носа (10,7 %), геніталій (8,3 %), обличчя (6,6 %), порожнини рота (3,0 %). За розповсюдженням процесу обмежені форми спостерігали у 88,2 %, розповсюджені – в 11,8 % пацієнтів. Залежно від частоти рецидивів простого герпесу протягом року обстежені основної групи були розподілені на 3 підгрупи: I – з частотою рецидивів менше одного на рік, II – від 1 до 3, III – 4 і більше.

Усім пацієнтам провели поглиблене загально-клінічне обстеження, проаналізували дані їх амбулаторних карт. Лабораторні та додаткові дослідження виконували залежно від діагностованої патології із залученням консультантів. Інфікування HSV1/2 верифікували визначенням специфічних імуноглобулінів у сироватці методом ІФА (тест-системи НВП «Диагностические системы», Росія).

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що інфікування HSV1, 2 в основній групі становить 100 %, у контрольній – 90,4 %.

Аналіз анамнестичних даних показав, що в обстежених пацієнтів (основної та контрольної груп) не були виявлені випадки мертвонароджень, вроджених вад, спадкових та інших захворювань, які можуть бути пов'язані з первинними імунodefіцитними станами. Фізичний, психічний та розумовий розвиток обстежених обох груп відбувався відповідно до вікових норм. Туберкульоз, системні захворювання сполучної тканини, злоякісні новоутворення в анамнезі також не згадувалися. У дитячому віці більшість пацієнтів обох груп перенесла на дитячі повітряно-крапельні інфекції, які мали типову клінічну картину без ускладнень.

Аналіз загально-клінічних даних в осіб основної та контрольної груп виявив, що між ними існують суттєві відмінності. Так, з анамнезу з'ясовано, що обстежені основної групи достовірно частіше

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

переносили краснуху (35,9 проти 16,4 %, $P<0,01$) та, з тенденцією до вірогідності, – скарлатину (7,0 проти 1,5 %, $P>0,05$). Випадки кашлюку та інфекційного мононуклеозу мали місце лише в обстежених основної групи. Частина пацієнтів мала обтяжений алергологічний анамнез, але без достовірної різниці між групами (12,4 в основній та 9,6 % у контрольній, $P>0,05$). З'ясувалося, що особи контрольної групи частіше вказували на такі алергени, як хімічні речовини, мийні засоби, парфуми тощо, а в основній – вищою виявилася частка харчових алергенів, медикаментів, пилку рослин ($P<0,05$).

Поглиблене обстеження показало, що у представників обох груп мали місце випадки хронічних соматичних захворювань, але їх частота в основній групі була вищою, ніж у контрольній, майже в 3,3 разу (36,6 і 10,9 % відповідно, $P<0,001$). Серед хронічних захворювань в основній групі найчастіше реєстрували ураження ЛОР-органів і дихальних шляхів (42,6 проти 12,3 % у контрольній, $P<0,001$), на другому місці були ураження травного каналу (33,1 і 13,6 % відповідно, $P<0,001$), на третьому – сечостатевої системи (27,3 проти 15,6 %, $P<0,05$, мал. 1).

Спектр хронічних захворювань ЛОР-органів серед обстежених обох груп був представлений тонзилітом, синуситами, ринітом. В основній групі виявилася достовірно вищою захворюваність на хронічний тонзиліт (11,8 проти 2,7 % у контрольній, $P<0,02$), з тенденцією до вірогідності – на хронічні синусити (14,8 проти 6,8 %, $P>0,05$). Хронічні ураження дихальних шляхів в обстежених пацієнтів були представлені бронхітом, але хронічний

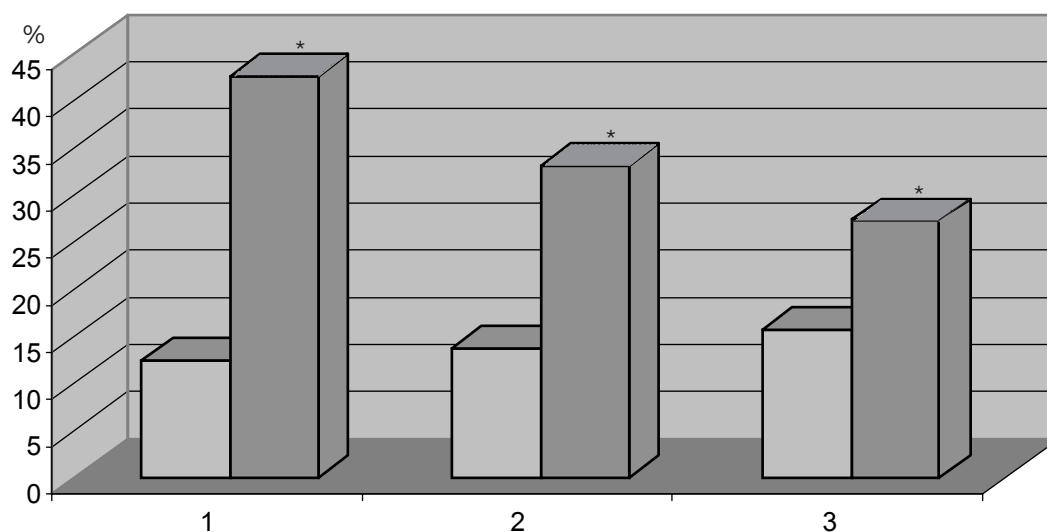
бронхіт реєструвався в 10 разів частіше у пацієнтів основної групи (11,2 проти 1,4 % у контрольній, $P<0,01$). Загалом випадки ГРЗ протягом року відзначали достовірно частіше обстежені основної групи.

Хронічні ураження травного каналу були представлені хронічним гастродуоденітом і хронічним холециститом й мали місце в пацієнтів обох груп, але в основній реєструвалися частіше: хронічний холецистит у 3 (12,4 в основній проти 4,1 % у контрольній, $P<0,05$), хронічний гастродуоденіт – у 2 рази (13,6 проти 6,8 % відповідно, $P>0,05$).

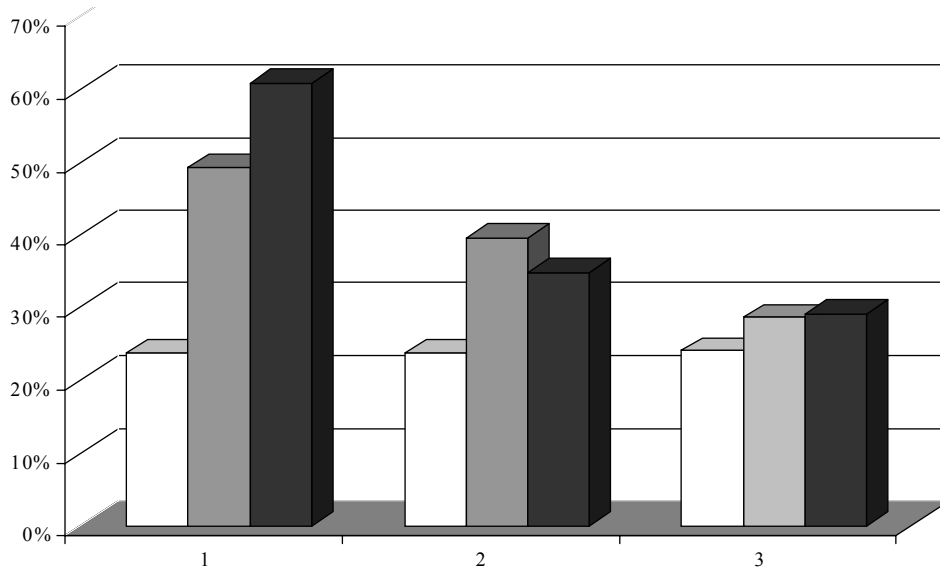
Серед хронічних уражень сечостатевої системи хронічний пієлонефрит в обстежених основної групи виявлявся в 7,8 разу частіше, ніж у контрольній (10,6 проти 1,4 % відповідно, $P<0,01$). З тенденцією до вірогідності в основній групі частіше діагностували цистити (5,3 проти 1,4 %, $P>0,05$). Патологічні зміни щитоподібної залози – гіперплазія, аутоімунний тиреоїдит, вузловий зоб – виявляли достовірно частіше в основній групі (25,4 проти 2,8 % у контрольній, $P<0,01$).

За даними сімейного анамнезу, серед близьких родичів обстежених основної групи достовірно частіше мали місце захворювання щитоподібної залози (17,8 проти 5,7 % у контрольній, $P<0,02$), травного каналу (43,6 проти 21,2 % відповідно, $P<0,01$), а також випадки рецидивного простого герпесу (62,4 проти 38,5 %, $P<0,01$).

Аналіз анамнезу обстежених основної групи, розділених на три підгрупи залежно від частоти рецидивів, показав, що на дитячі повітряно-крапельні інфекції в дитинстві частіше хворіли пацієнти з часто рецидивуючим простим герпесом:



Мал. 1. Частота хронічної патології у пацієнтів з простим герпесом: 1 – ЛОР-органів і дихальних шляхів; 2 – травного каналу; 3 – сечостатевої системи. Групи обстежених: □ – контрольна; ■ – основна. * – достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).



Мал. 2. Супутня патологія у пацієнтів залежно від частоти рецидивів простого герпесу: 1 – ЛОР-органів і дихальних шляхів; 2 – травного каналу; 3 – сечостатевої системи. Підгрупи: □ – I; ■ – II; ■ – III. * – достовірна різниця порівняно з 1-ю підгрупою.

кількість осіб, які перенесли скарлатину, була більшою в III підгрупі – 18,0 проти 4,4 % у I ($P < 0,05$) та жодного в II ($P < 0,05$), кір – у II та III (39,2 та 32,4 % відповідно проти 17,8 % у I групі, $P < 0,05$).

Хронічні захворювання ЛОР-органів, дихальних шляхів також реєстрували частіше в обстежених III підгрупі порівняно з I і II ($P < 0,001$), подібним чином – травного каналу ($P < 0,05$). Частота випадків хронічних захворювань сечостатевої системи не мала суттєвої різниці між підгрупами (мал. 2).

На хронічний тонзиліт частіше хворіли обстежені III підгрупи, ніж I (17,3 проти 5,1 %, $P < 0,05$), на хронічний бронхіт – III і II (21,7 та 9,5 проти 5,1 % у I, $P < 0,05$ та $P > 0,05$ відповідно). Хронічний гастродуоденіт діагностували також частіше в осіб III підгрупи порівняно з I (19,1 проти 6,8 %, $P < 0,05$).

Висновки

1. За показниками стану здоров'я люди, які мають в анамнезі епізоди клінічної маніфестації рецидивного простого герпесу, відрізняються від осіб, які переносять латентну форму цієї інфекції. Ймовірність супутніх захворювань збільшується при зростанні частоти рецидивів простого герпесу.

2. Пацієнти з рецидивним простим герпесом потребують комплексного обстеження, а при плануванні лікувально-реабілітаційних заходів потрібно враховувати наявну супутню патологію та частоту рецидивів простого герпесу.

Література

1. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5-11.
2. Чернишова Л.І. Герпетична інфекція у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 2. – С. 5-8.
3. Мартинов А.В., Смілянська М.В., Перемот С.Д. та ін. Вплив герпетичної персистенції в імунітатах на стан імунної системи онкологічних хворих // Сучасні інфекції. – 2004. – № 1. – С. 25-29.
4. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Халдин А.А. Иммунологический статус при простом герпесе // Росс. мед. журн. – 2001. – № 6. – С. 37-38.

ANALYSIS OF HEALTH OF PEOPLE INFECTED WITH HERPES SIMPLEX VIRUS

H.M. Dubynska, O.M. Izyumska, N.V. Hrinchenko, O.M. Mynak, N.P. Lymarenko, L.H. Voloshyna

SUMMARY. By means of profound clinical and paraclinical research was revealed that the people with recurrent course of herpes simplex are registered more often with otorhinolaryngologic, respiratory, gastrointestinal, urinogenital and thyroid gland diseases and there is a necessity of complex examination of patients and individual approach to the elaboration of treatment and rehabilitation measures.

Є.І. Юлиш, О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Л.А. Іванова, О.Є. Чернишова РОЛЬ ВІРУСУ ЕПШТЕЙНА-БАРРУСТАНІЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ТРИВАЛО ХВОРІЮТЬ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького,
Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, Київ

Шляхом обстеження 18 дітей віком 8-14 міс., які часто і тривало хворіють (ЧХД), інфікованих вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), встановлено, що в ранньому періоді інфікування на фоні високого антигенного навантаження спрацьовує система імунної адаптації, що супроводжується збільшенням концентрації прозапальних цитокінів і має ознаки запального захворювання без інфекційного токсикозу та поліорганної недостатності. Тривала персистенція ВЕБ в організмі дитини призводить до імунного зриву – проліферативного синтезу клітинами-продуцентами прозапальних цитокінів, які є ключовими в розвитку «синдрому дитини, яка хворіє», клінічній маніфестації персистоючої інфекції та формуванні хронічного системного запалення.

Зазначається, що комплекс реабілітаційних заходів ЧХД, особливо інфікованих ВЕБ, повинен враховувати не тільки корекцію імунного стану хворих, але й баланс вироблення про- і протизапальних цитокінів.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених методам лікування ЧХД, немає чіткої тенденції до зниження їх кількості [1-3]. У цю групу прийнято відносити дітей, схильних до частих респіраторних захворювань, в основному у зв'язку з транзиторними відхиленнями і віковими особливостями імунної системи. За даними різних авторів, ЧХД складають від 20 до 65 % дитячої популяції [1, 4]. Основна їх частина належить до II групи здоров'я – діти з обтяженим біологічним анамнезом, функціональними порушеннями різних систем.

Домінуючою причиною захворювань дітей раннього віку є ГРЗ, які у цієї категорії хворих нерідко ускладнюються нашаруванням мікробної інфекції з розвитком пневмоній, отитів, синуситів, рецидивних бронхітів і формуванням хронічної запальної патології. Беручи до уваги перераховані види «загрози» ГРЗ, можна виділити комплекс чинників,

що впливають на частоту інфекцій, серед яких одним з основних є «запізнення» розвитку імунної системи і її функціональний дисбаланс.

До формування імунних дисфункцій у дітей раннього віку причетні й так звані «повільні» інфекції, що належать до герпесвірусів, хламідій, міко-, уреоплазм, вірусів гепатиту В, С та ін. Однією з характерних властивостей цих інфекцій є переважання клітинного паразитування, що спричинює тривалість патологічного процесу, його рецидиви, пригнічення систем адаптації і, таким чином, розвиток синдрому ЧХД. Зрив адаптаційно-компенсаторних механізмів на фоні інфікування та ГРЗ, що часто повторюються, призводять до дискоординації функцій ланок імунітету і, в тому числі, неадекватного синтезу цитокінів [2, 5, 6].

До групи вірусів, тропних до епітелію дихальних шляхів та імунокомпетентних клітин, належить ВЕБ, який є представником родини герпесвірусів. У ліпополісахаридній капсулі вірусу виділяються специфічні антигени: капсидний, ядерний, ранній і мембранний. Його властивості відрізняються від інших герпесвірусів, відомих своєю «внутрішньоклітинною» агресивністю.

Збудники цитомегалії, оперізувального герпесу, генітального і лабіального герпесу практично завжди руйнують клітини, в які проникають. ВЕБ, про який відомо ще дуже мало, поводить себе більш «обережно»: він паразитує в клітинах імунної системи (В-лімфоцитах), позбавляючи їх можливості виконувати призначені функції, а чітку цитопатичну дію до них демонструє нечасто [7].

Це, втім, тільки посилює настороженість щодо нього, оскільки подібна властивість вірусу, при певних обставинах, може викликати в контамінованому організмі некеровані дегенеративні зміни, зумовлюючи прогресування недостатності його функцій. Відповідно, ВЕБ викликає такі різні захворювання, як інфекційний мононуклеоз, злоякісні новоутворення, автоімунні захворювання, вторинні імунодефіцити [8, 9].

Проникнення вірусу в організм відбувається різними шляхами – через контаміноване повітря, при більш тісному контакті з носієм (поцілунках), користуванні загальним з хворою людиною посудом, переливанні зараженої крові, пересадці інфікованих органів. Сприйнятливість до ВЕБ висока. Вхідними воротами є слизова оболонка ротоглотки і верхніх дихальних шляхів. Адгезія і проникнення збудника відбуваються за допомогою спеціальних рецепторів, розташованих на поверхні епітеліальних клітин. Дотепер не повною мірою ясні деталі взаємодії вірусу з людським організмом. Майже напевно, форма, якої набуває інфекція, неабиякою мірою залежить як від генетичних особливостей дитини, так і від безлічі «довкільних» умов – дози інфекту, шляхів передачі, стану макроорганізму на момент інфікування і вірулентності самого вірусу.

В даний час інтенсивно вивчається роль ВЕБ у процесах апоптозу клітин, у регуляції імунної відповіді, розвитку імунodefіцитних станів та імунопатології [8, 10]. Особливий інтерес становить роль апоптозу в патогенезі інфекційних захворювань, оскільки їх збудники мають різноманітний вплив на програмовану загибель клітин – стимулювальний або пригнічувальний.

Встановлено, що ряд вірусів захищають від апоптозу інфіковані клітини, одночасно посилюючи механізми програмованої загибелі інших незаражених клітин, у чому можна запідозрити важливий механізм вірусіндукованої імуносупресії. До таких вірусів, що мають двояку дію на апоптоз клітин імунної системи, належить і вірус Епштейна-Барр [8-10].

Основним механізмом імунного протівірусного ВЕБ захисту вважають вірус-специфічні CD8⁺-цитотоксичні Т-лімфоцити. Проте контроль розповсюдження ВЕБ *in vivo* можуть здійснювати не тільки CD8⁺, але й CD4⁺ Т-клітини, які спричинюють опосередкований апоптоз заражених В-лімфоцитів. У той же час ВЕБ викликає посилення експресії Fas (CD95) на CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитах, що веде до Fas-опосередкованого апоптозу Т-клітин [7, 8]. Апоптоз активованих ВЕБ Т-лімфоцитів може лежати в основі транзиторної імуносупресії, що спостерігається при гострій ВЕБ-інфекції. Тривалий час В-лімфоцити вважали єдиною мішенню ВЕБ в організмі хворого. Проте пізніше було встановлено, що інфікуються також клітини епітелію носоглотки і нейтрофіли [8].

Останні, будучи інфікованими, гинуть через Fas-залежний апоптоз. Інфікованість ВЕБ, який здат-

ний індукувати апоптоз Т- і В-лімфоцитів, нейтрофілів, епітеліальних клітин дихальних шляхів, тим самим знижуючи клітинний, гуморальний імунітет і фагоцитарну здатність клітини, зумовлює часті запальні захворювання дихальних шляхів, а специфічне ураження імунodefіцитних клітин призводить до формування імунodefіцитних станів у дітей раннього віку. В той же час відзначено активацію Т-супресорів, системи цитокінів, а також природних кілерів та інших захисних механізмів, що уповільнює проліферацію і диференціацію В-клітин.

Змінена імунна система не може забезпечити повну нейтралізацію ВЕБ, які здатні в латентній формі довічно зберігатися в чутливих клітинах. Порушення в лімфоретикулярній системі сприяють утворенню імунних комплексів, які підтримують персистенцію збудника, обумовлюють сенсibilізацію і розвиток автоантитіл до різних тканин і органів [7].

Інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барр (ВЕБІ), частіше перебігає в стертих і атипових формах. Залежно від стану імунітету і чинників неспецифічного захисту ВЕБ може викликати гостру, латентну і хронічну форму інфекції. У людей без дефектів імунної системи первинне інфікування ВЕБ може перебігати безсимптомно або викликати субклінічні прояви хвороби. Надалі вірус може тривалий час персистувати в клітинах господаря у вигляді латентної інфекції і його цитопатогенна дія проявляється лише при зриві компенсаторних можливостей імунітету. Як правило, латентну форму захворювання забезпечує достатність чинників імунного захисту. При масованому надходженні вірусу або недостатності імунної системи спостерігається швидка гіперпродукція віріонів, розвивається вірусемія, що призводить до гострої форми недуги – інфекційного мононуклеозу [8, 9].

ВЕБ досить швидко заслужив репутацію своєрідного «чорного Фігаро» – сліди активної присутності цього вірусу виявляються у пацієнтів з назофарингеальним раком, раком шлунку, лімфогранулематозом, злоякісними лімфомами (пухлини селезінки, вилочкової залози, мигдаликів). Так, у дітей віком від 1 до 16 років з лімфогранулематозом, неходжкінськими лімфомами, гострим лімфобластним лейкозом, гострим мієлобластним лейкозом, хронічною тромбоцитопенічною пурпурою, набутою апластичною анемією в 70-80 % виявляється специфічний до ВЕБ IgG, в 40-60 % – IgM. Все більше з'являється даних про те,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

що ВЕБ є не просто «мовчазним свідком» онкогенезу, а його безпосереднім учасником [10, 11].

ВЕБ у комплексі з цитомегаловірусом є причиною «синдрому хронічної втоми», який за останній час набув актуальності, причому більшою мірою це стосується ВЕБ – майже у 95 % досліджуваних хворих у крові виявляють антитіла до антигену вірусу [12].

Нині є три основні напрями в діагностиці вірусних інфекцій: виявлення безпосередньо збудника захворювання (вірусу) або його антигенів (АГ); виявлення маркерів специфічної імунної відповіді на попадання вірусного АГ в макроорганізм; визначення трансформованих клітин (морфологічне дослідження). Сукупність цих досліджень дозволяє дати відповідь – чи клінічні прояви дійсно є віддзеркаленням специфічного інфекційно-вірусного процесу, а також визначити гостроту і стадію.

Лабораторна діагностика ВЕБ-інфекції ґрунтується на гематологічних змінах у периферичній крові, що виявляються в основному в гострій період клінічних проявів, – відносний та абсолютний лімфоцитоз, частіше на 2-3-му тижні хвороби, атипові мононуклеари в кількості більше 10-20 %.

Серологічна діагностика ВЕБ-інфекції включає визначення гетерофільних АТ за допомогою реакцій гетероаглютинації з еритроцитами різних тварин (реакції Пауля-Буннеля, Гоффа-Бауера). Інформативність, за даними цих реакцій у дітей, складає в середньому 50-70 %. Обстеження, виконані на першому тижні, дають в 10-15 % випадків негативний результат.

Найчутливішими, специфічними, доступними для скринінгової діагностики ВЕБ-інфекції є ІФА (виявлення специфічних АТ) і ПЛР (ідентифікація вірусу), оскільки гуморальна імунна відповідь на інфікування досить швидка. При первинній інфекції формуються нейтралізуючі ВЕБ антитіла класу IgM та IgG до капсидного антигену (VCA – *Viral capsid antigen*), пізніше – до ранніх (EA – *early antigen*) і ядерних (EBNA – *Epstein-Barr nuclear antigen*) антигенів ВЕБ. IgM до вірусного антигену капсиду є раннім в інфекції і зникає в межах від 4 до 6 тиж. IgG до вірусного антигену капсиду з'являється в гострій стадії, пік від 2 до 4 тиж. після початку хвороби, поступово знижується і потім зберігається упродовж всього життя. IgG до раннього антигену з'являється в гострій стадії і в основному падає до рівнів, що не визначаються, після 3-6 міс.

Таким чином, визначення IgG до антигенів EBNA та EA, а також IgM до VCA дає необхідну і достатню інформацію для постановки діагнозу і встановлення стадії інфекції. У більшості випадків

відмінність може бути в тому – чи мала дитина недавню інфекцію, мала інфекцію у минулому або має рецидивну ВЕБ-інфекцію.

Мета роботи – виявити роль вірусу Епштейна-Барр у розвитку імунodefіцитних станів, що визначають частоту і тривалість респіраторних захворювань у дітей.

Матеріали і методи

Проаналізовані результати клінічного і лабораторного обстеження 18 дітей (60 % з 30 обстежених) віком 8-14 міс., з групи ЧХД, інфікованих ВЕБ. Етіологічна діагностика захворювання проводилася з урахуванням визначення специфічних антитіл до ВЕБ – IgM та IgG до раннього антигену (EA), до антигену капсиду (VCA) і ядерного антигену (EBNA) методом імуоферментного аналізу (ІФА) в сироватці крові, використовуючи діагностичну імуоферментну систему «Вектор-Бест» (Росія).

Показники клітинного та гуморального імунітету визначали шляхом імуофенотипування мембранних антигенів кластерів диференціювання лімфоцитів периферичної крові: CD3 (кількість загальних Т-лімфоцитів), CD4 (Т-хелперів), CD-8 (Т-супресорів), CD-16 (NK-клітин), CD-20 (В-лімфоцитів), визначення цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП проводили кількісно за допомогою моноклональних антитіл і проточної цитофлюорометрії. Концентрацію IgA, IgM, IgG у сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні. Стан А-системи виявляли реакцією фагоцитозу з визначенням фагоцитарного числа, відсотка фагоцитозу і його завершеності. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за допомогою поліетиленгліколю-6000. Дослідження імунного профілю інфікованих дітей проводили на фоні клінічної ремісії.

Показники імунітету спостережуваних дітей порівнювали з даними 20 здорових однолітків. Статистичну обробку проводили з використанням діалогової статистичної системи «STADIA».

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами даних ІФА, серед серопозитивних до ВЕБ у 4 пацієнтів (22,2 %) виявлена рання первинна інфекція, причому у 2 з них відзначено гострий перебіг (1-а група). Пізня первинна інфекція (хронічний перебіг) діагностована у 14 дітей (77,8 %), з них в однієї дитини спостерігалася реактивація інфекційного процесу (2-а група). Інтерпретація даних серологічного дослідження наведена в таблиці 1.

У спостережуваних дітей відзначено високий показник рецидивних захворювань вірусними інфекціями дихальних шляхів і ЛОР-органів. За

Таблиця 1

Поширеність інфікованості вірусом Епштейна-Барр серед дітей з ЧХД (%)

Рання первинна інфекція		Пізня первинна інфекція	
IgM VCA	IgM VCA, IgG EA	IgG EA	IgG EA, IgG EBNA
11	11	72	6

час нагляду всі діти перенесли ГРВІ (від 6 до 8 разів за рік). За характером клінічних проявів, з ускладненнями, ГРВІ перебігали з інтоксикацією, лімфопроліферативним і ринофарингеальним синдромом і тривалість захворювання складала $(12,60 \pm 0,27)$ дня.

У більшості випадків відзначено ураження респіраторної системи: обструктивний бронхіт у 14 (77,7 %) дітей, пневмонія – у 7 (38,8 %).

При аналізі антенатального анамнезу встановлено, що загальною для всіх цих дітей є наявність показників високого ризику внутрішньоутробного інфікування. Ускладнений перебіг вагітності і пологів був у 35 % випадків. За терміном гестаційного віку більше 60 % народилися доношеними, з них у половини спостерігалася пренатальна гіпотрофія, а 36 % народилися недоношеними.

На момент обстеження дітей, інфікованих ВЕБ, з гострим перебігом перші симптоми хвороби характеризувалися адинамією, затримкою наростання маси тіла, підвищенням температури переважно до субфебрильних цифр, запаленням верхніх дихальних шляхів і змінами з боку респіраторного каналу у вигляді бронхообструктивного синдрому. Хвороба характеризувалася тривалим перебігом. Переважаючими гематологічними зсувами були анемія, нейтропенія, відносний лімфоцитоз, моноцитоз. Атипові мононуклеари не виявлялися.

У дітей з хронічним перебігом ВЕБ-інфекції відзначено велику варіабельність клінічних проявів. У цих дітей діагностували гіпотрофію різного ступеня і відставання в нервово-фізичному розвитку на 1,5-2 епікризних терміни. Тимомегалія, за даними ультразвукового і рентгенологічного сканування, виявлялася у 35,7 % дітей, лімфаденопатія – в 75,0 %, тривалий гепатолієнальний синдром – в 14,2 %. Зміни з боку серця, в основному функціонального характеру, діагностовані в 42,8 % випадків. Прояви алергічного діатезу мали місце у третини дітей. В період гострих проявів ГРВІ превалював катарально-респіраторний синдром у вигляді бронхообструктивного синдрому, при цьому відзначали його рецидивний перебіг.

При імунологічному обстеженні ЧХД, інфікованих ВЕБ, відзначено зміни як специфічних, так і неспецифічних ланок імунітету (табл. 2). Так, при дослідженні показників гуморального імунітету в 1-й групі обстежених дітей, на фоні різкої, майже в 1,5 разу зниженої кількості В-лімфоцитів, середні показники Ig A, M, G майже в 2 рази перевищували вікові норми.

У 2-й групі інфікованих загальне число В-клітин було вище, на фоні збільшеного рівня імуноглобулінів усіх класів. Підвищення рівнів імуноглобулінів у дітей, інфікованих ВЕБ, розглядалося нами як реакція на тривалу вірусну сенсibiliзацію, що визначає хронізацію запального процесу. Патогенез розвитку такої гуморальної відповіді характерний, мабуть, для перебігу «повільних» інфекцій.

Стан Т-клітинного імунітету активувався у дітей з гострим перебігом ВЕБ-інфекції (1-а група) – загальна кількість Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій перевищувала вікові норми, при дворазовому зниженні вироблення природних кілерних клітин. Індекс CD4/CD8 був знижений і становив у 1-й групі обстежених $1,29 \pm 0,19$ при $1,75 \pm 0,29$ у здорових дітей ($P < 0,05$).

При хронічному перебігу ВЕБ-інфекції стан Т-системи був більш компенсований, проте кількість кілерних клітин, хоча й недостовірно, але залишалася зниженою. Незважаючи на активність клітинної ланки імунітету, в інфікованих дітей було виявлено зниження маркера активації, проліферації і диференціювання Т-лімфоцитів – IL-2, особливо помітне при хронічному перебігу інфекції.

При оцінці функціонального стану фагоцитарної системи нейтрофілів виявлено, що відсоток фагоцитуючих клітин в обох групах інфікованих дітей був достовірно нижчим від показників здорових однолітків. Разом з тим, при хронічному перебігу активність і поглинаюча здатність гранулоцитів значно перевищували показники дітей з гострим перебігом. Дисбаланс у співвідношенні відсотка фагоцитуючих клітин і фагоцитарного числа свідчить про напругу системи фагоцитозу, але ще достатніх компенсаторних можливостях цих функцій нейтрофілів.

Перетравлювана здатність фагоцитуючих клітин незалежно від стадії інфекційного процесу знижувалася в обох групах дітей. Так, у дітей 1-ї групи показник завершеності фагоцитозу становив $0,64 \pm 0,04$, у дітей з хронічним перебігом ВЕБ-інфекції – $0,63 \pm 0,06$, що достовірно нижче, ніж у здорових однолітків. Незавершеність фагоцитозу, зниження числа фагоцитуючих клітин в обстежених дітей

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники імунного статусу дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр

Показник		Контрольна група, здорові однолітки (n=15)	Інфіковані ВЕБ, гострий перебіг (n=4)	Інфіковані ВЕБ, хронічний перебіг (n=14)
CD3	%	55,70±2,32	70,64±3,22*	73,79±5,34*
	Г/л	2,55±1,19	2,51±1,17	3,05±0,95
CD4	%	29,30±2,72	34,00 ± 4,16*	38,70±5,83*
	Г/л	1,31±1,05	1,30±1,27	1,80±1,04
CD8	%	18,40±2,64	29,20±3,61*	22,20±1,84*
	Г/л	0,83±0,07	0,98±0,06	1,00±0,10
CD16	%	11,81±1,30	7,12±0,49*	10,48±1,34**
	Г/л	0,52±0,02	0,18±0,06*	0,45±0,05**
CD4/CD8		1,75±0,29	1,29±0,19	1,90±0,82
CD20	%	17,70±0,89	14,00±1,64*	15,80±0,76*, **
	Г/л	0,60±0,08	0,40±0,03	0,50±0,06
IgA, мг/мл		0,59±0,14	1,25±0,87*	1,06±0,19*
IgM, мг/мл		0,74±0,12	1,71±0,24*	1,47±0,34*
IgG, мг/мл		6,85±1,19	11,70±0,36*	12,80±0,28*
% фагоцитуючих клітин		50,16±3,90	36,00±4,29*	38,90±3,71*
фагоцитарне число, од.		5,25±0,72	5,01±0,57	4,62±0,61
завершений фагоцитоз		0,76 ±0,09	0,64±0,04*	0,63±0,06*
ІЛ-2, пг/мл		14,6±1,5	12,4±0,7*	10,9±1,1*
ІЛ-6, пг/мл		3,67±1,72	30,32±5,64*	43,87±8,12*
ІЛ-8, пг/мл		5,94±2,46	17,60±3,07*	59,20±5,41*, **
ФНП, пг/мл		4,28±1,83	41,60±4,94*	60,70±7,23*, **
ЦІК, од. опт. щільності		55,20±4,28	187,60±26,73*	126,80±22,14*, **

Примітки: * – дані достовірно (P<0,05) відрізняються від групи контролю; ** – від 1-ї групи.

підтверджують припущення про участь вірусу Епштейна-Барр в апоптозі нейтрофільних лейкоцитів.

Привертає увагу дисбаланс синтезу прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП – основних регулюючих факторів специфічних реакцій клітинної ланки імунітету. Отримані результати свідчать про переважаючий вплив прозапальних цитокінів. При дослідженні цитокінового статусу встановлено, що у більшості дітей 1-ї групи (75 %) ці рівні були достовірно високими. При пізній хронічній інфекції продукція інтерлейкінів була збільшена в 1,5-2,0 рази порівняно з 1-ю і майже в 10 разів – з контрольною групами.

Особливо високим і статистично достовірним показником дискоординації імунної системи є рівень ЦІК. Так, якщо в 1-й групі концентрація ЦІК становила 187,60±26,73 при віковій нормі 55,20±4,28, то в 2-й групі вона знижується до 126,80±22,14 од. опт. щільності. Це ми розцінили як погіршення соматичного стану внаслідок осідання імунних комплексів на певних органах і тканинах, що веде до їх пошкодження. Розвиток такої яскравої запальної реакції відповідає поліморфізму клінічних проявів у ВЕБ-інфікованих хворих із синдромом ЧХД, зумовлює формування у цієї категорії дітей хронічних запальних захворювань, у тому числі автоімунних і алергічних.

Висновки

1. У ранньому періоді інфікування ВЕБ у дітей перших років життя на фоні високого антигенного навантаження спрацьовує система імунної адаптації, що супроводжується достовірним збільшенням концентрації прозапальних цитокінів і має ознаки запального захворювання без інфекційного токсикозу та поліорганної недостатності.

2. Тривала персистенція ВЕБ в організмі дитини призводить до імунного зриву – проліферативного синтезу клітинами-продуцентами прозапальних цитокінів, які є ключовими в розвитку «синдрому дитини, яка хворіє», клінічній маніфестації персистуючої інфекції та формуванні хронічного системного запалення.

3. Комплекс реабілітаційних заходів ЧХД, особливо інфікованих ВЕБ, повинен враховувати не тільки корекцію імунного стану хворих, але й баланс вироблення про- і протизапальних цитокінів.

Література

1. Марушко Ю.В., Мощич П.С., Сонькін В.М. Часто хворіючі діти – актуальна проблема педіатрії // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 69-70.
2. Починок Т.В., Омельченко А.І., Чернишов В.П. До питання про формування вторинних імунодефіцитних станів у дітей з інфекційним синдромом, які часто хворіють на ГРВІ // Там само. – 1999. – № 4. – С. 22.
3. Андрущук А.О., Тяжка О.В. До питання про етіологічні та патогенетичні фактори розвитку і перебігу повторних респіраторних захворювань у дітей // Там само. – 1999. – № 4. – С. 69.
4. Черток Т.Я., Ниш Г. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
5. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, мононуклеоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 7-13.
6. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека (этиология, патогенез, принципы диагностики и этиопатогенетической терапии) // Там же. – 1997. – № 3. – С. 5-36.
7. Железнякова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87-90.

8. Скули Р.Т. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барра, включая инфекционный мононуклеоз // Внутренние болезни. В 10 книгах: Пер. с англ. – Кн. 4 / Под ред. Е. Браунвальда. – М.: Медицина, 1994. – С. 101-109.

9. Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л. и др. Инфекционный мононуклеоз у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 6. – С. 50-55.

10. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 17-18.

11. Зборовская А.А., Алейникова О.В., Коломиец Н.Д. Эффективность рекомбинантного интерферона в терапии хронической ЭБВ инфекции у детей с онкопатологией // Достижения медицинской науки Белоруссии. – 1999. – № 3. – С. 12-14.

12. Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Лечащий врач. – 1998. – № 3. – С. 18-22.

R_KLE κF EPSTEIN-BARR VIRUS IN HEALTH CκNKITIK_N κF CHILKREN WH_K ARE κFTENAILING κVER A LκNG PERIK_K κF TIME

Ye.I. Yulysh, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov,
L.A. Ivanova, O.Ye. Chernyshova

SUMMARY. By means of investigation of 18 children, aged from 8 to 14 months, infected with Epstein-Barr virus (VEB), who are often ailing over a long period of time it was established that the system of immune adaptation starts to work during the early period of infection against a background of high antigene loading. It is accompanied with reliable increase of concentration of proinflammatory cytokines and has the signs of common disease without infectious toxicosis and polyorganic insufficiency. Prolonged persistence of VEB in the child's organism results in immune department proliferative synthesis bu cells-producers of proinflammattory cytokines which are the main in the development of «syndrome of ailing child», clinical manifestation of persisting infection and formation of chronic systemic inflammation. It is marked that the complex of preventive measures for such children should take info account not only correction of immune conditions of patients but also balance of production of pro- and antiinflammatory cytokines.

Н.Г. Завіднюк

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦИКЛОФЕРОНУ ТА ПРОТЕФЛАЗИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ОПЕРІЗУВАЛЬНИЙ ГЕРПЕС

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 107 хворих на різні клінічні форми оперізувального герпесу (ОГ). Проаналізовано клінічну ефективність застосування індуктора ендогенного інтерфероноутворення, зокрема циклоферону та нового вітчизняного препарату із противірусною активністю протефлазиду в комплексному лікуванні хворих на ОГ. Критеріями оцінки служили клінічні дані, розвиток ускладнень, тривалість стаціонарного лікування. Виявлено, що за цими показниками найкращі результати спостерігаються у групах хворих, які приймали комбінації ацикловіру або протефлазиду із циклофероном.

Класичною терапією ОГ вже довгий час є застосування противірусних препаратів, зокрема ацикловіру та інтерферонів [1]. Але ці препарати нерідко викликають небажані побічні впливи на організм, не запобігають розвитку серйозних ускладнень (постгерпетична невралгія, енцефаліти та ін.) і вимагають наявності значних коштів у пацієнта. Така ситуація обумовлює активний пошук нових методів діагностики, профілактики та лікування [2, 3]. Зважаючи на появу в літературі інформації про ефективність індуктора ендогенного інтерфероноутворення циклоферону та противірусного препарату протефлазиду у лікуванні хворих на вірусні інфекції [4], постало питання про можливість їх застосування при VZV-інфекції. Циклоферон має здатність стимулювати утворення α -, β - і γ -інтерферонів в організмі, але не має алергенної, мутагенної, ембріотоксичної дії, не кумулюється в організмі [5].

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 107 хворих на ОГ. Діагноз підтверджували виявленням діагностично значимого підвищення специфічних IgM та IgG. Хворих на ОГ було розділено на чотири групи. 1-а (група порівняння) – 25

пацієнтів, які у комплексному лікуванні отримували ацикловір по 400 мг 5 разів на добу per os протягом 7 днів; 2-а – 26 осіб, лікованих циклофероном по 2 мл 12,5 % розчину внутрішньом'язово в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й день; 3-я – 29 хворих, яких лікували циклофероном і ацикловіром за вище зазначеними схемами, 4-а – 27 осіб, для лікування яких використали циклоферон за зазначеною схемою та протефлазид по 5 крапель 3 рази на день протягом 2 днів і по 10 крапель 3 рази на день протягом 1 міс. Клінічні форми захворювання і локалізація герпетичних висипань у пацієнтів цих груп суттєво не відрізнялись.

Результати досліджень та їх обговорення

Лікувальну ефективність циклоферону та протефлазиду оцінювали за допомогою динаміки основних клінічних симптомів ОГ (еритеми, набряку, гіпертермічної реакції, припинення висипки, появи і відпадин кірочок, припинення болю), частоти розвитку ускладнень (постгерпетична невралгія, нагноєння елементів висипки, парестезії) та залишкових явищ (пігментація, рубці), тривалості стаціонарного лікування.

У 68 (63,6 %) хворих діагностовано везикулярно-бульозну форму герпетичних висипань у вигляді дрібних, окремо згрупованих везикул. Бульозна форма ОГ відмічена у 7 (6,5 %) хворих; везикулярно-бульозна форма – у 16 (14,9 %); геморагічна – у 12 (11,2 %), гангренозна – у 4 (3,7 %).

При застосуванні циклоферону лише в 1 (0,9 %) хворої було виявлено алергічну реакцію в перший день введення, що розцінили як індивідуальну ідіосинкразію. На прийом протефлазиду побічних реакцій взагалі не відмічали.

Еволюцію клінічних симптомів при різних схемах лікування наведено у таблиці 1 і на малюнку 1. Не виявлено суттєвої різниці за строками нормалізації температури, ліквідації набряку, зникнення еритеми, припинення висипки та відпадин

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Регрес клінічних симптомів оперізувального герпесу при різному лікуванні

Критерій	Групи хворих			
	1-а	2-а	3-я	4-а
	Симптом, доби (M±m)			
Зникнення еритеми	4,96±0,76	4,60±0,92	2,19±0,86*	3,62±0,96
Ліквідація набряку	2,83±0,94	2,56±0,70	2,00±0,65	2,35±0,55
Припинення висипки	7,04±0,77	7,00±1,06	4,08±0,68*	6,81±0,81**
Нормалізація температури	3,47±0,94	3,67±0,87	3,16±1,01	3,32±0,92
Поява кірочок	9,04±0,91	7,50±0,86	3,31±0,52*	6,36±0,65**
Відпадиння кірочок	15,60±0,93	15,78±0,91	9,33±0,66*	13,04±0,54***
Зникнення болю	14,58±0,98	12,37±0,85	7,96±0,40*	9,81±0,60***
Ускладнення і залишкові явища, %				
Ускладнення	60,0	53,8	31,0	40,7
нагноєння висипки	24,0	19,2	10,3*	18,5
парестезії	36,0	19,2	17,2*	22,2
постгерпетична невралгія	24,0	15,4	6,9*	14,8
Залишкові явища	76,0	61,5	62,1	59,3
пігментація	68,0	57,7	55,2	59,3
рубці	36,0	19,2	20,7	22,2

Примітки (тут і на мал. 1): 1-а група – лікування ацикловіром; 2-а – циклофероном; 3-я – комбінація циклоферону та ацикловіру; 4-а – комбінація циклоферону та протефлазиду. * – різниця достовірна (P<0,05) порівняно з 1-ю і 2-ю групами; ** – з 3-ю групою.

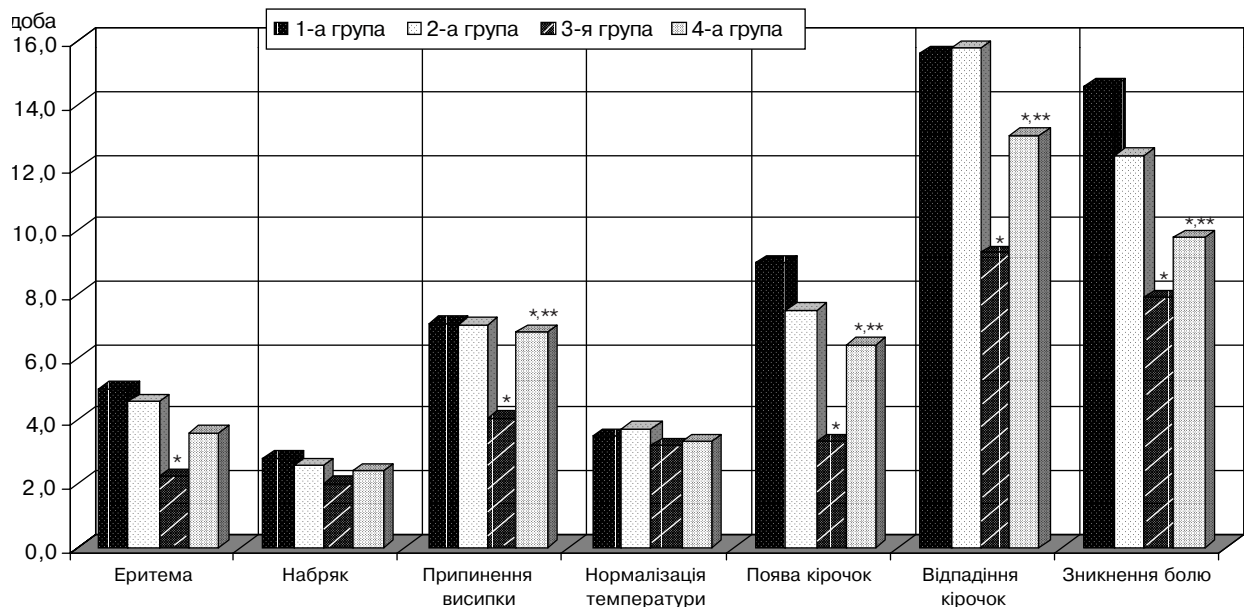
кірочок між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп. У групі хворих, які отримували циклоферон (2-а), відзначено тенденцію до більш ранньої появи кірочок і скорішого припинення болю.

У хворих 3-ї групи, які приймали комбінацію циклоферону та ацикловіру, суттєво раніше зникла еритема, припинялась поява нових елементів висипки, майже втричі швидше утворювались кірочки, біль зникав вдвічі скоріше, раніше відпадали кірочки (P<0,05).

У 4-й групі пацієнтів, які лікувались комбінацією циклоферону та протефлазиду, результати лікування за термінами зникнення еритеми і припинення висипки мали тенденцію (P>0,05) до покращення, а за строками появи і відпадиння кірочок, а також припинення болю були суттєво (P<0,05) кращими порівняно із хворими 1-ї та 2-ї груп. Проте, всі вище перераховані показники виявились гіршими (P<0,05), ніж в осіб, що отримували одночасно як імунокоригуючу, так і протівірусну терапію (3-я група).

Строки нормалізації температури та ліквідації набряку були однаковими у всіх досліджуваних групах, незалежно від схем лікування, що застосовувались.

Незважаючи на те, що за швидкістю зворотного розвитку клінічних симптомів результати лікування у пацієнтів перших двох груп були однакові, наслідки хвороби виявились кращими в осіб, які отримували імуноотропні препарати, – відзначено тенденцію до зменшення частоти нагноєння



Мал. 1. Динаміка клінічних симптомів оперізувального герпесу за різного лікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

висипки, парестезій, постгерпетичної невралгії та рубцювання. Застосування двох імуноотропних середників (комбінація циклоферону з протекфлазидом – 4-а група) не мало суттєвих переваг. Поєднання імуноотропного та противірусного засобів засвідчило не лише оптимальнішу еволюцію клінічних симптомів, але й суттєво кращі наслідки недуги (табл. 1).

Тривалість стаціонарного лікування найменшою була у групі, що приймала комбінацію циклоферону та ацикловіру – $(9,22 \pm 0,99)$ доби ($P < 0,05$) порівняно з 1-ю і 2-ю групами, відповідно $(14,72 \pm 1,04)$ і $(12,28 \pm 1,00)$ доби; в 4-й групі також відмічено скорочення терміну перебування в стаціонарі – $(10,15 \pm 1,01)$ доби.

Встановлено, що противірусна активність циклоферону по відношенню до широкого спектру вірусів обумовлена індукцією в організмі високих титрів ендogenous ІНФ [5]; молекули ацикловіру безпосередньо впливають на розмноження вірусу, вмонтовуючись в кінцеві ділянки ДНК, і в процесі наступної реплікації ця ділянка не розпізнається, відповідно не створюються нові копії ДНК вірусу [6, 7]; протекфлазид володіє противірусною активністю внаслідок блокування вірусних ферментів, також він індукує вироблення β - і γ -інтерферонів, має антиоксидантні властивості [6].

Отже, беручи до уваги зіставлення клінічної ефективності запропонованих схем, можна стверджувати, що на сучасному етапі етіологічна монотерапія ОГ є недостатньою. Оптимальним вважаємо комбінації препаратів з різним механізмом противірусної дії.

Висновки

1. Комбінація циклоферону як з ацикловіром, так і з протекфлазидом при ОГ показала кращі клінічні результати, ніж застосування одного з цих препаратів.

2. Такі ускладнення, як нагноєння висипки, розвиток парестезій, постгерпетичної невралгії, у групах, що отримували комбіноване лікування, спостерігались рідше.

3. Застосування комбінацій циклоферону з ацикловіром або протекфлазидом дозволило суттєво скоротити строки перебування пацієнтів у стаціонарі.

Література

1. Arvin A.M. Varicella-Zoster Virus // Clinical Microb. Reviews. – 1996. – V. 9, N 3. – P. 361-381.
2. Kinchington P.R. Latency of varicella zoster virus; a perplexing state // Frontiers in Bioscience. – 1999. – V. 12, N 3. – P. 200-211.
3. Ярош О.О., Гудим-Левкович О.М. Застосування нейралгін у лікуванні постгерпетичної невралгії та хронічних невропатичних больових синдромів // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 78-84.
4. Андрейчин М.А., Господарський І.Я. Індуктори синтезу інтерферону в лікуванні хворих на гострі гепатити В і С // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 191-196.
5. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Методические рекомендации / Вовк А.Д., Боброва И.А., Руденко А.А. и др. – Киев, 2000. – 24 с.
6. Протекфлазид: информационные материалы по свойствам и методикам применения. – Киев, 2002. – 68 с.
7. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 12-19.

THE CLINICAL EFFICIENCY OF CYCLOFERON AND PROTEFLAZID IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS

N.H. Zavidnyuk

SUMMARY. 107 patients with different clinical forms of herpes zoster (HZ) are inspected. Clinical efficiency of application of inductor of endogenous interferon production is analysed, in particular cycloferon and a new ukrainian preparation with antiviral activity – proteflazid in complex medical treatment of patients on HZ. Clinical data, development of complications, duration of medical treatment in stationary, served as criteria of estimation. It is exposed, that by these indexes the best results are observed in the groups of patients, which takes combinations of acyclovir or proteflazid with cycloferon.

© Бобровицька А.І., Біломеря Т.А., Кучеренко Н.П., Селіщева А.М., 2005
УДК 616.931-053.2-022.362-097:579.871

А.І. Бобровицька, Т.А. Біломеря, Н.П. Кучеренко, А.М. Селіщева
ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОГО ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА
КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ДИФТЕРІЇ ДІТЕЙ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького,
обласна санепідемстанція

Проведено комплексне вивчення клініко-імунологічних та епідеміологічних особливостей дифтерії в умовах планової вакцинопрофілактики.

Встановлено, що вакцинація при дифтерії не є гарантією від захворювання. Подальше зниження захворюваності неможливе без поліпшення діагностики серед вакцинованих з атипичним перебігом недуги і забезпечення реалізації діючого календаря щеплень у повному обсязі. Доцільним, на наш погляд, є повернення до бактеріологічного обстеження на дифтерію щеплених дітей і дорослих, хворих на ангіну та інші гострі хвороби ЛОР-органів, навіть при катаральному запаленні.

Активізація епідемічного процесу дифтерійної інфекції на фоні проведення планової вакцинації потребує комплексного аналізу провідних чинників, які зумовлюють розвиток цього процесу. Найбільш дієвими факторами, від яких безпосередньо залежить рівень захворюваності на дифтерію, є поширеність носійства токсигенних коринебактерій дифтерії та частка сприйнятливої до неї населення [1-4]. Крім того, розповсюдженню цієї інфекції з аерозольним шляхом передачі сприяє комплекс соціальних чинників, серед яких визначальну роль мають урбанізація, вакцинація та рівень клініко-бактеріологічної діагностики [5, 6]. Урбанізація сприяє постійній циркуляції коринебактерій дифтерії та визначає ризик зараження. Проведення планової вакцинопрофілактики дифтерії зменшує частку сприйнятливої до дифтерії населення [2, 4, 7]. Вакцинація проти дифтерії не є повною гарантією від захворювання. Лише врахування усіх аспектів вакцинації, її суворої індивідуалізації дадуть можливість перемогти дифтерію в Україні та звести захворюваність до спорадичних випадків. Особливістю сучасної дифтерії є наявність захворювань серед щеплених осіб. Виникнення тієї чи іншої форми інфекційного процесу при цьому визначається станом

імунної системи організму [3, 4, 7]. Клініко-бактеріологічна діагностика є відображенням рівня організації епідемічного нагляду за дифтерією, а також впливає на дієвість профілактичних і протиепідемічних заходів [6, 8].

Метою роботи було комплексне вивчення клініко-імунологічних та епідеміологічних особливостей дифтерії в умовах планової вакцинопрофілактики.

Матеріали і методи

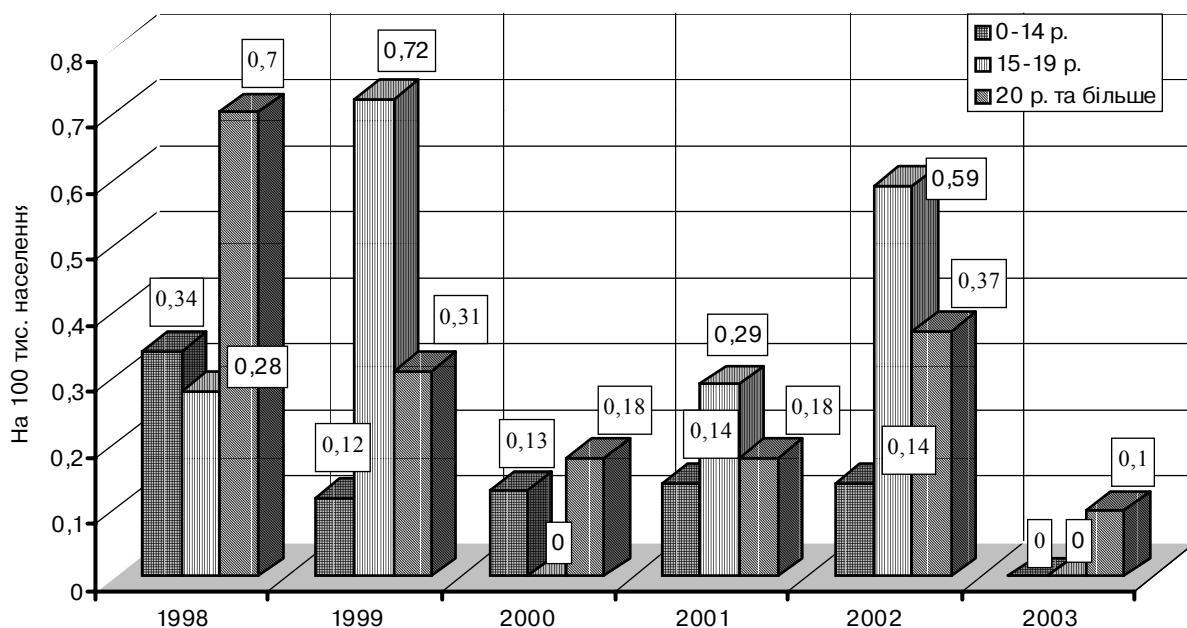
Проаналізовані дані офіційних звітів міських, районних санітарно-епідеміологічних станцій, відділів охорони здоров'я, які надходили до СЕС та УОЗ Донецької області, щодо захворюваності на дифтерію за період 1998-2003 рр. Крім того, під спостереженням було 7 дітей, хворих на дифтерію, та 117 носіїв коринебактерій віком від 0 міс. до 14 років. Діагноз дифтерії встановлювали за клінічною картиною та епідеміологічними даними при обов'язковому бактеріологічному підтвердженні. Терапія хворих включала введення протидифтерійної сироватки та антибіотиків, місцеві засоби санації ротоглотки. Носіям коринебактерій дифтерії призначали антибактерійну терапію, місцеву санацію ротоглотки та проводили лікування хронічних вогнищ інфекції ротоглотки.

Результати досліджень та їх обговорення

Епідемічне розповсюдження дифтерії, яке зросло з 1991 р. протягом наступних 5 років як в Україні, так і в Донецькій області, було зупинено у 1997 р. Протягом останніх років (1998-2003) захворюваність на цю інфекцію набула спорадичного характеру з переважним ураженням дорослого та підліткового населення – 91,7 % (мал. 1).

Показники захворюваності цього контингенту були в 2 рази вищі, ніж у дітей (0,15 на 100 тис.). Серед дитячого населення реєстрували 1-3 випадки щорічно, а в останньому році – жодного. Всього за період з 1998 по 2003 рр. на дифтерію

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Захворюваність на дифтерію дитячого, підліткового і дорослого населення Донецької області в 1998-2003 рр.

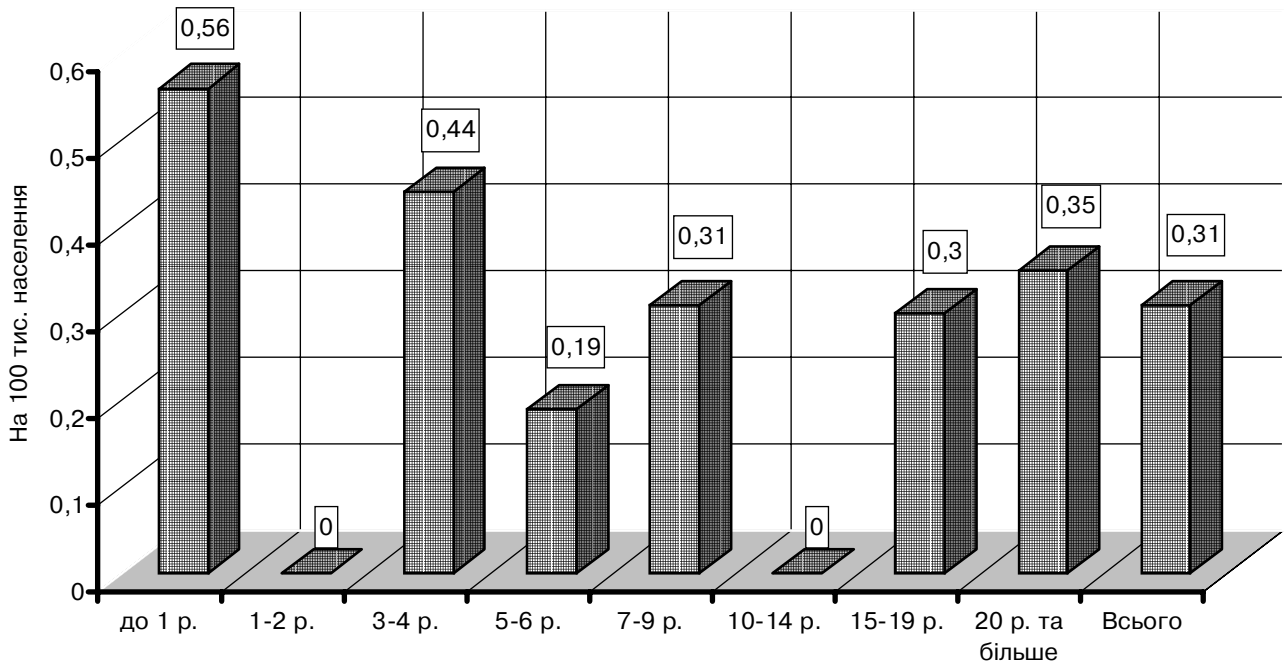
перехворіло 7 дітей, з них першого року життя – 1, від 3 до 7 років – 3, старші 7 років – 3, тобто хворіли переважно діти дошкільного віку (4). Найвищі показники захворюваності на дифтерію визначилися серед дітей першого року життя (0,56 на 100 тис. дитячого населення). Наступні рангові місця за інтенсивністю захворюваності посідали діти віком 3-4 та 7-9 років (показники на 100 тис. – 0,44 і 0,31 проти 0,19 у дітей 5-6 років життя). Серед вікових груп від 1 до 2 років життя випадки захворювання не реєструвалися (мал. 2).

Епідситуація з дифтерії, на перший погляд, зараз склалася сприятливо. Це дає змогу розраховувати на досягнення показника захворюваності у 2010 р. менше 0,1, що передбачено Національною програмою імунопрофілактики та програмними документами ВООЗ. Однак благополуччя щодо захворюваності на дифтерію серед дитячого населення є оманливим. У теперішній час відмічається висока частка тяжких форм дифтерії серед дітей (71,4 %), що свідчить про неповне виявлення захворювань (у період епідемії тяжкі форми складали 57,8 %). На це вказує і співвідношення хворих на дифтерію та бактеріоносіїв токсигенних коринібактерій, яке зараз складає 1:20 проти 1:4 в епідемічний період, тобто спостерігається гіподіагностика цієї інфекції. Підтвердженням цього є також виявлення бактеріоносіїв при діагностичних обстеженнях – від 10 до 30 випадків щороку (35 % від усіх зареєстро-

ваних випадків бактеріоносійства токсигенних штамів). Отже, при належному рівні діагностики захворюваність на дифтерію дитячого населення в середньому становила б не більше 5-6 випадків на рік (показник 0,6-1,2 на 100 тис. населення).

Одним з несприятливих чинників є недостатнє забезпечення Донецької області протидифтерійними препаратами: АКДП-вакциною, особливо АДП-М-анатоксином, що негативно впливає на своєчасне охоплення щепленнями і відповідно – на стан популяційного імунітету дитячого й дорослого населення. Адже саме особи, які імунізовані з порушеннями календаря, становлять 42,8 % захворювань дітей і близько 50 % дорослих. При цьому, якщо дефіцит постачання АКДП-вакцини у другому півріччі 2004 р. вже подолано, то забезпеченість АДП-М-анатоксином третій рік поспіль становить 20-40 %. Це перешкоджає ревакцинації дорослих, щеплених п'ять і більше років тому. До цього часу проблемним залишається питання щодо імунізації недостатньо соціально адаптованих верств населення, в тому числі дітей. В осередках дифтерії, які виникають в таких родинах, щонайменше кожна третя особа не має відповідних вікових щеплень внаслідок міграції. Двоє з семи захворювань дітей в анамнезі життя не мали відомостей про щеплення саме з цієї причини.

Безборонна циркуляція *Corynebacterium diphteriae* на тлі імунізації та формування антитоксичного



Мал. 2. Захворюваність на дифтерію населення Донецької області в різних вікових групах за період 1998-2003 рр.

імунітету призводить до прихованого перебігу епідемічного процесу і не дозволяє повністю ліквідувати дифтерію. Тому сьогодні на перший план виходить досить несприятлива епідемічна ситуація серед дітей. Вона потребує пильної уваги та вирішення питань щодо своєчасної та достовірної діагностики як захворювання, так і бактеріоносійства, особливо під час зростання захворюваності на ГРВІ й загострення хронічних запальних процесів з боку дихальних шляхів серед дітей раннього віку.

У сучасних умовах боротьба з дифтерією ґрунтується на підтримуванні штучного антитоксичного імунітету, ранній діагностиці та госпіталізації хворих з різними клінічними формами дифтерії, а також виявленні бактеріоносіїв та їх санації за допомогою антибактерійних препаратів, зокрема антибіотиків.

При детальному вивченні перебігу інфекційного процесу під час дифтерії серед щеплених згідно зі схемою встановлено, що у 117 дітей спостерігалось носійство токсигенного штаму дифтерійної палички, у 7 – дифтерія ротоглотки (співвідношення хворих і бактеріоносіїв склало 1:16). Це свідчить про високий рівень захищеності та вказує на інфекційний процес у формі бактеріоносійства, а також дає можливість припустити наявність гіподіагностики дифтерії серед дітей. Серед хворих на дифтерію переважали діти (5) з порушенням графіка щеплень і вони мали середньотяжкий ступінь диф-

терії. Нещепленою була 1 дитина з тяжким ступенем хвороби. При бактеріологічному дослідженні спостерігалось виділення токсигенного штаму коринібактерій дифтерії біовару *gravis* (*tox+*). У 2 дітей діагностована локалізована плівчаста дифтерія мигдаликів, у решти – токсична дифтерія I-II ступеня з ускладненням у вигляді міокардиту та токсичного нефрозу. Лікувальна тактика була диференційованою залежно від клінічної форми дифтерії, тяжкості, наявності ускладнень і супутньої патології. Летальних випадків не реєстрували.

Серед 117 носіїв коринібактерій дифтерії 97 виділяли токсигенні штами збудника *Corynebacterium diphtheriae gravis* (*tox+*), 20 – *Corynebacterium diphtheriae mitis* (*tox+*).

Діти мали попередній діагноз «загострення хронічного тонзиліту» (50), «гостра респіраторна вірусна інфекція» (47), інші – не мали вогнищ хронічного захворювання. Все це потребувало диференційної діагностики з дифтерією, локалізована форма. Усі діти раніше були щеплені проти дифтерії. Температура тіла у 71 дитини коливалася в межах 37,3-37,5 °С при наявності запалення катарального характеру на мигдаликах (47), спостерігались біль у горлі (51), лімфаденопатія (63), гіпертрофія мигдаликів I-II ступеня (72) та відсутність нашарувань (116). Зміни з боку гемограми характеризувалися лейкопенією (112), нейтропенією (99), ШОЕ 5-7 мм/год у всіх дітей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації та активності процесів розпаду уражених тканин був використаний інтегральний гематологічний показник – лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Кальфа-Каліфа. Проведені дослідження свідчать, що показники ЛІІ достовірно не відрізнялись від таких величин у здорових дітей ($1,2 \pm 0,4$), тобто не виявлявся значний ступінь агресії. Аналіз напруженості антитоксичного протидифтерійного імунітету, за даними реакції пасивної гемаглютинації, проводили з використанням середньої геометричної титру (СГТ) в $\log$. На момент встановлення діагнозу (в перші 2-5 днів від початку хвороби) СГТ в $\log$ протидифтерійних антитіл у бактеріоносіїв і хворих з локалізованими формами дифтерії середньотяжкого та тяжкого ступеня становила: $7,08 \pm 0,31 \log_2$, $6,54 \pm 0,51 \log_2$, $11,3 \pm 0,54 \log_2$, тобто у бактеріоносіїв і хворих з локалізованими формами середнього ступеня тяжкості вона не відрізнялася ($P > 0,05$).

Санація носіїв коринебактерій дифтерії еритроміцином виявилась надійним методом боротьби з носійством – у середньому до 92 % носіїв звільнилися від збудника, резистентності у коринебактерій дифтерії не відмічалось. Вторинних випадків дифтерії, за даними бактеріологічних досліджень, не було зареєстровано – проведення антибіотикотерапії запобігало клінічним проявам дифтерійної інфекції.

Висновки

1. Вакцинація при дифтерії не є повною гарантією від захворювання.
2. Подальше зниження захворюваності на дифтерію до поодиноких випадків неможливе без впровадження цілеспрямованих заходів, зокрема покращення її діагностики серед щеплених осіб з атиповим перебігом хвороби та забезпечення реалізації діючого календаря щеплень у повному обсязі.
3. Доцільним, на наш погляд, є повернення до бактеріологічного обстеження на дифтерію щеплених дітей і дорослих, хворих на ангіни та інші гострі хвороби ЛОР-органів, ГРВІ, навіть при катаральному запальному процесі.

Література

1. Возианова Ж.И., Овчаренко П.А., Шестакова И.В. Клинико-эпидемиологические особенности дифтерии у взрослых // Врачеб. дело. – 1991. – № 8. – С. 106-109.

2. Сердюк А.М. Стан і перспективи боротьби з керованими інфекціями на Україні // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 1. – С. 5-9.

3. Крамарев С.О., Міхальський Л.О., Фуртат І.М. Стан антибактеріального імунітету дітей, хворих на дифтерію, та носіїв коринебактерій дифтерії // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 4. – С. 22-25.

4. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю. Можливість підвищення ефективності імунізації проти дифтерії // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003 р. Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 46-48.

5. Москалюк В.Д. Клініка та ускладнення дифтерії у дорослих // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 4. – С. 18-22.

6. Гладка О.А. Шляхи вдосконалення моніторингу за циркуляцією збудника дифтерії в умовах зниження захворюваності // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003 р. Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 48-50.

7. Деміховська О.В. Динаміка колективного імунітету та структури популяції збудника у зв'язку з активізацією дифтерії // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 1. – С. 12-16.

8. Кириленко В.А., Кириленко Т.В. Про епідеміологічну та клінічну роль коринебактерій у поширенні дифтерії // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003 р. Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 94-96.

FEATURES OF MICROBIOLOGICAL PROCESS AND CLINICAL COURSE OF DIPHTHERIA IN CHILDREN

A.I. Bobrovytska, T.A. Bilomerya, N.P. Kucherenko, A.M. Selishcheva

SUMMARY. The complex analysis of clinico-immunological and epidemiological features of diphtheria in conditions of a scheduled vaccinal prevention has been carried out.

It has been established, that vaccination at diphtheria does not warn from the disease. The further lowering of the sick-rate is not possible without improvement of its diagnostics among vaccinated people with atypical course of disease and maintenance of implementation of the valid calendar of inoculations in a full volume. In our opinion the returning to bacteriological examination on diphtheria of inoculated children and adults to be ill with angina and other acute laryngeal diseases even at catarrhal inflammations is expedient.

І.Б. Нітефор

РОЛЬ ВІРУСНОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ

Івано-Франківська державна медична академія

Метою дослідження було вивчення частоти вірусної урогенітальної інфекції у жінок з мимовільними викиднями. Обстежено 68 жінок, яким встановлено діагноз неповного мимовільного викидня чи викидня, що не відбувся. Всім жінкам проведені загальноклінічні обстеження, кольпоскопія, УЗД, бактеріоскопічне дослідження з цервікального каналу, піхви та уретри, цитологічне дослідження відбитків зішкребку з порожнини матки на виявлення цитомегалічних клітин, визначення IgG до вірусу простого герпесу II типу та цитомегаловірусу (ЦМВ) методом імуноферментного аналізу.

Вірусна урогенітальна інфекція виявлена у 52 обстежених, що свідчить про велику поширеність герпетичної та цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) та її негативний вплив на перебіг вагітності.

Значну загрозу серед відомих герпесвірусів людини під час вагітності становлять віруси простого герпесу і ЦМВ. Інфікування ЦМВ виявляють у 50-85 % вагітних. Вперше під час вагітності інфікується 11-12 % жінок, при тому, що загальна поширеність ЦМВ у розвинутих країнах складає 40-50 %, а в країнах, що розвиваються, – 60-100 %. Останнім часом існує тенденція до збільшення частоти ЦМВІ у вагітних та її здатність до епідемічного поширення. [1]. Згідно з даними А. Mindel, антитіла до вірусу простого герпесу I типу визначаються у 99 % дорослого населення, а II типу – у 73 %. Однак більшість дослідників вважає, що справжня ситуація з герпесвірусними інфекціями невідома через значну частоту безсимптомних форм [2].

Вірус простого герпесу та ЦМВ подібні між собою здатністю встановлювати стан латентності в організмі. Латентність – це здатність вірусу до персистенції в інфікованих клітинах за відсутності вірусної реплікації і практично без експресії вірусних білків [3]. Віруси простого герпесу персистують в нейронах регіонарних гангліїв чутливих нервів, а ЦМВ – у макрофагах і слинних залозах [4].

Однією із загальних умов для активації вірусів є послаблення резистентності господаря. Сама вагітність з її еволюційно адаптованими механізмами фізіологічної імуносупресії, що забезпечує подолання імунного конфлікту «мати-плід», в імунокомпетентних осіб залишається сьогодні основним фактором у реактивації латентної герпетичної інфекції, практично безпечної для носія вірусу і часто згубної для плода [5].

Метою дослідження було вивчення частоти вірусної урогенітальної інфекції у жінок з мимовільними викиднями.

Матеріали і методи

Обстежено 68 жінок з акушерськими втратами у I триместрі вагітності, що перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні № 1 міського пологового будинку м. Івано-Франківська. Всім жінкам проведені загальноклінічні обстеження, кольпоскопія, УЗД, бактеріоскопічне дослідження мазків з цервікального каналу, піхви та уретри, цитологічне дослідження відбитків зішкребку з порожнини матки на виявлення цитомегалічних клітин, які мають одне або два великі внутрішньоядерні включення («совине око»), визначення IgG до вірусу простого герпесу II типу та ЦМВ методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Для виявлення цитомегалічних клітин мазки після фіксації в суміші спирту з ефіром фарбували за Романовським-Гімзою. Утворення таких клітин характерно тільки для ЦМВІ, і їх виявлення при гістологічному обстеженні матеріалу автопсій має безперечне діагностичне значення [6].

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті обстежень вірусна урогенітальна інфекція виявлена у 52 обстежених, що становить 76,4 % (I група). Поєднання цитомегаловірусної та герпетичної інфекції (тобто виявлення IgG до вірусу простого герпесу II типу та ЦМВ методом ІФА) було у 92,8 % випадків (48 жінок). В 1 жінки (1,8 %) виявлені антитіла лише до ЦМВ і у 3 жінок (5,4 %) –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

до вірусу простого герпесу II типу. У 16 жінок (23,6 %) антитіл до вірусу простого герпесу II типу та ЦМВ не виявлено (II група).

Анамнестичні дані та загальноклінічні обстеження свідчать, що на хронічні запальні захворювання яєчників страждає 52 % (27 жінок), що у 2 рази частіше, ніж у жінок II групи (25 %, $P < 0,01$). Перинатальні втрати на різних термінах гестації у жінок з вірусною уrogenітальною інфекцією в анамнезі спостерігались у 2,4 рази частіше, ніж у жінок II групи.

У 80 % жінок з виявленою вірусною інфекцією були кандидозні кольпіти, що в 4,1 разу більше, ніж у жінок II групи ($P < 0,05$).

Подібні результати отримані при кольпоскопічному обстеженні шийки матки. У 46 % жінок I групи діагностовано патологію шийки матки, що в 4,4 разу частіше, ніж у жінок II групи ($P < 0,01$).

Оцінюючи результати цитоскопічного дослідження, слід зазначити, що у жінок з позитивними титрами антитіл до вірусів у мазках-відбитках із зішкребку з порожнини матки та цервікального каналу у 80 % випадків (46 жінок) виявлено клітини з гіперхромними ядрами та нейтрофільні гранулоцити, а у 32 % випадків (16 жінок) – типові цитомегалічні клітини. У жінок II групи цитоскопічний метод обстеження не дав жодного позитивного результату.

Висновок

У разі позитивних титрів IgG до вірусних інфекцій, виявлення цитоскопічним методом типових цитомегалічних клітин у мазках, а також наявності супутньої гінекологічної патології (запальні захворювання яєчників, патологія шийки матки, кандидозні кольпіти) можна стверджувати, що етіологічним фактором виникнення перинатальних втрат у I триместрі вагітності є вірусна уrogenітальна інфекція.

Література

1. Толкач С., Писарева С., Курищук К. Вплив цитомегаловірусної та герпетичної інфекції на перебіг вагітності, по-

логів, стан плоду та новонародженого // Ліки України. – 2001. – № 9. – С. 34-36.

2. Зайдієва З.С., Тютюнник В.Л., Орджоникідзе Н.В. Перинатальні аспекти герпетическої інфекції // Акушерство і гінекологія. – 1999. – № 1. – С. 4-7.

3. Марков І.С., Вловиченко Ю.П., Щербинська Е.С. Мониторинг хронічних герпесвірусних інфекцій і профілактика внутрішньотробоного зараження плода у вагітних: обнадіжувальна перспектива // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2004. – № 1. – С. 6-14.

4. Кубанов А.А., Зудін А.Б. Герпетическа інфекція: особливості течії, діагностика, проблеми лікування резистентності // Вісник дерматології і венерології. – 2000. – № 3. – С. 10-15.

5. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. Персистенція вірусів: імунологічні і патогенетичні аспекти // Клініч. медицина. – 1998. – № 12. – С. 19-24.

6. Кононенко В.В. Генералізована цитомегаловірусна інфекція з ураженням нервової системи у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія) // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 18-23.

RкLE кF URкGENITAL VIRAL INFECTIкN IN NкNCARRYING кF PREGNANCY

I.B. Nitefor

SUMMARY. The aim of our research is the study of urogenital viral infection frequency in women with spontaneous abortion. 68 women with diagnosis of incomplete unintentional abortion or might-have-been abortion were examined. All women were undergone to general clinical investigations colposcopy, ultrasonic diagnostics, bacterioscopy from cervical canal, vagina and urethra, cytologic study of scrape imprint from uterine cavity for the purpose of revealing of cytomegalic cells and determination of IgG to virus of herpes simplex of type II and cytomegalovirus by method of immune-enzyme analysis.

Urogenital viral infection was revealed in 52 examined women, which testifies to the wide prevalence of herpes and cytomegalovirus infection and its negative influence on pregnancy course.

© Павлишин Г.А., 2005
УДК 616-053.31-022.7]-036.8

Г.А. Павлишин

ПЕРИНАТАЛЬНА ІНФЕКЦІЯ ТА ЛЕТАЛЬНІСТЬ У ПЕРІОД НОВОНАРОДЖЕНОСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано основні причини летальності новонароджених відділення інтенсивної терапії за 2000 р., з'ясовано поширеність основних нозологічних форм. Виявлено низку несприятливих анте- та інтранатальних чинників, особливості клінічного перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених з перинатальною інфекційною патологією. Отримані результати підтверджують необхідність нових підходів до методик підвищення ефективності лікувально-діагностичних заходів у цій групі хворих.

Перинатальні інфекції є однією з важливих та актуальних проблем сучасної неонатології [1]. Актуальність цього питання зумовлена низкою проблем. По-перше, з року в рік зростає роль інфекційної патології у формуванні перинатальної захворюваності. Інфекційні захворювання діагностуються у 50-60 % госпіталізованих доношених і в 70 % недоношених новонароджених [2-4]. У структурі захворюваності новонароджених у відділенні інтенсивної терапії Тернопільської обласної дитячої лікарні інфекційна патологія займає перше місце, утримуючи свої позиції і на сьогодні. По-друге, в структурі неонатальної смертності також збільшилась питома вага перинатальної інфекційної патології. За результатами патологоанатомічних досліджень, у 38 % померлих дітей інфекційні захворювання є основною причиною смерті або ж тим фоновим станом, який ускладнює перебіг основної патології [1, 5].

Метою роботи було провести аналіз летальності новонароджених відділення інтенсивної терапії за 2000 р., з'ясувати поширеність основних нозологічних форм і методи підвищення ефективності лікувально-діагностичних заходів.

Матеріали і методи

За матеріалами архівних медичних карт стаціонарного хворого проведено клініко-статистичний аналіз летальності

новонароджених, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії обласної дитячої клінічної лікарні. Так, за 2000 р. у цьому відділенні від інфекційної патології померла 31 дитина, з них 18 хлопчиків (58 %) і 13 дівчаток (42 %).

Більшість дітей (58 %) народилися доношеними, 39 % – передчасно і 3 % – переносними. Госпіталізація дітей у відділення в основному (65 %) здійснювалася на першу добу життя виїзною транспортною бригадою, впродовж першого тижня життя – близько третини (32 %) новонароджених, у віці більше 7 днів госпіталізовано 3 % дітей. Варто зазначити, що 94 % госпіталізованих хворих направлялися у відділення інтенсивної терапії з пологових будинків, лише 6 % – були переведені з соматичного відділення (II етапу виходжування недоношених).

Результати досліджень та їх обговорення

Отримані дані свідчать про те, що основними діагнозами акушерських стаціонарів, з якими діти були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії для новонароджених (ВІТН), були: у 65 % дітей – хронічна гіпоксія плоду та ураження нервової системи, у 19 % – внутрішньоутробна інфекція, 6 % госпіталізовані з діагнозом недоношеність.

На підставі клініко-анамнестичних даних, результатів додаткових методів дослідження у всіх госпіталізованих новонароджених верифіковано перинатальну інфекцію – як основний діагноз у 87 % дітей, у 13 % – як супутній.

Патологоанатомічне дослідження померлих у всіх випадках підтвердило перинатальну інфекцію як основну причину летального висліді, причому у 55 % випадків – специфічного генезу: вірусна етіологія встановлена у 29 % хворих, токсоплазмозна – у 16 %, близько 10 % – мікоплазмозна природа інфекції, лістеріоз – у 3 % дітей. Необхідно зазначити, що у більшості випадків (53 %) спостерігалася асоціація цих збудників у комбінації з бактерійною флорою, здебільшого грамнегативною, що свідчить на користь внутрішньолікарняного інфікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вік матерів коливався від 16 до 43 років і складав у середньому ($29,2 \pm 2,1$) року. Від першої вагітності народилося 48 % дітей, від повторних вагітностей – 52 %, ті, що народили вперше, склали 52 %, повторно – 48 %.

За даними анамнестичного аналізу, у всіх новонароджених спостерігалися несприятливі чинники в антенатальному та інтранатальному періодах (табл. 1).

Таблиця 1

Анте-інтранатальні фактори ризику

Фактор	Кількість випадків	
	абс.	%
ГРВІ під час вагітності	8	26
Анемія різного ступеня	20	65
Пневмонія, ангіна	3	10
Пієлонефрит	4	13
Загроза переривання вагітності	5	16
Фетоплацентарна недостатність	9	29
Гестози	5	16
Багатоводдя, маловоддя	5	16
Обтяжений акушерський анамнез	5	16
Генітальна патологія	6	19
Ендокринна патологія	3	10
Відсутній	6	19
Тривалий безводний період	5	16
Каламутні навколоплідні води	6	19
Аномалія плаценти	2	6
Патологічні пологи	15	48
Пологи на дому	3	10
Асфіксія	18	58

Особливістю антенатального періоду є висока частота (до 40 %) поєднання несприятливих чинників соматичної та інфекційної патології, соматичної та гінекологічної патології жінки.

Інтранатальний період у більшості (90 %) дітей характеризувався такими ускладненнями як стрімкі пологи (у 26 %), затяжні пологи (у 23 %), слабкість пологової діяльності з медикаментозною стимуляцією (у 25 %), передчасне відшарування плаценти, щільне прикріплення плаценти з ручним відділенням (у 6 %). У 10 % жінок пологи відбулися на дому. 13 % дітей народилися шляхом кесарського розтину.

Функціональний стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар. 58 % новонароджених дітей народилися з ознаками тяжкої та помірної асфіксії. У 13 % дітей функціональний стан при народженні адекватно не оцінений, оскільки у 3 випадках пологи відбулися на дому, в 1 випадку – в термін 26-27 тиж гестації.

У ранньому адаптаційному періоді у всіх дітей спостерігалися прояви дизадаптації у вигляді синдрому дихальних розладів (СДР) і неврологічної симптоматики. Дихальна недостатність I ступеня спостерігалася у 29 % хворих, прояви дихальної недостатності II-III ступеня з переведенням на кероване дихання мали місце у 71 % пацієнтів. У неврологічному статусі переважали синдроми пригнічення у 55 % новонароджених з наступним розвитком неонатальної коми та судомний (32 %) у вигляді тонічних, тоніко-клонічних судом, які тяжко піддавалися медикаментозній терапії. Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості спостерігався у 10 % пацієнтів, гіпертензивно-гідроцефальний синдром – у 3 %.

У клінічній картині поряд із СДР та неврологічними порушеннями спостерігалися набряковий синдром у 42 % новонароджених, гарячка (від субфебрильних до фебрильних цифр) у 58 %, причому як у доношених, так і в недоношених новонароджених. Рання поява жовтяниці мала місце у 65 % випадків, затримка внутрішньоутробного розвитку – у 32 % дітей, стигми дизембріогенезу – у 13 %. З перших днів життя 87 % новонароджених вигодовувалися через зонд через відсутність смоктального та ковтального рефлексів.

Результати лабораторних досліджень виявили значні зміни в гемограмі: анемія (з перших днів життя) у 35 % хворих, лейкоцитоз – у 32 %, лейкопенія – у 6 %, зсув формули вліво – у 84 %, тромбоцитопенія – у 26 %, порушення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІІ) у 94 %. В біохімічному аналізі крові спостерігалися гіпопротеїнемія (у 52 %), гіпербілірубінемія (у 83 %), збільшення рівня сечовини (у 58 %), креатиніну (у 29 %), електролітні порушення у вигляді гіпокальціємії, гіперкаліємії, гіпонатріємії (у 16 % випадків).

Патологічні зміни ліквора реєструвалися у 32 % хворих. У більшій частині випадків (60 %) виявлено клітинно-білкову (від помірного плеоцитозу до цитозу, який не підлягає підрахунку), у решти – білково-клітинну дисоціацію (білок у межах 0,73-5,87 г/л).

За даними мікробіологічного дослідження, здебільшого (у 68 % випадків) виділялась грамнегативна флора (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*) з випорожнень, слизової ротоглотки, крові, пупкової ранки. Грампозитивну флору (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus*) виділяли в 35 % випадків, переважно були колонізовані пупкова ранка та слизова ротоглотки. Гриби роду *Candida* виділені у 6 %. У більшості хворих була асоціація представників грамнегативної

мікрофлори в поєднанні з грампозитивною та грибовою флорою.

Для верифікації перинатальної інфекції 45 % хворих обстежено методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-системи фірми «OR-Genix». У 23 % пацієнтів виявлено підвищення рівня IgG, у 6 % підвищені одночасно показники IgG та IgM до цитомегаловірусної інфекції. При дослідженні у 6 % хворих виявлено підвищення IgG до токсоплазмозної інфекції. У 10 % хворих результати обстеження були негативними.

Гістологічне дослідження плаценти проведено у 32 % випадків. При цьому виявлені запальні зміни в поєднанні з дистрофічними, які проявляються інфільтрацією децидуальних оболонок, міжворсинчастого простору, термінальних ворсин, амніону, дистрофічними змінами в децидуальній оболонці, стромі ворсин, вогнищами фібриноідного некрозу, петрифікатами.

Більшість (81 %) дітей починала отримувати антибактерійну терапію ще з пологового будинку. На цьому етапі лікування в основному проводили пеніциліном, напівсинтетичними пеніцилінами (ампіцилін) у 36 % хворих і цефалоспоринами I покоління (цефазолін) у 35 % випадків. Аміноглікозиди (гентаміцин) в пологовому будинку призначали 10 % пацієнтів. На II етапі лікування – у відділенні інтенсивної терапії 52 % новонароджених отримували лікування тими ж препаратами, що і в пологовому будинку, або ж призначали комбінацію напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів I покоління з аміноглікозидами. Цефалоспорини III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) призначали 32 % хворих у вигляді монотерапії чи в комбінації з аміноглікозидами. У комплексному лікуванні всі хворі отримували інфузійну терапію з включенням кріоплазми, альбуміну, гемостатичної, дегідратаційної, симптоматичної терапії.

Тривалість лікування у ВІТН відзначалася розмаїттям: 6 % дітей перебували на лікуванні до 1 доби, більша частина хворих (61 %) – впродовж 7 днів, 23 % пацієнтів – до 2 тиж., більше 2 тиж. у відділенні перебували 10 % хворих.

Таким чином, аналіз померлих за 2000 р. показав певні проблеми в неонатологічній службі. Більшість померлих складали доношені діти, що суперечить нормальному (фізіологічному) природному відбору. Основною причиною смерті новонароджених, несприятливого наслідку захворювання була перинатальна інфекція, асоційована здебільшого з грамнегативною (внутрішньолікарняною) флорою. Перинатальна інфекція частіше

спостерігалася у хлопчиків, що, очевидно, пов'язано з генетично обумовленою зниженою резистентністю їх до інфекційної патології.

Наявність хронічної гіпоксії в антенатальному та інтранатальному періодах, асфіксії новонародженого вказує на високий ризик виникнення перинатальної інфекції. На сьогодні вірусна інфекція, часто асоційована з іншими видами збудників (здебільшого бактерійної етіології), найбільш поширена серед новонароджених з перинатальною патологією. Серед несприятливих антенатальних та інтранатальних чинників у виникненні перинатальних інфекцій мають значення анемія вагітних різного ступеня тяжкості, фетоплацентарна недостатність, генітальна патологія, інфекційні захворювання вагітних, патологічний перебіг пологів. Особливістю антенатального періоду є часте поєднання несприятливих чинників (соматичної та інфекційної патології, соматичної та гінекологічної). Не виключено, що саме перинатальні інфекції є одним з важливих чинників, які зумовлюють патологічний перебіг пологів і розвиток тяжких порушень у новонароджених.

Характерною ознакою перинатальних інфекцій є неспецифічність клінічних проявів незалежно від етіологічного чинника, а тому ця патологія часто приховується маскою асфіксії, ураженням нервової системи, затримкою внутрішньоутробного розвитку, про що свідчать висновки пологових стаціонарів, звідки ці діти направляються.

Клінічними особливостями перинатальних інфекцій були дихальні розлади з різним ступенем дихальної недостатності та неврологічні порушення у вигляді судомного синдрому, пригнічення та розвитку неонатальної коми. Прогностично несприятливими ознаками перинатальних інфекцій є судомний синдром і неонатальна кома у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку та у недоношених. Ще однією клінічною особливістю перинатальних інфекцій є інтоксикаційний синдром у вигляді тривалого підвищення температури тіла до субфебрильних чи фебрильних цифр як у доношених, так і в недоношених дітей. Будь-які прояви дизадаптації новонародженого повинні насторожувати неонатологів щодо можливості розвитку перинатальної інфекції.

Результати патогістологічного дослідження плацент при перинатальній інфекційній патології показали поєднання запальних і дистрофічних змін, ознаки хронічної фетоплацентарної недостатності, що підтверджують несприятливий перебіг антенатального періоду стосовно поєднаного впливу хронічної гіпоксії та інфікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Щодо серологічних методів діагностики перинатальних інфекцій, можна зауважити, що чіткої кореляції між величиною досліджуваних показників і наслідками захворювання не виявлено, тому метод ІФА з визначенням рівня специфічних антитіл IgG, IgM доцільно використовувати як скринінг обстеження на внутрішньоутробну інфекцію, а не для верифікації діагнозу.

Результати мікробіологічного дослідження підтвердили домінування грамнегативної флори в колонізації новонароджених відділення інтенсивної терапії, яка часто асоціювалась з грампозитивною флорою. Проте варто зазначити, що контамінація слизової ротоглотки та кишечника грамнегативною флорою частіше спостерігалася у дітей, які попередньо ще з пологового будинку отримували антибактерійну терапію. А тому цілком ймовірно є недоцільність застосування антибактерійної терапії у вигляді напівсинтетичних пеніцилінів та цефалоспоринов І покоління як продовження лінії лікування пологових стаціонарів на II етапі у відділенні інтенсивної терапії.

Висновки

1. Перинатальна інфекційна патологія є основною причиною смерті новонароджених відділення інтенсивної терапії Тернопільської обласної клінічної лікарні за період 2000 р.
2. Одним з діагностичних маркерів перинатальних інфекцій є хронічна гіпоксія плода, асфіксія новонародженого.
3. Комплексна оцінка стану здоров'я новонародженого в ранньому неонатальному періоді підтверджує відсутність специфічних клінічних ознак перинатальної інфекційної патології.
4. Діагностична цінність рутинних лабораторних методів у ранньому неонатальному періоді на підставі визначення специфічних антитіл імунферментним аналізом низька.
5. Результати дослідження демонструють необхідність перегляду антибактерійної терапії для лікування новонароджених на етапі відділення інтенсивної терапії. Диференційований підхід до

адекватної антибактерійної терапії з урахуванням результатів мікробіологічного дослідження у новонароджених II етапу лікування з проявами перинатальних інфекцій дозволить підвищити ефективність терапії та знизити показники летальності.

Література

1. Шунько Є.Є., Лакша О.Т. Проблема перинатальних інфекцій у сучасній неонатології // Нова медицина. – 2002. – № 1. – С. 30-35.
2. Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 10-16.
3. Шунько Є.Є., Катоніна С.П., Костюк О.О. Проблема перинатальних TORCH-інфекцій у вагітних та новонароджених груп високого ризику // Перинатальні інфекції – сучасний погляд на проблему: Мат. конф. – Київ, 1999. – С. 34-36.
4. Шунько Е.Е., Сюрха Ю.П., Костюк Е.А. Современные подходы к диагностике и лечению герпетической инфекции у новорожденных с перинатальной патологией // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 97-100.
5. Сміян І.С., Боднар Я.Я., Квік І.І., Орел М.М. Патогенез пневмоній у дітей // Журнал АМН України. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 695-701.

PERINATAL INFECTION AND LETHALITY IN NEONATAL PERICARD

H.A. Pavlyshyn

SUMMARY. *The main causes of neonatal lethality in intensive care department in 2000 have been analysed, prevalence of the basic nozologic forms has been elucidated. The number of unfavorable ante- and intranatal factors, features of clinical course of early neonatal period of newborns with perinatal infectious pathology have been revealed. The data obtained prove the necessity of new approaches to the methods of improvement the efficacy of treatment and diagnostical measures in this group of patients.*

© Андрейчин М.А., Карімов І.З., 2005
УДК 616-022.7+616.981.49+616-071:615:577.1

М.А. Андрейчин, І.З. Карімов

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БЕМІТИЛУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Обстежено 58 хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості віком 17-58 років. З них 33 пацієнти одержували традиційне лікування, а 25 хворим додатково в комплексну терапію був включений бемітил. Показано, що бемітил сприяє скороченню курсу антибактерійної терапії, виявляє позитивний ефект на перебіг захворювання, про що свідчить швидша нормалізація показників пероксидації білків і ліпідів, регрес клінічних симптомів й зниження кількості ліжко-днів.

Одне з центральних місць в етіологічній структурі діарейних захворювань займає сальмонельоз. Епідеміологічна ситуація із захворюваністю на сальмонельоз в Україні визначається зараз як несприятлива і яка має тенденцію до погіршення [1-3].

Відповідно до сучасних уявлень, важливу роль у патогенезі запальних захворювань, в тому числі сальмонельозу, відіграють системи переокислювання, а також мембраностабілізуювальні процеси. Активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при сальмонельозі в експерименті і в хворих відзначена як у клітинах-мішенях, так і в сироватці крові [1, 4]. Підвищена продукція вільних радикалів (ВР) може призводити до незворотних ушкоджень багатьох клітинних структур, включаючи мембрану, цитоскелет і ДНК [5]. Активні форми кисню (АФК) можуть модифікувати білки опосередковано, тобто через продукти їх первинної взаємодії з іншими біомолекулами. Останнім часом накопичуються результати досліджень, що свідчать про міцний зв'язок процесів окисної модифікації білків (ОМБ) і ПОЛ при патологічних станах [6, 7].

Показано, що білкова деградація виявляється сильніше, ніж ПОЛ, при розвитку септичного шоку і є раннім показником септичного процесу в хворих [8]. Підвищення рівня ОМБ при гострих кишкових інфекціях (ГКІ) і сальмонельозі зокрема відзначено також нами [9].

Слід зазначити, що терапія хворих на ГКІ істотно обмежена через розширення резистентності збудників до антибіотиків, хіміопрепаратів, а також розвиток дисбактеріозу, лактазної недостатності, зростання ризику формування хронічних захворювань кишечника [1, 2, 4]. Більш того, при лікуванні гастроінтестинальних форм сальмонельозу використання антибактерійних препаратів не показане [1, 4]. Разом з тим клініцисти при комплексному лікуванні сальмонельозу, поряд з регідrataцією, дезінтоксикаційними засобами, сорбентами, пробіотиками, імунотропними препаратами, продовжують застосовувати антибактерійні засоби до одержання результатів бактеріологічного обстеження. Таким чином, у більшості випадків тривалість застосування антибіотиків і/чи хіміопрепаратів при сальмонельозі складає 5-6 діб, коли стають відомі результати бактеріологічного аналізу, відносно нормалізуються випорожнення і регресує інтоксикаційний синдром.

Виходячи з вищевикладеного, зрозуміла актуальність удосконалювання методів лікування сальмонельозу з урахуванням патогенетичних особливостей, що дозволило б скоротити чи взагалі виключити антибактерійну терапію, а це можливо лише при відносно швидкій позитивній динаміці, коли ознаки інтоксикації та дегідrataції ліквідуються раніше, ніж будуть отримані результати бактеріологічного дослідження. З погляду практичного лікаря, очевидно й те, що, якщо в перші 1-2 доби при проведенні хворому з підозрою на сальмонельоз адекватної патогенетичної терапії буде відзначатися виражена позитивна динаміка, то лікар не буде схилитися до призначення антибактерійної терапії з метою «перестраховки». У цій ситуації в комплексі терапевтичних заходів призначення в гострому періоді препарату, що володіє могутньою антиоксидантною, мембраностабілізуювальною, антигіпоксичною дією, може бути цілком доцільним.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Грунтуючись на цьому припущенні, ми застосували для лікування хворих середнього ступеня тяжкості препарат бемітил (bemithyl) – 2-етилтіобензімідазолу гідробромід моногідрат. Форма випуску бемітилу: таблетки по 0,125 і 0,25 г (Київський вітамінний завод). Препарат протипоказаний при гіпоглікемії.

Клінічний досвід показав високу ефективність використання бемітилу при лікуванні хронічних захворювань печінки [10], печінкової недостатності [11], сифілісу [12]. Крім того, що бемітил володіє могутньою антиоксидантною, в тому числі супероксиддисмутазаподібною активністю [13], відзначена також його здатність знижувати генотоксичну дію прооксидантів на клітини хворих із системним червоним вовчаком [14] і має імунomodуювальну дію [11].

Метою роботи була оцінка ефективності застосування препарату бемітил у комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості.

Матеріали і методи

Для вивчення клінічної ефективності бемітилу на базі 1-го і 2-го інфекційних відділень 7-ї міської лікарні м. Сімферополя було обстежено 58 хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості віком 17-58 років. У комплексну терапію основної групи – I (25 хворих) – був включений бемітил, контрольну групу – II (33 особи) – склали хворі, яким проводилася тільки традиційна терапія, що включала дезінтоксикацію, регідратацію, антибактерійні, ферментні засоби, пробіотики, ентеросорбенти. Хворих включали в дослідження рандомізовано при госпіталізації і встановленні попереднього діагнозу сальмонельоз середнього ступеня тяжкості. В обох групах хворі за статтю і віком розподілялися рівномірно. Клінічний діагноз виставляли на підставі клініко-епідеміологічних і бактеріологічних даних. Ідентифікацію збудників за видами проводили на основі визначення біохімічних і тинкторіальних властивостей бактерій загальноприйнятими методами.

Хворим I групи бемітил призначали по 1 таблетці (0,25 г) 3 рази на добу або по 2 таблетці 2 рази, перорально, після прийому їжі, курсом 4-6 днів. Ефективність лікування оцінювали шляхом зіставлення в обох групах регресу симптомів інтоксикації, дегідратації, біохімічних показників, що відбивають ОМБ і ПОЛ.

Забір крові здійснювали в гострому періоді захворювання – у першу добу перебування в стаціонарі, в динаміці (3-4-а доба) і в період реконвалесценції (6-10-а доба). Інтенсивність окисної модифікації білків у сироватці крові визначали на підставі реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітро-фенілгідрaziном (2,4-ДНФГ) [15]. Оптич-

ну щільність ДНФГ реєстрували на СФ-46 при довжині хвилі 370 нм. Вміст карбонільних груп розраховували, використовуючи коефіцієнт молярної абсорбції $21000 \text{ M}^{-1} \text{ див}^{-1}$ для ДНФГ-похідних. Результати виражали в наномолях на 1 мол сироватки крові. При вимірі оптичної щільності в дослідній пробі використовували контрольну пробу того ж індивідууму. Визначення в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту ПОЛ – проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично [16].

Для математичної обробки даних використовували методи описової статистики, t-критерій Стюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

У групі хворих, які одержували комплексну терапію з включенням бемітилу, зникали спрага, сухість слизових оболонок, зменшувалися частота (з 6-10 до 3-4 разів у добу) і об'єм випорожнень, відновлювався діурез на другу добу ($2,04 \pm 0,50$), а в контрольній групі – близько до третьої ($2,91 \pm 0,55$). У всіх хворих основної групи регресували блювота до ($1,8 \pm 0,4$) доби, діарея – до $4,2 \pm 0,8$, температура – до $3,8 \pm 0,7$, а в контрольній групі – до $2,5 \pm 0,4$; $5,3 \pm 1,7$; ($5,1 \pm 0,9$) доби відповідно. Усі хворі основної групи до ($3,7 \pm 1,2$) доби відзначали зменшення або зникнення метеоризму, болів у животі, тоді як у контрольній групі ці симптоми зберігалися довше – ($4,3 \pm 1,6$) доби.

Порівняльний аналіз біохімічних показників у хворих відповідно до особливостей проведеного лікування (табл. 1) показав, що в групі осіб, у комплекс лікування яких був включений бемітил, спостерігається швидша нормалізація показників, що відбивають рівень ОМБ і ПОЛ. Показники ОМБ і ПОЛ особливо динамічно знижуються в перші 3-4 доби в групі хворих, яким у комплекс лікування був включений бемітил (ОМБ – на 38 %, ПОЛ – на 33 %), у той час як у контрольній групі ОМБ – на 22 % і ПОЛ – на 18 %.

Слід зазначити, що у двох хворих, що одержували в ході лікування бемітил, відзначалася виражена гіперемія обличчя і біль голови, у зв'язку з чим доза препарату була знижена вдвічі, але стверджувати, що ці явища були пов'язані з прийомом даного препарату, ми не можемо. Застосування бемітилу в комплексному лікуванні дозволило в більшості випадків трохи скоротити тривалість, а в 16 % хворих навіть уникнути використання антибактерійної терапії. У середньому тривалість курсу антибактерійної терапії в основній групі склала ($4,51 \pm 1,26$), а в контрольній – ($5,94 \pm 1,87$) доби.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники ОМБ і ПОЛ у сироватці крові хворих на сальмонельоз залежно від варіанту лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма (n=17)	Динаміка	I група (n=25)	II група (n=33)
ОМБ, нмоль/мл	119,05±12,55	1	239,35±20,73	241,78±19,54
		2**	148,15±16,44	187,32±22,86
		3*	126,34±10,21	148,21±13,78
МДА, мкмоль/мл	10,64±1,28	1	21,32±4,56	22,14±4,85
		2**	14,82±3,12	18,85±2,94
		3*	11,57±2,33	13,16±1,78

Примітка: I – група хворих, що одержували традиційне лікування + бемітил; II – група хворих, що одержували традиційне лікування; 1, 2, 3 – у динаміці захворювання; ** – різниця між I і II групами на рівні $P < 0,01$; * – на рівні $P < 0,05$.

Термін перебування у стаціонарі хворих I групи був ($7,3 \pm 1,9$) ліжко-днів, а II групи – ($8,7 \pm 2,1$), і загальноклінічні показники в основній групі при виписці в цілому були наближені до нормальних.

Висновки

1. Використання бемітилу в комплексній терапії сальмонельозу середнього ступеня тяжкості сприяє швидшому зниженню інтоксикаційного синдрому і потенціює регрес дегідратації, що приводить до швидшого клінічного поліпшення, скорочення курсу антибактерійної терапії і термінів перебування у стаціонарі.

2. Бемітил необхідно включати в комплексну терапію хворих з підозрою на сальмонельоз у ранній стадії недуги, що забезпечує швидше зниження процесів пероксидації і підвищення ефективності лікування хворих.

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Андрейчин М.А. Достижения в терапии бактериальных диарей и шляхи її оптимізації // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 5-11.
3. Незгода І.І. Стратегія антибактерійної терапії при сальмонельозній інфекції у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 30-34.
4. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.
5. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 8-13.
6. Kim J.G., Taylor W.R., Parthasarathy S. Demonstration of the presence of lipid peroxide-modified proteins in human atherosclerotic

lesions using a novel lipid peroxide-modified anti-peptide antibody // Atherosclerosis. – 1999. – V. 143, N 2. – P. 335-340.

7. Griffiths H.R. Antioxidants and protein oxidation // Free Radic. Res. – 2000. – V. 33. – P. 47-58.

8. Winterbourn C.C., Buss I.H., Chain T.P. et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients // Crit. Caremed. – 2000. – V. 28. – P. 143-149.

9. Карімов І.З., Аршинов П.С., Лось-Яценко Н.Г. та ін. Зміна окисної модифікації білків сироватки крові та ДНК лейкоцитів при гострих кишкових інфекціях // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 44-48.

10. Оковитый С.В., Иванова О.В., Смирнов А.В. Иммуноотропные эффекты бемитила у больных хроническими заболеваниями печени // От Materia medica к современным технологиям: Тез. докл. всеросс. научн. конф. (Санкт-Петербург, 13-15 мая 1998 г.). – СПб, 1998. – С. 126.

11. Лахин Р.Е. Влияние бемитила на перекисное окисление липидов у больных печеночной недостаточностью // Там же. – СПб, 1998. – С. 93.

12. Смирнов В.С., Урсов Р.Р. Фармако-биохимические аспекты применения бемитила в лечении сифилиса // Там же. – СПб, 1998. – С. 162.

13. Краюшкин С.И., Зайцев В.Г., Фирсов Д.В. и др. Влияние бемитила на систему «ПОЛ – антиоксиданты» // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Росс. нац. науч.-практ. конф. (Смоленск, 19-22 сентября 2001 г.). – Смоленск, 2001. – С. 248-249.

14. Лисицына Т.А., Дурнев А.Д., Иванова М.М. и др. Влияние бемитила на продукцию антител к ДНК у больных системной красной волчанкой // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1999. – Том 62, № 5. – С. 38-41.

15. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymology. – 1990. – V. 186. – P. 464-478.

16. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабор. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

EFFICIENCY OF BEMITHYL APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF SALMONELLOSIS

M.A. Andreychyn, I.Z. Karimov

SUMMARY. 58 patients with salmonellosis of medium severity in the age of 17-58 years have been examined. Among them 33 patients were treated traditionally,

complex therapy of 25 patients additionally included bemithyl. It has been shown, that inclusion of bemithyl in to complex therapy of the patients with salmonellosis promotes the shortening of antibacterial therapy course, has the positive effect on disease course. It is proved by rapid normalization of indices of protein and lipid peroxidation, regression of clinical symptoms and decrease of number of bed days.

© Басок О.С., Ольховська О.М.
УДК 616.98:579.842.14]-053.4-037:612.112.94.015.2

О.С. Басок, О.М. Ольховська

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ПРИ САЛЬМОНЕЛЬОЗІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Харківський державний медичний університет

Представлені результати дослідження кількісного вмісту інтерлейкінів (ІЛ) 1β, 2, 4, 6, 8 крові дітей, хворих на сальмонельоз, в дебюті захворювання. Визначено декілька типів інтерлейкінової реакції. Встановлено прогностичне значення прозапальних і протизапальних інтерлейкінів.

Актуальність сальмонельозної інфекції у дітей визначається значним її розповсюдженням, особливо серед дітей раннього віку, відсутністю стійкого зниження захворюваності, тяжкістю та тривалістю хвороби, складністю антибактерійної терапії хворих [1, 2]. Підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів можна досягти лише за умови розширення та поглиблення уявлень про патогенез хвороби, де значне місце відводиться стану імунної системи, своєчасності включення та інтенсивності реакції захисних систем макроорганізму, спрямованих на обмеження розповсюдження збудника та його елімінацію, а також на повне відновлення структурно-функціональних порушень, які виникають під час інфекційного процесу [2, 3].

Дані досліджень останніх років свідчать про важливу роль інтерлейкінів у формуванні імунної відповіді при сальмонельозі та в патогенезі хвороби в цілому [4-6]. Розрізняють інтерлейкіни з переважною прозапальною та протизапальною дією. Порушення динамічної рівноваги кількісного вмісту інтерлейкінів периферичної крові може призводити

до клінічної маніфестації захворювання, формування рецидивної або хронічної патології [7].

Мета роботи – удосконалення прогнозування клінічного перебігу сальмонельозу в дітей на підставі визначення рівнів інтерлейкінів у крові.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Під спостереженням перебувало 78 дітей віком 1 міс.–3 роки, хворих на кишкову форму сальмонельозу. Діагноз встановлювали за сукупністю клініко-анамнестичних, епідеміологічних і лабораторних даних. При бактеріологічному дослідженні випорожнень у 64 хворих виділено *S. typhimurium*, у 13 – *S. enteritidis*, в 1 – *S. infantis*. Захворювання перебігало переважно у середньотяжкій (63 дитини) та тяжкій (15 дітей) формах.

Основними клінічними проявами хвороби у дітей раннього віку були симптоми інтоксикації та гастроентериту – у 54, гастроентероколіту – у 13, ентероколіту – в 11 хворих.

При госпіталізації дітей у сироватці периферичної крові визначали кількісний вміст ІЛ-1β, -2, -4, -6, -8 на початку хвороби перед проведенням лікування. Інтерлейкіни визначали за допомогою стандартних наборів реагентів *ProCon*, виготовлених ТОВ «Протеиновый контур» (С.-Петербург) твердофазним імуноферментним методом.

Група контролю – 20 здорових дітей, які істотно не відрізнялись за віком, статтю, преморбідним фоном та іншими показниками від хворих групи спостереження.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні кількісного вмісту інтерлейкінів у крові хворих було виявлено неоднакові їх значення. У більшості дітей (52) визначали помірне підвищення IL в гострий період хвороби, в 11 дітей – високий рівень про- та протизапальних IL, у 9 хворих – навпаки, низький вміст усіх IL, у 6 – високий рівень прозапальних IL при низьких рівнях протизапальних. За високий рівень IL приймали підвищення порівняно з контрольною групою у 3 рази й більше. Низькими рівні IL вважали при показниках, які дорівнювали або були нижче рівнів здорових. Про помірне підвищення показників говорили, коли вміст IL не перевищував показники здорових дітей більше ніж у 3 рази.

При аналізі клінічних і лабораторних даних було виявлено, що у дітей з помірним підвищенням та високими рівнями IL початок хвороби був гострим. Відзначали підвищення температури тіла, зниження апетиту, відмову від їжі, блювоту. В усіх хворих розвивалась дисфункція кишечника: часті рідкі випорожнення зеленого кольору із залишками неперетравленої їжі, значними домішками слизу, прожилками крові. Виявлялись ознаки ексікозу I-II ступеня. На тлі етіотропної та патогенетичної терапії стан хворих поліпшився, знизилась температура тіла, зменшились симптоми інтоксикації а також прояви ексікозу, скоротилась частота випорожнень, поліпшилась травна здатність кишечника, покращився апетит, нормалізувались лабораторні гематологічні показники. Повторне бактеріологічне обстеження випорожнень виявило відсутність збудників сальмонельозу. Ці діти

були виписані додому у середньому на 10-14-у добу з клініко-лабораторним видужанням.

Але у дітей з низькими рівнями всіх IL (9 хворих) і низькими рівнем протизапальних при високому рівні прозапальних IL (6 хворих) після короткого сприятливого періоду на 5-7-у добу відмічалося погіршення загального стану, спостерігались хвилі субфебрилітету, знову з'явилися симптоми інтоксикації. Випорожнення свідчили про наявність патологічного процесу – були рідкими, з ознаками недостатнього перетравлення, домішками слизу, 5-7 разів на добу. При повторному бактеріологічному дослідженні випорожнень тривало виділення сальмонел, зберігались порушення у показниках периферичної крові. При ультразвуковому дослідженні хворих визначалось збільшення печінки. У цих дітей було діагностовано затяжний хвилеподібний перебіг сальмонельозу. Хворим призначали повторний курс антибіотиків із застосуванням сальмонельозного бактеріофагу. Діти були виписані зі стаціонару на 21-35-у добу.

При аналізі отриманих результатів виявлено різноспрямовані зміни рівнів IL периферичної крові, що дало підставу виділити різні типи інтерлейкінового реагування. Нормореактивний тип інтерлейкінового реагування супроводжується помірним підвищенням рівня IL; гіперреактивний тип визначають при значному підвищенні кількісного вмісту IL; гіпореактивний тип характеризується низьким рівнем IL; дисоціативний тип спостерігається при високих рівнях прозапальних IL на тлі низьких рівнів протизапальних.

Результати досліджень рівнів IL крові хворих на сальмонельоз наведено у таблиці 1.

Нормореактивний і гіперреактивний типи інтерлейкінового реагування спостерігались у дітей з гострим гладким перебігом хвороби, а гіпореактивний та дисоціативний – із затяжним хвилеподібним перебігом сальмонельозу.

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів сироватки крові дітей у гострий період сальмонельозу ($M \pm m$, пкг/мл)

Показник	Тип інтерлейкінового реагування				Здорові діти, n=20
	Нормореактивний, n=52	Гіперреактивний, n=11	Гіпореактивний, n=9	Дисоціативний, n=6	
IL-1 β	85,22 $\pm$ 18,06*	181,22 $\pm$ 25,01*	31,11 $\pm$ 4,35	98,31 $\pm$ 25,84*	24,25 $\pm$ 2,42
IL-2	53,35 $\pm$ 13,22*	122,54 $\pm$ 16,52*	19,02 $\pm$ 2,55	75,41 $\pm$ 21,06*	22,13 $\pm$ 1,82
IL-4	58,41 $\pm$ 12,92*	88,03 $\pm$ 22,87*	19,75 $\pm$ 2,12	19,75 $\pm$ 2,12	25,18 $\pm$ 2,39
IL-6	89,01 $\pm$ 18,52*	198,35 $\pm$ 45,85*	30,28 $\pm$ 3,15	113,57 $\pm$ 21,70*	33,61 $\pm$ 2,51
IL-8	126,12 $\pm$ 21,23*	244,09 $\pm$ 26,39*	49,81 $\pm$ 2,83	167,51 $\pm$ 34,08*	52,29 $\pm$ 3,63

Примітка. * – достовірність ознаки порівняно з показниками здорових дітей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На нашу думку, можна вважати, що високий рівень про- та протизапальних інтерлейкінів у дітей відображає адекватну імунну відповідь хворого на сальмонельозний інфекційний антиген, що супроводжується клінічно гострим гладким перебігом недуги. Низькі рівні IL-4 та IL-6 або низький вміст IL-4 при високій концентрації IL-6 свідчать про низьку імунну реактивність, що призводить до затяжного хвилюподібного перебігу сальмонельозу.

Таким чином, дослідження рівня інтерлейкінів периферичної крові хворих на сальмонельоз із визначенням типу інтерлейкінового реагування дозволяє на ранніх стадіях хвороби прогнозувати перебіг сальмонельозу у дітей.

Висновки

1. Сальмонельозна інфекція у дітей раннього віку супроводжується різноспрямованими змінами рівнів про- та протизапальних інтерлейкінів периферичної крові.

2. Підвищення рівнів про- та протизапальних інтерлейкінів на ранньому етапі патологічного процесу зумовлює гострий гладкий перебіг сальмонельозу.

3. Низькі рівні про- та протизапальних інтерлейкінів або їх дисоціація дозволяють передбачати затяжний хвилюподібний перебіг сальмонельозу.

Література

1. Бобровицька А.І., Герасименко О.І. Сальмонельозна інфекція у дітей. – Донецьк, 2000. – 210 с.

2. Григорович М.С., Золотарев Ю.В., Зайцева Г.А. Антигенная структура HLA-комплекса гистосовместимости при ротавирусной инфекции и сальмонеллезе у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 2. – С. 22-24.

3. Савчук А.І. Стан гуморального і клітинного імунітету у дітей з токсичною формою дифтерії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 1. – С. 32-34.

4. Дьяченко А.Г., Дьяченко П.Г. Иммунология и иммунопатология острых кишечных инфекций, вызванных патогенными энтеробактериями // Вісник СумДУ. – 2001. – № 1. – С. 10-17.

5. Дроздов В.Н. Диагностическое значение уровня ИЛ-6 в послеоперационном периоде // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 12. – С. 31-33.

6. Ohzato H. et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery // Surgery. – 1992. – V. 111. – P. 201-210.

7. Абатуров О.Є., Височина І.Л. Вміст протизапальних інтерлейкінів (IL-1 β та IL-6) у сироватці крові дітей з повторними та тривалими гострими респіраторними захворюваннями // Укр. мед. часопис. – 2002. – №5 (31). – С. 122-124.

THE PREICTI κ N R κ LE κ F INTERLEUKINS IN Y κ UNG CHIL κ REN WITH SALM κ NELL κ SIS INFECTI κ N

O.S. Basok, O.M. Olkhovska

SUMMARY. The results of investigation of interleukins 1 β , 2, 4, 6, 8 quantitative content in blood of children with salmonellosis are shown. The different types of interleukin reaction are revealed. The prediction significance of proinflammatory and anti-inflammatory interleukins is established.

© Мазур Н.В., 2005
УДК 616.153.916-06:616.379-008.64]-08

Н.В. Мазур

ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ЗНЕВОДНЕННЯ ПРИ СЕКРЕТОРНИХ ДІАРЕЯХ У ДІТЕЙ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У 64 дітей віком від 4 міс. до 3 років із секреторними діареями середнього ступеня тяжкості зіставлено ефективність різних методів оральної регідратації на основі динаміки клінічних і лабораторних показників. Встановлено, що при застосуванні регідратаційного розчину третього покоління ORS

200 відбувається достатня корекція клінічних і лабораторних ознак основних патологічних синдромів гострих кишкових інфекцій (ГКІ).

У структурі інфекційної патології дітей ГКІ займають друге місце, поступаючи лише ГРВІ та грипу, а

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

що стосується причин дитячої смертності від інфекційних чинників, то їх частка складає близько 30 % [1, 2]. У клінічній картині ГКІ домінують ознаки інтоксикаційного, диспепсичного та дегідратаційного синдромів. Саме розвиток ексікозу зі значним порушенням водно-електролітного гомеостазу організму є найбільш небезпечним проявом ГКІ і в разі неадекватності корекції може призвести до летальних вислідів [1]. Тому регідратаційна терапія є першочерговою і найбільш важливою ланкою у лікуванні ГКІ. Своєчасний правильний вибір методів регідратаційної терапії є головною умовою успішного лікування [3].

Вибір методів регідратації залежить від ступеня ексікозу. При I та II ступенях ексікозу перевага надається оральній регідратації. До недавнього часу для оральної корекції водно-електролітного балансу організму використовували регідратаційні розчини 1-го та 2-го покоління (ВООЗ – «Ораліт» та «Регідрон» відповідно) [4]. Обидва покоління розчинів, хоч і ефективні для проведення регідратації, проте не сприяють зниженню об'єму і частоти випорожнень [1]. В останні роки для оральної регідратації рекомендовані розчини 3-го покоління, в яких глюкоза-моногідрат замінена на її коротколанцюгові полімери, представником яких є морквяно-рисовий відвар ORS 200.

З метою порівняння ефективності оральної регідратаційної терапії була вивчена динаміка певних клінічних і лабораторних проявів захворювання при використанні різних методів відновлення водно-електролітного балансу.

Матеріали і методи

Обстежено 64 дитини із секреторними діареями середнього ступеня тяжкості віком від 4 міс. до 3 років. Гострі кишкові інфекції були спричинені ротавірусами у 23 (35,9 %), умовно-

патогенною флорою у 20 (31,2 %) та неідентифікованими збудниками у 21 (32,9 %) дитини. Етіологічна структура ГКІ була визначена шляхом бактеріологічного обстеження фекалій. Ознаки ексікозу в усіх обстежених відповідали I та II ступеням, прояви інтоксикаційного та диспепсичного синдромів – середньому ступеню тяжкості захворювання. Усі хворі отримували етіотропне лікування і в якості патогенетичної терапії проводилась оральна регідратація глюкозо-сольовими розчинами різних типів. За видом призначеного регідратаційного розчину хворі були розподілені на 2 групи: першу (основну) склали 29 (45,3 %) дітей, з них віком від 4 міс. до 1 року – 16 (25,0 %), від 1 до 3 років – 13 (20,3 %) лікованих, які як основний засіб патогенетичної терапії отримували ORS 200, другу (контрольну) – 35 (54,7 %) обстежених, з них від 4 міс. до 1 року – 14 (21,8 %), від 1 до 3 років – 21 (32,9 %) дітей, яким оральна регідратація проводилась традиційним розчином «Регідрон».

Розчини призначали в загальноприйнятому дозуванні 50-100 мл/кг маси на добу залежно від ступеня ексікозу та віку дитини. У міру відновлення водно-електролітного балансу та припинення діареїного синдрому кількість введених розчинів відповідно зменшувалась. Курс лікування складав від 3 до 5 днів, залежно від терміну ліквідації ознак дегідратаційного, інтоксикаційного та діареїного синдромів. Оцінка терапевтичної ефективності розчину ORS 200 проводилась з урахуванням динаміки таких клінічних симптомів: нудота, кратність блювання та випорожнень, загальна слабкість, фебрильна гарячка, маса тіла, еластичність і тургор тканин. Лабораторним критерієм відновлення водно-електролітного балансу стало визначення змін гематокриту перед призначенням регідратаційної терапії та після її закінчення.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі динаміки клінічних показників було встановлено, що до початку лікування ознаки гастроентериту, симптоми ексікозу та інтоксикації спостерігались з різною частотою (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні показники до і після лікування

Показник	Основна група, n=29				Контрольна група, n=35			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Нудота	10	34,5	-	-	15	42,8	4	11,4
Блювання	12	41,4	2	6,9	17	48,6	10	28,6
Випорожнення з кратністю більше 5	26	89,6	7	24,1	33	94,3	25	71,4
Дефіцит маси тіла	16	55,2	9	31,0	18	51,4	21	60,0
Зниження еластичності шкіри	14	48,3	1	3,4	19	54,3	10	28,6
Зниження тургору тканин	6	20,7	-	-	10	28,6	6	17,1
Загальна слабкість	16	55,2	5	17,2	30	85,7	10	28,6
Фебрильна гарячка	22	75,7	4	13,8	28	80,0	3	8,6

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані таблиці свідчать про те, що в обох групах провідним симптомом була діарея (кратність випорожнень більше 5) – у 89,6 і 94,3 % обстежених відповідно. У результаті регідраційної терапії при застосуванні розчину ORS 200 відсоток збереження ознак діарейного синдрому був меншим (24,1 %), ніж в контрольній групі при застосуванні «Регідрону» (71,4 %). Відсоток хворих, у яких нормалізувалась маса тіла при застосуванні розчину на полімерній основі, був 69,0 %, а при використанні глюкозо-сольового розчину другого покоління – 40,0 %. Що стосується ознак ексікозу, то еластичність шкіри відновились в основній групі у 96,6 % обстежених, тургор тканин – у всіх хворих, а в контрольній групі – у 71,4 та 82,9 % відповідно. Ознаки інтоксикаційного синдрому також швидше вгамовувались при застосуванні розчину ORS 200.

Отже, позитивна динаміка клінічних ознак захворювання при проведенні регідраційної терапії з використанням розчину ORS 200 відбувається швидше, ніж при застосуванні регідрону.

Лабораторним критерієм ефективності проведеної регідрації було визначення гематокриту до і після патогенетичного лікування. Виявлено, що відсоток хворих, у яких нормалізувався гематокрит після лікування, вищий в основній групі (43,8 %) порівняно з контрольною (34,8 %), що, ймовірно, також впливає на таку ж залежність клінічних проявів.

Висновки

1. Застосування регідраційного розчину ORS 200 (HIPP) з метою патогенетичного лікування секреторних діарей забезпечує адекватну корекцію водно-електролітного балансу організму, що проявляється нормалізацією загального стану та самопочуття хворих, ліквідацією ознак інтоксикаційного, дегідраційного та діарейного синдромів. Порівняння з хворими контрольної групи, які отримували регідрон, показало, що ORS 200 є ефективним засобом для ліквідації патологічних проявів, а саме симптомів ексікозу та гастроентериту.

2. Використання розчину ORS 200 сприяє нормалізації лабораторних ознак дегідраційного синдрому, а саме корекції гематокриту, що свідчить про оптимальне всмоктування розчину з порожнини кишечника.

3. При застосуванні препарату ORS 200 не спостерігалось побічних ефектів, а відсоток блювання був меншим, ніж при використанні регідрону, що є суттєвою перевагою розчину 3-го покоління при проведенні оральної регідрації у дітей.

Література

1. Сучасна клініка та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей: Методичні рекомендації / Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г., Янковський Д.С. та ін. – Київ, 2001. – 20 с.
2. Лікування гострих кишкових інфекцій у дітей: Методичні рекомендації / Крамарев С.О., Мощич О.П., Чернишова Л.І. та ін. – Київ, 2000. – 24 с.
3. Ольховська О.М., Кузнецов С.В. Оральна регідрація та методики оцінки її ефективності при гастроентероколітах у дітей // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 41-43.
4. Бродов Л.Е., Чекалина К.И., Голохвастова Е.Л. и др. Оценка эффективности оральных регидратационных растворов первого и второго поколения в лечении больных с острыми кишечными инфекциями // Терапевт. архив. – 1991. – Т. 63, № 11. – С. 14-17.

APPROACHES TO THE CORRECTION OF DEHYDRATION AND SECRETORY DIARRHEAS IN CHILDREN

N.V. Mazur

SUMMARY. The efficacy of various methods of oral rehydration has been compared in 64 children (aged from 4 months to 3 years) with secretory diarrheas of medium severity, basing on the dynamics of clinical and laboratory parameters. It has been established, that at application of rehydration solution of the third generation ORS 200 occurs the sufficient correction of clinical and laboratory signs of the main pathologic syndromes of acute intestinal infections.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.24-002.5.036

**І.Г. Ільницький, О.П. Костик, М.І. Сахелашвілі, О.О. Тарасюк, М.Л. Павленко,
С.М. Кашкадамова, Л.І. Ільницька, Т.В. Луцишин, І.С. Вівчар, М.Б. Пурська**

ТУБЕРКУЛЬОЗ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ЗА ДАНИМИ ОРГАНІЗАЦІЙНО- МЕТОДИЧНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Проаналізовано епідеміологічну ситуацію та співвідношення основних статистичних показників з легеневого і позалегового туберкульозу в 7 областях західного регіону та Україні у 1991-2003 рр. Визначено основні тенденції з туберкульозу в різних вікових групах, вивчено особливості патоморфозу туберкульозу в сучасних умовах.

Соціально-економічні причини поширення туберкульозу на початку дев'яностих років ХХ століття у багатьох країнах світу змусили ВООЗ у квітні 1993 р. проголосити туберкульоз глобальною небезпекою [1-4]. Епідемія туберкульозу розвивається в усіх країнах за одними і тими ж законами, але ступінь її прискорення в кожній державі різний і залежить від часу започаткування протитуберкульозних заходів, матеріально-технічних можливостей системи охорони здоров'я кожної держави, а також соціально-економічного рівня розвитку країни [5, 6]. Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в країнах Східної Європи і, особливо, в державах СНД відбувалося в умовах поєднання цілого ряду несприятливих факторів – соціальних потрясінь, значного погіршення матеріально-побутових умов життя, прискорення міграційних процесів. В Україні до соціально-економічних чинників додалися ще й несприятливі фактори екологічної ситуації, пов'язані з аварією на Чорнобильській АЕС, що призвело протягом короткого часу до росту резервуару туберкульозної інфекції, значно підвищило ризик інфікування населення, сприяло зниженню імунної реактивності макроорганізму, росту захворюваності на туберкульоз [7-9]. Серед клінічних форм захворювання спостерігається ріст поширених і за давнини процесів, числа випадків туберкульозу, викликаного мікобактеріями, резистентними до протитуберкульозних препаратів, медикаментозно-стійкі форми туберкульозу

серед вперше виявлених хворих реєструються більше ніж у 20 % [10, 11].

Ростові захворюваності на туберкульоз сприяли також недоліки в організаційно-методичній роботі з профілактики і раннього виявлення туберкульозу, що призвело до недовиявлення випадків туберкульозу.

Матеріали і методи

Проаналізовані статистичні дані про розповсюдженість туберкульозу за даними діяльності протитуберкульозних закладів України з 1991 до 2003 рр. в 7 областях західного регіону та Україні в цілому; вивчені зміни в структурі форм туберкульозу; особливості патоморфозу туберкульозу; вивчалися частота та характер медикаментозної стійкості мікобактерій до антимікобактерійних препаратів у структурі резистентності серед усіх категорій хворих на деструктивний туберкульоз легень.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведений моніторинг епідеміологічної ситуації з туберкульозу в західному регіоні, як і в Україні в цілому, виявив погіршення основних епідеміологічних показників з початку 90-х років. Захворюваність населення на туберкульоз в Україні з 1991 до 2003 рр. зросла з 32,0 до 77,5 на 100 тис. населення, або у 2,4 разу, а в західному регіоні за цей період – з 31,3 до 63,8 на 100 тис. населення, або в 2,0 рази [3, 5, 8]. Ріст захворюваності на туберкульоз відзначено в 7 областях західного регіону, але найбільших значень це зростання досягло у Львівській (72,4), Рівненській (69,7), Івано-Франківській (69,7), Тернопільській (62,6) та Волинській (65,5) областях; дещо нижчих значень – у Закарпатській (55,6) та Чернівецькій (56,5) областях. Високий рівень захворюваності серед міського населення в регіоні, особливо у Львівській

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(71,8), Волинській (64,4) та Івано-Франківській (63,1) областях. Виявлена тенденція до зростання захворюваності на всі форми активного туберкульозу серед сільських мешканців, особливо Івано-Франківської (з 65,7 до 74,4), Львівської (з 69,0 до 73,4) та Тернопільської (з 57,0 до 64,1) областей.

Захворюваність дорослого населення регіону тільки за останнє п'ятиріччя зросла з 200 до 261,5 на 100 тис. населення, причому темпи зростання захворюваності на туберкульоз серед населення в західному регіоні дещо вищі, ніж в цілому в Україні. Так, якщо захворюваність на туберкульоз у державі з 1991 до 2003 рр. зросла в 1,6 разу (з 185 до 295,9 на 100 тис. населення), то в західному регіоні – в 1,7 разу (з 155 до 261,5 на 100 тис. населення).

У структурі захворюваності на туберкульоз легень виявлено тенденцію до росту поширених деструктивних форм туберкульозу, а саме – дисемінованого і фіброзно-кавернозного, причому у 2003 р. цей показник найвищий серед міського населення в Івано-Франківській (80,4) та Львівській (63,5) областях, а найнижчий – у Закарпатській (42,5), Тернопільській (56,4) та Чернівецькій (56,0) областях; серед сільського населення – найнижчий у Закарпатській (52,9) і Волинській (66,3), найвищий – в Івано-Франківській (100,2) та Рівненській (91,4) областях. У структурі легеневих форм туберкульозу у Львівській області за період 1998-2002 рр. різних змін не відбулося: найбільша питома вага припадає на інфільтративний (45,9-46,1 %), дисемінований (41,0-38,7 %), вогнищевий (10,6-12,9 %), фіброзно-кавернозний (1,4-1,5 %) туберкульоз. Захворюваність усіма формами туберкульозу в Львівській області з 1998 до 2002 рр. зросла на 26,6 % (з 53,3 до 67,5 на 100 тис. населення), аналогічно зріс і туберкульоз органів дихання на 30 % (з 48,0 до 62,4 на 100 тис.). Темпи зростання захворюваності на всі форми активного туберкульозу сягають в середньому 7 %: якщо захворюваність усіма формами активного туберкульозу з 1998 до 1999 року зросла на 7,6 % (з 222,9 до 239,9 на 100 тис. населення), то з 2001 до 2002 р. вона зросла на 7,2 % (з 267,9 до 287,3 на 100 тис. населення). Рівень захворюваності лише на туберкульоз органів дихання в області зріс за цей період на 2,9 % (з 190,1 до 245,3 на 100 тис. населення), а такий показник сільського і міського населення за цей період зріс на 30 %, причому захворюваність в селах практично зрівнялася із захворюваністю в містах. Зокрема, захворюваність на туберкульоз органів ди-

хання міського населення зросла з 48,4 в 1998 р. до 63,5 на 100 тис. населення у 2003 р., а сільського населення – з 47,5 до 60,8.

За період 1998-2003 рр. виявлена тенденція до зниження рівня захворюваності на туберкульоз органів дихання серед дитячого населення з 9,7 до 4,8 на 100 тис., що є прогностично сприятливою для епідеміологічної ситуації у Львівській області. Зниження захворюваності серед підліткового населення Львівської області відзначено лише у 2002 р., яке становило 24,9 на 100 тис.

Показник смертності від туберкульозу за період з 1991 до 2003 рр. зріс у західному регіоні в 2,1 разу (з 8,3 до 17,6 на 100 тис. населення) і значно нижчий від середньоукраїнського показника, який сягає 21,8 на 100 тис. населення. Найвища смертність у західному регіоні у 2003 р. зареєстрована у Волинській (26,6), Закарпатській (20,5) та Львівській (17,4) областях. Смертність від туберкульозу з 1998 до 1999 рр. у Львівській області зросла на 42,6 % (з 12,9 до 18,4 на 100 тис. населення), у 2002 порівняно з 2001 р. – лише на 8,9 % (з 16,9 до 18,4 на 100 тис.), а у 2003 р. цей показник в області знизився до 17,4 на 100 тис. населення. Спостерігається тенденція до зменшення кількості хворих, померлих до 1 року спостереження (9,6 проти 9,9 %).

Ріст захворюваності серед дорослого населення спричинився до росту інфікування та захворюваності на туберкульоз серед дитячого населення, яка за період з 1991 до 2002 рр. зросла в західному регіоні в 1,4 разу (з 4,7 до 6,6 на 100 тис. дитячого населення) і є аналогічною до загальноукраїнської тенденції. У 2003 р. захворюваність серед дитячого населення регіону знизилася до 5,2 на 100 тис. населення, залишаючись найвищою у Чернівецькій (8,7) та Тернопільській (7,8) областях, а найнижчою – у Закарпатській (1,9), Волинській (4,3) та Рівненській (4,2) областях.

Особливу тривогу викликає рівень захворюваності серед контактних осіб в осередках туберкульозної інфекції. З 1995 до 2003 рр. інтенсивний показник захворюваності контактів серед усіх вікових груп в Україні зріс в 1,6 разу і становив 5,3 проти 3,4 на 1000 контактних осіб, а в західних областях України захворюваність зросла до 4,5 на 1000 контактних, залишаючись найвищою у Рівненській (9,1) та Волинській (6,7) областях, а найнижчою – у Закарпатській (0), Львівській (3,4) та Івано-Франківській (3,5) областях.

Особливо високий рівень захворюваності на туберкульоз спостерігається серед підлітків з осе-

редків туберкульозної інфекції, який сягнув в Україні 10,6 на 1000 контактів у 2003 р., у той же час в західному регіоні він є значно нижчим і становить в середньому 5,3 на 1000 контактів. Ця величина не відображає справжньої картини захворювання підлітків з осередків туберкульозної інфекції в регіоні, оскільки у Львівській та Рівненській областях він становив у 2003 р. відповідно 17,2 і 17,4 на 1000 контактів, а у таких областях, як Закарпатська, Івано-Франківська, Тернопільська та Чернівецька, таких випадків захворювання не було виявлено взагалі. Ці цифрові характеристики не є достовірними, вони не відображають реальну картину підліткової захворюваності, радше навпаки, вказують на дефектуру в лікувально-профілактичній діяльності загальної медичної мережі, у тому числі педіатрів, лікарів підліткових кабінетів і сімейних лікарів.

В останні роки спостерігається ріст генералізованих форм туберкульозу, коли одночасно з туберкульозом легень уражається один або декілька інших органів, що призводить до росту питомої ваги позалегенових форм серед вперше виявлених хворих на активний туберкульоз [12]. Причому, питома вага позалегенових форм туберкульозу у високорозвинених країнах складає від 1/4 (Австралія, Німеччина, Швеція) до 1/3 (США) або 1/2 (Канада) серед усіх вперше виявлених хворих. В Україні, і в західному регіоні зокрема, питома вага позалегенового туберкульозу складає від 1/7 до 1/10, що свідчить про недовиявлення випадків туберкульозу позалегенової локалізації при поєднанні їх з туберкульозом органів дихання, а також про недостатню поінформованість лікарів загальної медичної мережі щодо позалегенових форм туберкульозу. Позалегеновий туберкульоз в Україні в 1998 р. становив 6,5 % серед усіх форм цього захворювання, причому провідне місце займав кістково-суглобовий туберкульоз (33,4 %), туберкульоз сечостатевих органів (30,5 %), периферичних лімфатичних вузлів (14,9 %), очей (7,2 %), мозкових оболонок (4,4 %) та інших локалізацій (9,5 %) [2]. Захворюваність позалегеновими формами туберкульозу в областях західного регіону характеризується значним коливанням: якщо в 1998 р. найнижча захворюваність цими формами спостерігалася у Закарпатській області (1,5), а найвища – у Волинській (6,7), то уже в 2003 р. найвищою вона була у Тернопільській області (5,3), а найнижчою продовжувала залишатися в Закарпатській (2,0).

Вивчення поєднаних клінічних форм туберкульозу виявило, що активний туберкульоз як леге-

невої, так і позалегенової локалізації у 7 % первинного генезу, а в 93 % – вторинного. У пацієнтів з одночасно активними змінами в легенях та інших органах і системах легеневої симптоматики відзначались в 1,7 разу частіше, ніж позалегенової симптоматики (64,2 проти 35,8 %), а у хворих з неактивним туберкульозом легень і активним специфічним процесом в інших органах переважала симптоматика позалегенового ураження в 14,3 разу (93,5 проти 6,5 %). В структурі легеневої патології переважає фіброзно-кавернозний туберкульоз (61,2 %), дещо менше – дисемінований (22,3 %), значно менше – вогнищевий (5,5 %) і циротичний (10,0 %). На фоні активного туберкульозу легень у хворих переважають активні специфічні зміни в паренхімі нирок, кістках і суглобах. При активних специфічних процесах позалегенової локалізації залишкові зміни найчастіше виявляються у хворих після перенесеного вогнищового (30,7 %) та дисемінованого (23,2 %) туберкульозу і достовірно рідше – циротичного та туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. У 38,5 % хворих неможливо чітко визначити клінічну форму перенесеного у минулому туберкульозу легень. Причому у 64,4 % хворих позалегенові зміни виявлялися протягом 1-5 років хвороби на активний туберкульоз легень, а у 33,3 % – найчастіше через 6-10 років після перенесеного туберкульозу. Слід відзначити, що у 46,7 % пацієнтів активний позалегеновий туберкульоз розвинувся через 11-15 років або пізніше після перенесеного туберкульозу органів дихання.

Вивчення особливостей патоморфозу туберкульозу в сучасних умовах виявило зростання частоти хіміорезистентних форм туберкульозу, викликаних мікобактеріями туберкульозу, стійкими до одного або кількох антимікобактерійних препаратів. Тобто, ще однією з особливостей епідемії туберкульозу на даний момент є наростання агресивних властивостей збудника туберкульозу [3]. Ретроспективний скринінг частоти та характеру медикаментозної стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактерійних препаратів, проведений за останнє десятиріччя у Львівській області, виявив, що частота чутливих штамів збудника у 2001 р. знизилась до 47,1 % порівняно з 53,3 % в 1991 р., а стійкість мікобактерій зросла з 46,7 до 52,9 % відповідно. Вивчення структури резистентності виявило, що частка монорезистентних штамів у 2001 р. зменшилась у 1,5 разу порівняно з 1991 р. (з 41,1 до 25,6 %), частка полірезистентних штамів зросла в 1,3 разу (з 58,9 до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

74,4 %). Частота виявлення монорезистентних штамів серед вперше виявлених хворих найвища при рецидивах (37,4 %) і хронічних формах специфічного процесу (19,8 %), що свідчить про зростання частоти хіміорезистентних форм туберкульозу. В останні роки відслідковується тенденція до зростання частоти виявлення поліхіміорезистентних штамів мікобактерій туберкульозу не лише у хворих з рецидивами та хронічними формами туберкульозу легень (80,2 та 88,9 %), але й серед вперше виявлених хворих (62,6 %).

Висновки

1. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в західному регіоні України характеризується зростанням частоти туберкульозу легеневої локалізації і незадовільним виявленням позалегеневих форм туберкульозу, про що свідчить значне коливання цього показника в різних областях.

2. Зростання частоти виявлення поліхіміорезистентних штамів мікобактерій туберкульозу серед усіх категорій бактеріовиділювачів вказує на переважання за давнини, тяжких деструктивних форм туберкульозу легень, що впливає на погіршення епідеміологічної ситуації.

3. Ріст захворюваності серед контактних осіб з тубосередків і давнини форм серед вперше виявлених хворих й зростання хіміорезистентного туберкульозу серед населення вимагають удосконалення організаційних заходів і науково-методичних розробок, спрямованих на боротьбу з туберкульозом у сучасних соціально-економічних умовах.

Література

1. Мельник В.М. Нова стратегія профілактики, виявлення і лікування туберкульозу: за і проти // Укр. пульмон. журн. – 1994. – № 4. – С. 12-16.

2. Мельник В.М. Туберкульоз в Україні на сучасному етапі й прогнозні оцінки // Там само. – 1999. – № 3. – С. 61-63.

3. Москаленко В.Ф., Феценко Ю.І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // Там само. – 2001. – № 1. – С. 5-8.

4. Dolin P.J., Raviglione M.C., Kochi A. Туберкулез: заболеваемость и смертность в мире в 1990-2000 гг. // Бюлл. ВОЗ. – 1994. – Т. 72, № 2. – С. 27-34.

5. Хоменко А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 2. – С. 4-6.

6. Raviglione M.C., Kochi A., Rieder H.L. et al. Secular trends of tuberculosis in western Europe // Bull. WHO. – 1992 – V. 70, N 2. – P. 297-306.

7. Хрулева Т.С. Резервуар туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 6. – С. 11-14.

8. Костик О.П., Ільницький І.Г., Личковська Н.Е., Ільницька Л.І. Проблеми туберкульозу у дітей, що мешкають на забруднених радіонуклідами територіях // Укр. пульмон. журн. – 1999. – № 2. – С. 20-23.

9. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ: Логос, 1998. – 284 с.

10. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Коблянська А.В. Основні тенденції динаміки статистичних показників з туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмон. журн. – 2000. – № 4. – С. 5-9.

11. Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності протитуберкульозних закладів України за 2002 та 2003 рр. / Під ред. акад. АМН України Ю.І. Феценка. – Київ, 2004. – 67 с.

12. Феценко Ю.І., Ільницький І.Г., Мельник В.М., Панасюк О.В. Туберкульоз позалегеневої локалізації. – Київ: Логос, 1998. – 376 с.

TUBERCULOSIS IN DIFFERENT AGE GROUPS UNDER CURRENT EPISTEMIC, ACCURRING THERAPY METHICAL, CLINICAL AND LABORATORY STUDIES

I.H. Illytsky, O.P. Kostyk, M.I. Sakhelashvili, O.O. Tarasiuk, M.L. Pavlenko, S.M. Kashkadamova, L.I. Illytska, T.V. Lutsyshyn, I.S. Vivchar, M.B. Purska

SUMMARY. The epidemiologic situation and interrelations of principal statistical parameters of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in 7 districts of Western region of Ukraine and in the whole country during 1991-2003 have been analyzed. The main tendencies of tuberculosis in different age groups have been determined. The pathomorphologic peculiarities of tuberculosis in present-day conditions were have been studied.

© Мельник В.М., Валецький Ю.М., 2005
УДК 616.24-002.5-085.2/3-036.8:612.68.001.6

В.М. Мельник, Ю.М. Валецький

ЗАГАЛЬНА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ І СТАН ЗДОРОВ'Я ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

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

Вивчено якість життя і стан здоров'я 501 хворого на вперше діагностований туберкульоз легень. Встановлено, що хворі на туберкульоз у цілому низько сприймають та оцінюють свою якість життя, здоров'я і благополуччя, тоді як якість життя і стан здоров'я спонтанно вилікуваних від туберкульозу не відрізняються від такої у здорово-го населення України.

На початку 90-х років ХХ століття у багатьох країнах світу, як і в Україні, різко погіршилася епідемічна ситуація з туберкульозу. У квітні 1993 р. ВООЗ проголосила туберкульоз глобальною небезпекою [1-5]. З 1995 р. в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу, яка прогресує донині [6]. Зростає захворюваність на туберкульоз, збільшується смертність від цієї недуги, погіршується ефективність лікування таких хворих [7-8].

Загалом якість життя хворих на туберкульоз вивчали деякі автори [9-11]. Проте немає публікацій про якість життя хворих, які відмовилися від лікування або раніше проліковані неефективно. Отже, це питання не є досконало вивченим.

Мета дослідження – вивчити загальну якість життя і стан здоров'я хворих на туберкульоз легень при ефективному, неефективному лікуванні та без його проведення.

Матеріали і методи

Застосовували українську версію методики оцінки якості життя, розробленої ВООЗ і призначеної для оцінки якості життя дорослої популяції населення України [12], яка включає 100 запитань – по 4 запитання для кожної з 24 субсфер, а також 4 «глобальні запитання» для оцінки загальної якості життя і стану здоров'я. Досліджували 501 хворого на туберкульоз або спонтанно вилікуваних від нього, з них 204 (40,7 %) ефективно лікованих склали 1-у групу, 140 (27,9 %) раніше неефективно лікованих – 2-у групу, 127 (25,4 %) тривало не лікованих (ті, що на 2 міс. і більше, після діагностування

туберкульозу, відмовлялись від проведення специфічної терапії) – 3-ю групу, 30 (6,0 %) спонтанно вилікуваних – 4-у групу. У якості контролю взято 202 пацієнти (5-а група), віково-статевий і соціально-професійний склад яких відповідав хворим основних груп ($P > 0,05$). Всі досліджувані були у віці від 19 до 75 років (в середньому $34,52 \pm 5,37$), проживали у Волинській області в 1990-2003 рр. Співвідношення чоловіків до жінок було 2,6:1. За клінічними формами туберкульозу хворі перших трьох груп були ідентичні ($P > 0,05$). Найчастіше діагностували інфільтративний (в 1-й групі – 52,0 %, 2-й групі – 55,7 %, 3-й групі – 57,3 %) та вогнищевий туберкульоз (відповідно – 22,6, 18,6, 17,5 %), решта клінічних форм (дисемінована, фіброзно-кавернозна і туберкульома) займали меншу питому вагу. Деструкція легеневої тканини встановлена у 61,3 % хворих 1-ї групи, 59,3 % – 2-ї групи, 60,2 % – 3-ї групи, бактеріовиділення – відповідно у 59,8, 57,9, 58,3 % хворих.

Результати досліджень та їх обговорення

За допомогою опитувальника здійснювалася оцінка шести крупних сфер якості життя: фізичні функції, психологічні функції, рівень незалежності, соціальні відносини, навколишнє середовище і духовна сфера, а також безпосередньо вимірювалося сприйняття респондентами своєї якості життя і здоров'я в цілому. Як видно з таблиці 1, у 202 здорових осіб контрольної групи загальна якість життя і стан здоров'я склали $(95,94 \pm 1,60)$ балів. Це дещо нижче, ніж якість життя і стан здоров'я населення розвинених європейських країн, яка, за узагальненими нами літературними даними, складає $(107,47 \pm 2,09)$ балів ($P < 0,001$), хоча порівняння за окремими сферами вивчення не виявило статистично вірогідних відмінностей контрольної групи з даними літератури: сфера I, або фізична ($13,44 \pm 2,02$ проти $14,67 \pm 2,08$, $P > 0,5$); сфера II, або психологічна ($16,03 \pm 0,99$ проти $16,80 \pm 1,04$, $P > 0,5$); сфера III, рівень незалежності ($15,77 \pm 0,84$ проти $16,00 \pm 1,19$, $P > 0,5$); сфера IV, або

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Загальна якість життя і стан здоров'я хворих на вперше діагностований туберкульоз легень ($M \pm m$)

Сфера і субсфера якості життя	Група				
	5-а	1-а	2-а	3-я	4-а
G1. I. Фізична	13,44±2,02	8,28±1,43	7,19±0,99	11,70±1,30	13,88±1,88**
F1. Біль і дискомфорт	4,79±0,29	8,25±1,08	10,3±0,87*	9,75±0,94*	4,33±0,34**
F2. Життєва активність, енергія і стомлення	18,33±3,12	7,35±1,23	5,13±0,98*	12,22±1,38	18,88±2,94**
F3. Сон і відпочинок	17,19±2,64	9,24±1,99*	6,11±1,11*	13,12±1,57	18,42±2,37**
G2. II. Психологічна	16,03±0,99	10,23±1,34*	9,28±1,27*	13,59±1,60	16,05±1,37**
F4. Позитивні почуття	19,61±1,22	5,37±1,01*	4,44±0,67*	10,13±2,01*,**	19,19±0,84**
F5. Мислення, навчання, пізнання	17,11±1,06	8,23±1,75*	7,01±1,27*	12,74±1,37*,**	18,02±1,03**
F6. Самооцінка	19,24±0,25	9,82±1,08*	7,99±1,45*	14,24±1,29*,**	19,00±0,86**
F7. Образ тіла і зовнішність	18,21±1,08	9,24±1,37*	8,21±1,28*	14,33±1,82**	17,99±2,04**
F8. Негативні почуття	5,98±1,34	18,50±1,49*	18,80±1,67*	16,52±1,50*	6,03±2,07**
G3. III. Рівень незалежності	15,77±0,84	7,75±1,28*	6,96±1,25*	11,98±1,28*,**	15,46±1,48**
F9. Мобільність, здатність пересуватися	18,72±1,86	8,49±2,01*	7,33±1,68*	13,27±1,99*	17,46±2,09**
F10. Виконання повсякденних справ	19,80±0,11	7,01±1,12*	5,06±1,85*	16,66±1,43*,**	19,04±1,12**
F11. Залежність від ліків і лікування	5,55±1,29	10,80±1,65*	11,00±1,17	7,61±0,85	6,34±2,07**
F12. Працездатність, здатність до роботи	19,00±0,09	4,72±0,32*	4,44±0,29*	10,37±0,84*,**	19,01±0,65**
G4. IV. Соціальні стосунки	17,15±1,88	10,71±1,46	9,90±1,43	14,21±1,27	17,23±2,42**
F13. Особисті взаємостосунки	17,18±2,08	10,24±2,00*	9,81±1,77	13,52±2,03	18,24±3,03**
F14. Соціальна підтримка	15,01±3,24	8,06±1,02*	7,77±1,38*	10,34±0,55**	14,23±3,57**
F15. Сексуальна активність	19,27±0,32	13,82±1,37*	12,10±1,13*	18,78±1,22	19,22±0,67**
G5. V. Навколишнє середовище	16,22±2,61	9,80±1,39*	8,47±1,40*	10,82±1,62	16,17±3,15**
F16. Фізична безпека і захищеність	16,24±2,41	9,44±2,08*	8,03±2,00	12,34±1,62	17,81±3,41**
F17. Домашнє оточення	19,01±0,82	13,90±1,37	12,50±1,68*	14,62±1,92*	18,99±1,32**
F18. Фінансові ресурси	12,22±3,85	4,01±0,25*	4,00±0,85*	4,13±0,84*	11,11±4,01**
F19. Медична і соціальна допомога	16,35±3,64	8,39±0,46*	7,40±0,97*	7,16±1,23*	17,64±3,99**
F20. Нова інформація і навички	17,34±2,71	9,27±0,81	8,13±1,03	10,34±1,39*	16,08±2,77**
F21. Відпочинок, дозвілля	15,94±2,42	8,21±2,14*	6,29±2,44	12,34±1,16	17,24±3,02**
F22. Забруднення, шум, клімат	16,22±2,91	15,99±2,03*	13,30±1,34	15,28±2,42	14,78±3,24**
F23. Транспорт	16,46±2,14	9,27±1,99*	8,19±0,85	10,37±2,34*	15,74±3,45**
G6. VI. Духовна	17,33±1,28	15,28±1,05	16,02±0,93	16,45±1,33	18,00±2,34**
F24. Духовність, релігія, переконання	17,33±1,28	15,30±1,05	16,00±0,93	16,45±1,33	18,00±2,34**
G. Загальна якість життя і стан здоров'я	95,94±1,60	62,05±1,33*	57,83±1,21*	78,75±1,40*,**	96,79±2,11**

Примітки. * – $P < 0,05$ – $0,001$ порівняно з контролем (5-а група); ** – порівняно з 1-ю групою.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

соціальні стосунки ($17,15 \pm 1,88$ проти $20,00 \pm 2,39$, $P > 0,3$); сфера V, або навколишнє середовище ($16,22 \pm 2,61$ проти $20,00 \pm 2,05$, $P > 0,2$); сфера VI, або духовна ($17,33 \pm 1,28$ проти $20,00 \pm 2,00$, $P > 0,2$).

Передусім слід відзначити, що порівняно з контрольною групою ($95,94 \pm 1,60$ балів) загальна якість життя і стан здоров'я були нижчими у хворих, в яких діагностовано туберкульоз, зокрема: у 204 (40,7 %) ефективно лікованих хворих 1-ї групи – в 1,55 разу нижче, або ($62,05 \pm 1,33$) балів, $P < 0,001$; у 140 (27,9 %) раніше неефективно лікованих хворих 2-ї групи – в 1,66 разу нижче, або ($57,83 \pm 1,21$) балів, $P < 0,001$; у 127 (25,3 %) хворих, що тривало не лікувалися, 3-ї групи – в 1,22 разу нижчими, або ($78,75 \pm 1,40$) балів, $P < 0,001$. Проте слід відзначити, що хоча у всіх хворих на туберкульоз легень були знижені якість життя і стан здоров'я, проте у 140 (27,9 %) раніше неефективно лікованих осіб це зниження було найбільшим серед хворих ($57,83 \pm 1,21$) балів), у т.ч. на 6,8 % нижче від представників 1-ї групи ($57,83 \pm 1,21$ проти $62,05 \pm 1,33$ балів, $P < 0,02$); на 26,6 % нижче від хворих 3-ї групи ($57,83 \pm 1,21$ проти $78,75 \pm 1,40$ балів, $P < 0,001$).

Висновки

1. Порівняно зі здоровими людьми найбільше страждали якість життя і стан здоров'я у раніше неефективно лікованих хворих 2-ї групи (1-е місце), потім в ефективно лікованих 1-ї групи (2-е місце) і найменше – у хворих 3-ї групи, котрі тривало не лікувалися. Це дало підставу, на нашу думку, останнім відмовитися від лікування. Загальна якість життя і стан здоров'я у 30 (23,4 %) спонтанно вилікованих прирівнювалися до здорових осіб контрольної групи: ($96,79 \pm 2,11$) проти ($95,94 \pm 1,60$) балів, $P > 0,5$.

2. Хворі на туберкульоз (1-3-ї груп) у цілому низько сприймали та оцінювали свою якість життя, здоров'я і благополуччя, тоді як якість життя і стан здоров'я спонтанно вилікованих від туберкульозу не відрізнялися від таких у здорового населення України.

Література

1. WHO Tuberculosis programme: Framework for effective tuberculosis control. – Geneva: WHO/TB, 1994. – 13 p.

2. Dolin P.J., Raviglione M.C., Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000 // Bull. World. Health. Organ. – 1994. – V. 72. – P. 213-220.

3. Global tuberculosis program and global vaccination program World Health Organization // Weekly Epidemiological Record. – 1995. – N 32. – 7 p.

4. Groups at risk: WHO Report on the tuberculosis epidemic – Geneva: WHO, 1996. – 28 p.

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

6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних хвороб органів дихання в Україні // Укр. пульмонолог. журн. – 1996. – № 4. – С. 5-9.

7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ: Логос, 1998. – 284 с.

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

9. Шмелев Е.И. Изучение качества жизни у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 8. – С. 34-36.

10. Гурылева М.Э., Герасимова О.И. Характеристика качества жизни больных туберкулезом органов дыхания при амбулаторном режиме лечения // Там же. – 2002. – № 8. – С. 10-12.

11. Сухов В.М., Лямина Е.Л., Рогожина Н.А., Гурьянов В.Н. Некоторые особенности качества жизни больных туберкулезом легких // Там же. – 2003. – № 4. – С. 29-30.

12. Методика оцінки якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я: українська версія: Рекомендації по використанню / Дніпропетровська асоціація якості життя людини / За наук. ред. С.В. Пхіденко – Дніпропетровськ: Пороги, 2001. – 60 с.

QUALITY OF LIFE AND HEALTH CONDITION OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

V.M. Melnyk, Yu.M. Valetsky

SUMMARY. The quality of life and health condition of 501 patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis has been studied. It has been established, that patients with tuberculosis on the whole low perceive and assess the quality of their life, health and prosperity, while the quality of life and health condition of spontaneously cured from tuberculosis do not differ from such at the healthy population of Ukraine.

В.І. Шуляк

ВМІСТАЛЬДОСТЕРОНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено концентрацію альдостерону у сироватці крові 57 хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт, проаналізовано біохімічні показники залежно від форми, тяжкості та наслідків захворювання. Вже у початковий період захворювання відзначалося збільшення вмісту альдостерону у сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи. Найзначніше збільшення концентрації альдостерону спостерігалось у померлих.

Менінгіти (М) і менінгоенцефаліти (МЕ) є патологією центральної нервової системи (ЦНС) з тяжким перебігом, що супроводжується значними розладами гомеостазу на кшталт стрес-синдрому. Вивчення стресу показало, що ця реакція перебігає стадійно і характеризується комплексом змін у нейроендокринній системі [1, 2]. Особливо чітко в початковий період стрес-реакції виявляється ендокринна гіперактивність, що збігається зі зменшенням екскреції Na^+ і води [2]. Важливу роль у регуляції кількості позаклітинної рідини, вибірково впливаючи на транспорт Na^+ в нирці, відіграє альдостерон. Крім нирок, експресія мінералокортикоїдних рецепторів (МР) виявлена в натрій-транспортуючих епітеліальних клітинах ободової кишки, легень, сечового міхура, слинних і потових залоз. Крім того, МР ідентифіковані й у неепітеліальних тканинах, включаючи міокард, гіпокамп, мозочок, гіпофіз і гіпоталамус [3]. У зв'язку з тим, що нервова система не тільки визначає рівень біосинтезу і секреції гормонів, але й ефективність їх використання периферичними тканинами й органами, становить інтерес вивчення рівня альдостерону у хворих із запальним процесом ЦНС [4]. Даних про вміст альдостерону у хворих на М і МЕ залежно від форми, тяжкості й результату захворювання в доступній літературі ми не знайшли.

Мета дослідження – вивчити концентрацію альдостерону у сироватці крові хворих на М і МЕ залежно від форми, тяжкості і наслідків захворювання в гострий період недуги.

Матеріали і методи

Обстежено 57 хворих М і МЕ у першу добу перебування в стаціонарі та 30 донорів крові, що склали контрольну групу. Хворі були поділені на групи за формою, наявністю ускладнень і ступенем тяжкості захворювання. Серед хворих було 25 з гнійним менінгітом (ГМ), 20 – з гнійним менінгоенцефалітом (ГМЕ) та 12 – із серозним менінгітом (СМ). У 17 пацієнтів спостерігався середньотяжкий, у 33 – тяжкий ступінь недуги. Померли 7 осіб. Вміст альдостерону у сироватці крові визначали радіоімунним методом за допомогою стандартного набору реактивів «RIA ALDOSTERONE» виробництва IMMUNOTECH (Чехія) і лічильника «RACK-GAMMA» LKB (Швеція). Статистична обробка проведена за допомогою методів варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх хворих на М і МЕ (табл. 1) відзначалося підвищення вмісту альдостерону порівняно з показниками контрольної групи. Найзначніше підвищення концентрації альдостерону спостерігалось у хворих на ГМЕ. Напевно, більш високий рівень альдостерону зумовлює виражений набряк головного мозку у цих хворих у зв'язку з порушеннями проникності хоріоїдального сплетіння [5].

Залежність вмісту альдостерону у сироватці крові від тяжкості захворювання і його вислідів наведено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, вміст альдостерону підвищувався з наростанням тяжкості захворювання. Найвищі його показники відзначалися у померлих. Очевидно, це пов'язано з підвищеною реактивністю стрес-реалізуючих систем, спрямованою на стабілізацію певного рівня гомеостазу. Однак адаптивна за своєю спрямованістю реакція, на тлі постійної дії патологічних факторів, призводить до посилення затримки води в організмі і, в кінцевому підсумку, сприяє набряку органів і тканин, що мають рецептори до мінералокортикоїдів, у тому числі головного мозку.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Вміст альдостерону в крові хворих на менінгіт залежно від форми недуги (M±m)

Група	Число хворих	Вміст альдостерону, пг/мл
Хворі на гнійний менінгіт	25	98,4±41,0
Хворі на гнійний менінгоенцефаліт	20	127,2±78,1*
Хворі на серозний менінгіт	12	85,6±38,3
Контрольна	30	45,9±18,5

Примітка: * – достовірність розбіжностей порівняно з контрольною групою (P<0,05)

Таблиця 2

Вміст альдостерону в сироватці крові хворих на менінгіт залежно від тяжкості і наслідків захворювання (M±m)

Група	Число хворих	Вміст альдостерону, пг/мл
Середній ступінь тяжкості хвороби	17	80,3±29,7*
Тяжкий ступінь хвороби	33	112,8±57,5*
Померлі	7	137,64±70,7*
Контрольна	30	45,9±18,5

Примітка: * – достовірність розбіжностей порівняно з контрольною групою (P<0,05).

Висновки

1. У хворих на М і МЕ відзначається збільшення вмісту альдостерону у сироватці крові в гострий період захворювання.
2. Збільшення вмісту альдостерону залежить від форми, тяжкості та вислідів захворювання.
3. Дослідження вмісту альдостерону у сироватці крові може бути використано як додатковий критерій в оцінці тяжкості й прогнозу захворювання вже у ранній період хвороби.
4. Дослідження альдостерону може бути корисним в оцінці рівнів гомеостазу і виборі тактики лікування хворих з патологією центральної нервової системи.

Література

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1979. – 128 с.
2. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии. – М.: НПО «Союзмединформ», 1989. – Вып. 3. – 72 с.
3. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона // Нефрология. – 2001. – № 4. – С. 9-16.

4. Тронько М.Д., Славнов В.М., Марков В.В. та ін. Деякі особливості регуляції секреції альдостерону // Врачеб. дело. – 1991. – № 2. – С. 11-16.

5. Перехвальская Т.В., Курдубан Л.И., Горюнова Т.Е., Финкинштейн Я.Д. Влияние вазопрессина, альдостерона и ангиотензина на проницаемость хориоидального сплетения для воды // Физиол. журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1987. – № 3. – С. 424-429.

THE CONTENT OF ALDOSTERONE IN BLOOD OF PATIENTS WITH MENINGITIS AND MENINGOENCEPHALITIS

V.I. Shulyak

SUMMARY. With the purpose of study of aldosterone concentration in blood serum depending on the form, severity and outcomes of disease biochemical parameters of 57 patients with meningitis and meningoencephalitis have been analysed. Even in the initial stage of disease the increase of the content of aldosterone in blood serum has been marked as compared with parameters of control group. The most significant increase of aldosterone concentration has been marked in died patients.

І.П. Юдін

**ФЕНОТИПІЧНОСОБЛИВОСТІ НЕКУЛЬТУРАБЕЛЬНОЇ
ФРАКЦІЇ *ESCHERICHIA* С_к L₁ ATCC 25922**

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

У динаміці культивування досліджувалася здатність бактерій *Escherichia coli* ATCC 25922 до виживання і збереження репродуктивного потенціалу в умовах голодування при температурі $(18 \pm 5)^\circ\text{C}$. Бактерійні клітини інокулювали в стерильний фосфатний буферний розчин у початковій концентрації 5×10^7 кл/мл. Показник культурабельності (КУО) розраховували стандартизованими методами на щільних живильних середовищах. Після 9-го місяця інкубації бактерій у мікрокосмі він виявився нижче 10 КУО/мл. За цей же час загальне число мікробних клітин скоротилося лише на один порядок. Альтернативний метод, відмінний від стандартного температурою інкубації посівів, дозволив виявити фракцію некультурабельних клітин, що не ростуть при 37°C , але тривалий час (до 16 міс.) продовжують формувати колонії при нижчих температурах. Фенотип некультурабельних бактерій відрізнявся від початкового штаму морфологією і деякими біохімічними показниками. Високий рівень толерантності бактерій *E. coli* до тривалого стресу є доказом того, що можливість їх існування поза організмом хазяїна реальна.

Прийнято вважати, що явище некультурабельності бактерій пов'язано, насамперед, із неможливістю виявлення життєздатних бактерій стандартними методами культивування. Концепцію некультурабельного стану (НС) визначено як стан бактерійної клітини, що має метаболічну активність (яка визначається методами флуоресцентної мікроскопії), але не здатна підлягати безперервному клітинному поділу на середовищі, що у звичайних умовах підтримує ріст такої клітини [1]. У цьому зв'язку, відсутність видимого росту на живильному середовищі не завжди свідчить про відсутність у випробуваному зразку життєздатних бактерійних клітин. Феномен «життєздатного, але некультурабельного стану» [2, 3] обґрунтовано фактом виявлення в пробах з довкілля великого числа мікробних клітин, що демонструють дихаль-

ну активність [4] і реагують на субстрат [5], але при цьому не виявляють здатності до видимого росту на використовуваних живильних середовищах. З розвитком молекулярних методів і геноміки стало зрозуміло, що вищевказаний феномен пояснюється наявністю в природних екосистемах величезного генетичного мікробного розмаїття, поки що не систематизованого і не розпізнаного методами *ex situ* [6].

Проте, НС копіотрофних мікроорганізмів, тобто тих, що використовують для росту багаті субстрати (кажучи простіше, легко культивованих), продовжує викликати гарячі дискусії. Копіотрофи – це лише невелика частина мікробного світу планети, але багато видів цієї відомої «меншості» – патогенні, які можуть загрожувати здоров'ю людини й тварин. Уже доведено, що нерідко причиною помилково негативних результатів при бактеріологічному дослідженні є частина мікробної популяції, що перебуває в некультурабельному стані [7-9]. Вірулентність таких бактерій, за деякими повідомленнями, низька [10-13]. Однак, у випадку присутності некультурабельних патогенних бактерій у довкіллі (ґрунт, вода, харчові продукти і т.п.), вони можуть становити небезпеку, насамперед у силу своєї прихованості [14, 15]. Не виключено, що їх реверсія супроводжується і поверненням патогенних властивостей.

НС індукується так званими стресовими факторами. У цьому випадку «стресом» є несприятливі умови довкілля, що, у випадку перевищення деяких кількісних і часових граничних рівнів, у принципі приводить до загибелі бактерій. Вивчення цих факторів показало, що вони одночасно є й чинниками некультурабельності, а їх різноманітність пояснюється впливом великого спектра екологічних параметрів. Звичайно, у цих випадках простежуються наступні закономірності: залежність від початкових умов росту, тобто «історія метаболізму», і часовий фактор перебування в нових умовах.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Індукція некультурабельності під дією різної температури досить добре вивчена. Перші результати реверсії бактерій із НС одержано саме методами «*temperature upshift*», тобто підвищенням температури випробуваного зразка [16]. Проте, концептуальний недолік цього підходу полягає в тому, що не враховується фракція клітин, які виявляють оптимальний ріст при нижчих температурах. У цій роботі представлено результати вивчення впливу температури й голодування на деякі фенотипічні показники і культурабельність *E. coli* як величину здатності популяції бактерій до репродукції на стандартних середовищах загальноприйнятими методами.

Матеріали і методи

Штам *E. coli* ATCC 25922 отримано з музею патогенних для людини мікроорганізмів Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України.

Параметри мікрокосмів та їх приготування

Для нагромадження культури й виміру культурабельності використовували у вигляді бульйону або з додаванням 2 % агар-агару, відповідно, багате живильне неселективне середовище Лерія-Бертані (LB) (триптон 10 г, дріжджовий екстракт 5 г, NaCl 10 г на 1 літр дистильованої води, pH 7,5) [17]. Для порівняння реверсії некультурабельних клітин на селективному середовищі застосовували агар Ендо (ГОСТ 18963-73). Мікрокосми голодуючих культур бактерій готували з використанням класичної лабораторної моделі [18] в авторській модифікації. Середовищем мікрокосму, обмеженим від зовнішніх впливів та зі стабільними якостями, був фосфатний буфер, pH 7,2. Він був профільтрований через мембранний фільтр «*Millipore*» SLGS, діаметр пор 0,22 μm , проавтоклавований і розлитий у стерильні скляні пляшки з ватно-марлевими пробками й ковпаками з фольги місткістю 500 мл по 400 мл у кожну. Культура вирощувалася в LB-бульйоні 18-20 год при 37 °С, потім зібрана центрифугуванням при 6 000 об./год і двічі відмита в стерильному фосфатному буфері. Бактерії були ресуспендовані до стандарту оптичної щільності і потім інюльовані в мікрокосми таким чином, щоб кількість бактерій становила близько 10^7 кл/мл. Мікрокосми утримувалися в темряві при кімнатній температурі, із сезонними коливаннями 13-23 °С. Проби відбиралися регулярно для визначення культурабельності, загального числа бактерій і кількості бактерійних клітин, що виявляють дихальну активність.

Визначення культурабельності

Проби відбирали з мікрокосмів із дотриманням правил асептики й висівали в необхідному розведенні на поверхню агару в чашки Петрі скляним шпателем. Чашки інкубувалися 18-24 год при 37 °С, колонії підраховували стандартним методом. Культурабельність визначали в КУО/мл. Паралельно

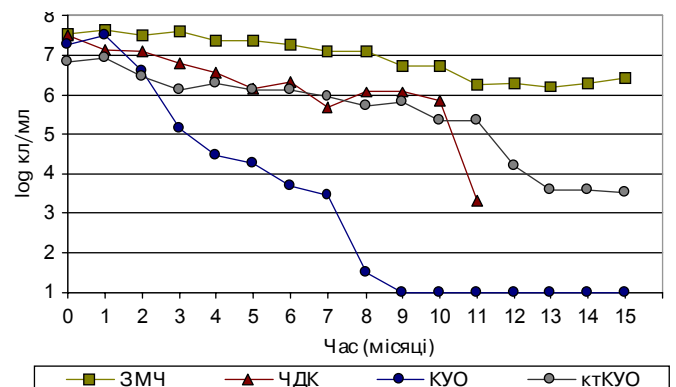
враховували колонії, що виросли при кімнатній температурі (КТКУО/мл), що становила, залежно від сезону, 13-23 °С.

Визначення загальної кількості мікробних клітин і клітин, що виявляють дегідрогеназну активність

Загальне мікробне число (ЗМЧ) і число дихаючих клітин (ЧДК), тобто тих, що виявляють дегідрогеназну активність, визначали методом *Zimmermann* у модифікації [19]. Клітини, що виявляють дихальну активність, підраховували мікроскопічно, використовуючи ІНТХ (дериват фенілтетразолію хлориду), що в реакції відновлення за участю внутрішньоклітинних дегідрогеназ формує усередині метаболічно активних клітин темно-червоні кристали формагану. Ця особливість свідчить про активність електронної транспортної системи бактерій і властива лише життєздатним клітинам. В одному полі зору спочатку в синьо-фіолетовому світлі підраховували загальну кількість клітин, після чого в позитивному фазовому контрасті – клітини, що мають включення формагану.

Результати досліджень та їх обговорення

Культурабельність, підрахована стандартним методом (при 37 °С), знизилася з 3×10^7 КУО/мл (початкова концентрація поміщених у мікрокосм бактерійних клітин) до величини межі вірогідності чашкового методу (менш 10 КУО/мл) після 9 міс. голодування (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка змін показників життєздатності голодуючої популяції *E. coli* ATCC 25922.

У той же час, ЗМЧ, за даними прямого мікроскопічного підрахунку, змінювалося незначно. У цьому експерименті середовище мікрокосмів виключало яке-небудь осмотичне навантаження, а буферний потенціал дозволяв утримувати pH на рівні 7,2-7,0. Такі умови інкубації позитивно впливають на стабільність мембран, а нежиттєздатні бактерії залишаються інтактними, що дозволяє, нехтуючи неминучою адгезією клітин, одержати достовірний кількісний результат ЗМЧ. У більш пізній термін, при

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

прямому мікроскопічному спостереженні, мікробні клітини, що голодують, на порядок зменшувалися в розмірі, а форма їх ставала кокоїдною.

Величини ктКУО на чашках, інкубованих при кімнатній температурі (температурі мікрокосмів), знижувалися набагато повільніше і позитивно корелювали з ЧДК як непрямим показником їх життєздатності. Облік результатів ктКУО ставав можливим через 48 год при температурі 18-25 °С і через 72 год при температурі нижче 18 °С.

Більшість авторів публікацій на тему НС нерідко обмежують методологію відновлення некультурабельної фракції бактерійних клітин оптимальною для мезофілів температурою, не враховуючи їх можливий ріст при нижчій температурі. В одній з робіт із використанням альтернативного підходу [20] вивчали культурабельність *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella typhimurium* і *Yersinia enterocolitica* у морській воді полярних регіонів з екстремальною температурою -1,8 °С. Після 54 днів інкубації всі задіяні в досліді бактерії різних видів стали некультурабельними при 37 °С із зсувом оптимуму росту до 0-8 °С. Цей приклад показує, що некоректно було б не використовувати паралельно зі стандартними методами культивування і нестандартні, доцільність яких у подібних експериментах теоретично обґрунтована. Мал. 1 демонструє, що ріст при знижених температурах продовжується до 16 міс. (період спостереження).

Поняття оптимальної температури росту бактерій традиційно пов'язується з найбільш високою швидкістю генерації клітин. У контексті патогенних мікроорганізмів вважається, що, оскільки той або інший мікроорганізм здатний викликати захворювання у теплокровних організмів, отже, і вивчати характер його росту, фізіологічні й біологічні властивості необхідно лише при відповідній температурі. Однак, як встановлено, найвищий вихід мікробної маси за умовами росту в рівній кількості субстратів дає ріст при низьких температурах, що пояснюється більш економічними енергетичними витратами при роботі «холодових» ізоферментів.

Бактерії при виведенні з теплокровного організму, в якому температура підтримується в межах 37-39 °С, попадають у середовище (ґрунт, воду), де температура значно нижча. Перепад її для бактерій може досягати 30-35 °С. Ферменти, представлені тільки одною формою, не змогли б здійснювати каталіз при таких змінах діапазону температури, і життя бактерій не змогло б продовжуватися. Щоб уникнути цього, природа надала можливість ектотермним організмам синтезувати кілька форм ферментів, подібних за

функціями, але таких, що відрізняються молекулярною масою й пристосованістю до різних температур. Синтез цих форм може кодуватися різними генними локусами, це так звані ізоферменти. Вони здатні працювати при різних температурних умовах і одержали назву «холодові» й «теплові» [21].

Паралельно з культурабельністю визначалося число клітин з активною електронно-транспортною системою, т.зв. «дихаючих» клітин. Такі клітини мають візуалізовану за допомогою флуоресцентної мікроскопії дегідрогеназну активність, що вважається ознакою їх життєздатності. Цей показник (мал. 1) на значному часовому відрізку збігається з ктКУО. В останні місяці експерименту відтворюваність методу істотно падає, що пов'язано з розмірами некультурабельних бактерійних клітин, які зменшуються в масі на порядок і набувають кокоїдної форми. Показники культурабельності для селективного середовища Ендо були подібні, з різницею близько 1 lg КУО і 1,5 lg ктКУО у бік зменшення.

Результати тестування основних біологічних властивостей некультурабельної фракції *E. coli* демонструють зміни фенотипу випробуваного штаму порівняно з його початковим фенотипом (табл. 1). Оптимальна температура росту після 2 міс. інкубації знижується, а після 9 міс. уся випробувана популяція стає некультурабельною при використанні стандартної процедури індикації. Відновлення початкових властивостей випробуваного штаму відбувалося протягом 5-6 пересівань на скошений агар з інкубацією при кімнатній температурі.

Висновки

1. Існує вірогідність тривалого перебування бактерій *E. coli* у НС із збереженням їх життєздатності.
2. Зміни морфології та біохімічних показників бактерійної популяції свідчать про зворотні перебування в організації метаболічних процесів, сигналами до яких стали голодування й зміна температури.
3. Проби, узяті з довкілля, можуть містити бактерії в НС, у тому числі патогенні ентеробактерії. Доцільно проводити аналіз таких проб з інкубацією посівів при температурах, близьких до тих, при яких узято матеріал для дослідження.
4. Упровадження та удосконалення методології і методичних підходів (наприклад, молекулярно-генетичний аналіз, аналіз на рівні окремої клітини) приведе до підвищення інформативності бактеріологічного дослідження. Об'єктивний погляд на вищезгадане вимагає подальшого пошуку й модифікації методів дослідження.

Таблиця 1

Зміни деяких фенотипічних ознак після переходу всієї популяції *E. coli* в НС

Фенотипічна ознака	Випробуваний штам <i>E. coli</i> ATCC 25922	
	Контрольний штам (ріст при пересівах на агарі LB)	Некультурабельна популяція (9 міс. голодування)
Морфологія колоній на агарі LB	Мутнуваті, злегка слизисті	Нерівномірно мутні, більш водянисті
Розмір бактерійних клітин	2,5-3 × 0,7-0,8 μm	0,8 × 0,5 μm
Ріст при температурі 37 °C	є	немає
Ріст при кімнатній температурі	є	є
Рухливість	+	-
Індол	+	-
Цитрат Сімонса	-	-
Сечовина	-	-
Ацетат Na	+	-
Лізин	+	-
Лактоза	К	К
Глюкоза	КГ	К
H ₂ S	-	-

Література

1. Oliver J.D. Formation of viable but non-culturable cells // Kjellegberg S. Starvation in bacteria. – New York, 1993. – P. 239-272.
2. Colwell R.R. Bacterial death revisited // Colwell R.R., Grimes K.J. Nonculturable microorganisms in the environment. – Washington, 2000. – P. 325-342.
3. Roszak D.B., Colwell R.R. Survival strategies of bacteria in the natural environment // Microbiol. Rev. – 1987. – V. 51. – P. 365-379.
4. Zimmermann R., Iturriaga R., Becker-Birck J. Simultaneous determination of the total number of aquatic bacteria and the number thereof involved in respiration // Appl. Environ. Microbiol. – 1978. – V. 36. – P. 926-935.
5. Kogure K., Simidu U., Taga N. A tentative direct microscopic method for counting living marine bacteria // Can. J. Microbiol. – 1979. – V. 25. – P. 415-420.
6. Amann R.I., Ludwig W., Schleifer K.H. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation // Microbiol. Rev. – 1995. – V. 59. – P. 143-169.
7. Головлев Е.Л. Другое состояние неспорулирующих бактерий // Микробиология. – 1998. – Т. 67, № 6. – С. 725-735.
8. Волянський. Ю.Л. Некультурабельний стан аспорогенних бактерій: теоретичні аспекти проблеми та її практична значущість // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 5-9.
9. McDougald D., Rice S., Weichert D., Kjellegberg S. Nonculturable: adaptation or debilitation? // FEMS Microbiol. Ecol. – 1998. – V. 25. – P. 1-9.
10. Caro A., Got P., Lesne J. et al. Viability and virulence of experimentally stressed nonculturable *Salmonella typhimurium* // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – V. 65. – P. 3229-3232.
11. Pommepuy M., Butin M., Derrien A. et al. Retention of enteropathogenicity by viable but nonculturable *Escherichia coli* exposed to seawater and sunlight // Ibid. – 1996. – V. 62. – P. 4621-4626.
12. Smith R.J., Newton A.T., Harwood C.R., Barer M.R. Active but nonculturable cells of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium do not infect or colonize mice // Microbiology. – 2002. – V. 148. – P. 2717-2726.
13. Winfield M.D., Groisman E.A. Role of nonhost environments in the lifestyles of *Salmonella* and *Escherichia coli* // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – V. 69, N 7. – P. 3687-3694.
14. Colwell R.R., Brayton P.R., Grimes D.J. et al. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* and related pathogens in the environment: implications for release of genetically engineered microorganisms // Bio/Technology. – 1985. – V. 3. – P. 817-820.
15. Sylvester D.M., Taylor R., LaHann T.R. Viable but nonculturable bacteria: a public health threat? // Infect. Dis. Rev. – 2001. – V. 3. – P. 70-82.
16. Whitesides M.D., Oliver J.D. Resuscitation of *Vibrio vulnificus* from the viable but nonculturable state // Appl. Environ. Microbiol. – 1997. – V. 63. – P. 1002-1005.
17. Маниатис Т., Фрич Э., Самбрук Дж. Методы генетической инженерии: Молекулярное клонирование: Пер. с англ. / Под ред. Баева А.А., Скрыбина К.Г. – М.: Мир, 1984. – 479 с.
18. Романова Ю.М., Терехов А.А., Гинцбург А.Л. Выделение и характеристика мутантов *Salmonella typhimurium* с нарушенным процессом образования некультивируемых форм // Генетика. – 1995. – Т. 31, № 8. – С. 1073-1078.
19. Луста К.А., Фихте Б.А. Методы определения жизнеспособности микроорганизмов: Методы диагностики живых клеток по их метаболической активности / Ред. В.К. Ерошин. – Пушино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1990. – 186 с.
20. Smith J.J., Howington J.P., McFeters G.A. Survival, physiological response, and recovery of enteric bacteria exposed to a

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

polar marine environment // Appl. Environ. Microbiol. – 1994. – V. 60. – P. 2977-2984.

21. Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н., Тимченко Н.Ф. Психрофильность патогенных бактерий: Адаптация эктотермных организмов к изменению температуры / Отв. ред. Бочаров Е.Ф. – Новосибирск: Наука, 1991. – 204 с.

PHENOTYPE PECULIARITIES OF NONCULTURABLE FRACTION OF ESCHERICHIA COLI ATCC 25922

I.P. Yudin

SUMMARY. In dynamics of cultivation it was investigated the capacity of bacteria Escherichia coli ATCC 25922 to surviving and maintenance of reproductive potential under conditions of starvation at temperature 18 ± 5 °C. Bacterial cells were

inoculated into sterile phosphatic buffer solution in initial concentration 5×10^7 cells/ml. The index of culturability (CFU, colony-forming units) was calculated by standardized methods on dense nutrient mediums. After the ninth month of bacteria incubation in a microcosm it was lower than 10 CFU/ml. For same time the total number of microbial cells was reduced only by one order. The alternative method which differs from standard temperature of platings incubation, has allowed to reveal but for a long time (till 16 months) continue to form colonies a fraction of nonculturable cells which do not grow at 37 °C, at lower temperatures. Phenotype of nonculturable bacteria differed from initial strain by morphology and some biochemical indices. The high level of bacteria E. coli tolerance to a long stress proves that the opportunity of their existence outside the host organism is real.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.36.-022.6-07:612.017.1

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, К.М. Усиченко, Г.Л. Роганкова, Т.В. Чабан **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ ДІЇ ВІВКОРИСТАННЯ** **ІНТЕРФЕРОНІВ ТА ІНТЕРФЕРОНОГЕНІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ** **ГЕПАТИТАХ**

Одеський державний медичний університет

Розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які виникають як в процесі представлення антигену, так і при реалізації імунної відповіді – ефекторних реакцій [1, 2]. При цьому основними є контактні взаємодії мембранними молекулами та взаємодія за допомогою цитокінів [3, 4].

Інтерферони належать до родини регуляторних цитокінів і мають ряд властивостей біологічних ефектів: противірусний, антипроліферативний, імуномодулювальний та антибактерійний [5].

Інтерферони 1-го (α - і β - інтерферон) і 2-го (γ - інтерферон) типу схожі за головною функціональною ознакою – наявністю противірусного ефекту. Інтерферони 2-го типу виконують функції регуляторів імунної системи. Однією з відомих дій інтерферонів є індукція ними синтезу специфічних для інтерферонів ферментів олігоаденілатсинтетази, протеїнкінази та рибонуклеази-L. Фермент оліго-

аденілатсинтетаза полімеризує АТФ в 2'-5' олігомери. Аномальні 2'-5' олігонуклеотиди активують ендорибонуклеази, які розщеплюють РНК, у тому числі й вірусну [5, 6].

Інтерферони не впливають на внутрішньоклітинні процеси. Подібно до інших медіаторів міжклітинної взаємодії (фактори росту, гормони), інтерферони взаємодіють з рецепторами, що розташовані на поверхні мембран клітин. Зв'язування інтерферону з рецепторами ініціює активацію транскрипції генів, що відповідають на інтерферон. Транскрипція генів і синтез відповідних білкових продуктів приводять до реалізації внутрішньоклітинних ефекторних механізмів, основним з яких є пригнічення реплікації вірусу в інфікованих клітинах [7].

Передача сигналу від рецепторів інтерферону відбувається за участі специфічних ланцюгів фосфорилування відповідних клітинних білків. Рецептори для інтерферону, як і всі рецептори для

цитокінів, пов'язані всередині клітини з тирозинкіназами родини *Yanus*, які фосфорилують і тим самим активують білки STAT – активація транскрипції визначених генів [4, 8].

Потрібно відзначити, що гени, які активуються γ -інтерфероном, містять декілька регуляторних послідовностей, що пояснює одночасну активацію цілого блоку генів і індукцію синтезу всього набору специфічних для інтерферону білків. Установлено, що γ -інтерферон індукує гени α - і β -інтерферонів, NO-синтетази, MHC-I, MHC-II, *Fas*, *FasL* і каспаз [7, 9].

Встановлено, що центральними цитокінами клітинного імунітету є ІЛ-12 та γ -інтерферон, які продукуються Тх1. Порушення балансу продукції цитокінів Тх1 і Тх2 клітинами має важливу роль в імунопатогенезі хронізації й прогресуванні HCV-інфекції [10, 11]. Інтерферон- γ підвищує бактерицидну активність фагоцитів і цитотоксичність NK-клітин, антигенпрезентувальні властивості макрофагів і дендритних клітин, здатність макрофагів і дендритів синтезувати ІЛ-12.

Дослідженнями останніх років встановлено, що інтерлейкіни, інтерферони, фактори росту й інші цитокіни відіграють важливу роль у регуляції апоптозу клітин імунної системи [1, 2, 6, 12]. При вірусному гепатиті з апоптозом пов'язують основні механізми позбавлення інфікованих і пошкоджених вірусом клітин [13, 14].

Розвиток апоптозу з участю Т-лімфоцитів пов'язаний з їх дією на *Fas*-рецептори, що належать до родини рецепторів для фактора некрозу пухлини (ФНП). Встановлено, що на NK-клітинах печінки експресовано багато *Fas*-ліганду. Приєднання ліганду до *Fas*-рецептору на гепатоцитах приводить до апоптозу клітини-мішені. Апоптоз, опосередкований *Fas*-системою, розглядається як один з основних механізмів пошкодження гепатоцитів при HCV-інфекції [6, 9].

В останні роки вивчаються нові механізми передачі сигналу в клітинах, не пов'язані з поверхневими рецепторами клітини. Одним з таких механізмів є міжклітинна сигналізація з участю оксиду азоту.

Цитокіни, такі як γ -інтерферон, ФНП, ІЛ-1, можуть стимулювати вироблення великих кількостей оксиду азоту протягом тривалого періоду [8]. Оксид азоту впливає на процеси фосфорилування білків під дією кіназ, тому точками прикладання його дії є білки іонних каналів, ферменти, рецептори й фактори транскрипції [8]. Показано значення оксиду азоту в пошкодженні гепатоцитів при хронічному гепатиті В і С [15].

Важливішим фактором комплексу міжклітинних взаємодій у противірусному захисті є субпопуляція нормальних кілерів (NK-клітини).

Ефекторні функції NK-клітин – цитотоксичність (відносно клітин-мішеней) і продукція цитокінів (γ -інтерферон, ФНП та ін.). NK-клітини опосередковують цілий ряд регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одними з основних джерел інтерферону [16].

Реалізація функцій NK-клітин щодо клітин-мішеней обумовлена експресією на їх поверхні антигену CD16+. У хворих на ХГС помічено зменшення проценту клітин, що експресують молекули CD16+ [17].

Патогенетичним обґрунтуванням для використання інтерферонотерапії у хворих на ХГС є функціональна недостатність системи інтерферону, низька здатність вірусу гепатиту С індукувати інтерферогенез [13, 18-22].

Препарати α -інтерферону поділяються на натуральні та рекомбінантні. До натуральних належать велферон і реаферон. Велферон – препарат лімфобластоїдного α -інтерферону, реаферон – лейкоцитарний α -інтерферон. Натуральні інтерферони містять всі субтипи інтерферону. Лікування цими препаратами не супроводжується утворенням антитіл до лікувального середника [6, 7]. До рекомбінантних інтерферонів належать препарати, що отримують методом генної інженерії: роферон- $\alpha 2a$ (Швейцарія), віферон- $\alpha 2a$, інтрон А- $\alpha 2b$ (США), реальдирон- $\alpha 2b$, реаферон- $\alpha 2b$ (Росія), а також препарат вітчизняного виробництва лаферон- $\alpha 2b$.

При хронічних гепатитах показанням для призначення інтерферонів є активна реплікація вірусу. При цьому необхідно враховувати цілий ряд факторів, що впливають на отримання позитивного результату лікування: рівень АлАТ, низький титр HCV РНК, генотипи HCV та ін. [20, 23].

У багатьох клінічних дослідженнях була оцінена ефективність різних доз і режимів введення α -інтерферону. Оптимальна доза монотерапії рофероном А складає 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 12 міс. Первинна ремісія спостерігалась у 71,7 % хворих. Рецидиви захворювання наставали у 36,9 % пацієнтів. Через півроку після закінчення курсу лікування активність АлАТ залишалась нормальною тільки у 32,4 % хворих [21].

Сприятлива реакція на введення інтрону А спостерігалась у 70 % хворих на ХГС після 6-8-місячного курсу лікування. Однак у віддалений період вона зберігалась тільки у 30 % хворих (стійкий ефект), у 40 % зареєстровані рецидиви (транзиторний ефект) [19]. Такі результати лікування далекі від бажаних, а використання інтрону А в клінічній практиці внаслідок його високої ціни обмежене.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Лаферон – вітчизняний препарат інтерферону- $\alpha 2b$. У результаті лікування хворих на ХГС лафероном спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів і біохімічних показників, чітке зниження титру специфічних анти-HCV IgM [24, 25].

У літературі наводяться дані про невисоку ефективність монотерапії хворих на ХГС рекомбінантними інтерферонами. Позитивний ефект на терапію α -інтерфероном спостерігався на момент закінчення лікування у 60-70 % хворих з генотипом 2, 3 і у 30 % хворих з генотипом 1 [26]. Лікування хворих α -інтерфероном супроводжується рядом побічних реакцій (грипоподібний синдром, анорексія, втрата маси, мієлосупресивна дія). Крім того, α -інтерферон здатний впливати на емоційний стан хворих, викликаючи дратівливість, депресію або тривожний стан. Інтерферон- α може індукувати вироблення різних автоантитіл (наприклад, до щитоподібної залози). У деяких випадках при інтерферонотерапії можливий розвиток прихованого автоімунного гепатиту [20].

У зв'язку з недостатністю монотерапії α -інтерфероном проведені дослідження ефективності лікування хворих на ХГС α -інтерфероном у поєднанні з іншими препаратами.

В останні роки стандартним методом лікування хворих на ХГС стала комбінована терапія загальними рекомбінантними або пегільованими α -інтерферонами з рибавірином (ребетолом). Комбінована терапія інтроном А з рибавірином у хворих на ХГС дозволяє підвищити ефективність противірусної терапії, зменшує частоту рецидивів після закінчення лікування. При комбінованому лікуванні стійка позитивна відповідь відзначається в 40-60 % випадків [27, 28].

Комбінована терапія ефективна і в людей з генотипом 1. Так, комбінація α -інтерферону з рибавірином у 2-3 рази ефективніша у хворих на ХГС з генотипом 1 порівняно з монотерапією α -інтерфероном. Однак, стабільний ефект після 48-тижневого курсу лікування спостерігався тільки в 25-30 % випадків [29].

Для підвищення ефективності α -інтерферону використовувався метод пегілювання, в основі якого лежить приєднання до молекули α -інтерферону поліетиленгліколю. Пегільований інтерферон (Пег-інтерферон- $\alpha 2a$ – Пегасис, Гофманн Ля Рош) характеризується зниженням системного кліренсу та приблизно 10-кратним збільшенням періоду напіврозпаду порівняно зі звичайним α -інтерфероном, що дозволяє вводити його 1 раз на тиждень [30, 31].

Результати досліджень ефективності препарату у хворих на ХГС показали, що на момент закінчення лікування (48 тиж.) вірусологічна відповідь на фоні лікування пегасисом склала 69 % і тільки 28 % при лікуванні стандартним α -інтерфероном (роферон А). Стійка нормалізація АлАТ наставала у 45 % хворих, які отримували пегасис, і у 25 % пацієнтів при лікуванні рофероном А [32].

Позитивні результати отримані при використанні комбінації пегасису з рибавірином. При цьому стійкий вірусологічний ефект (46 %) установлений у хворих з генотипом 1 при використанні даної комбінації й тільки у 37 % – у групі хворих, що отримували інтерферон- $\alpha 2b$ і рибавірин [25]. Побічні дії пегасису такі ж, як у α -інтерферону [26, 32].

Таким чином, ефективність загальноприйнятих схем лікування інтерферонами невисока, особливо при ХГС, спричиненим HCV генотипом 1b. Розроблені нові методи лікування ХГС з використанням пегільованих інтерферонів мають високу ціну та мало доступні в практичній медицині. Комбінована терапія рекомбінантними інтерферонами з рибавірином не завжди забезпечує повну і стійку відповідь. Крім того, лікування інтерферонами тривале й нерідко супроводжується побічними проявами та рецидивами.

Альтернативним шляхом лікування хворих на вірусні гепатити є індукція активного синтезу інтерферону за допомогою індукторів ендogenous інтерферону.

У результаті багатьох досліджень встановлено, що інтерфероногени мають певні переваги перед рекомбінантними інтерферонами: індуктори інтерферону позбавлені антигенності; синтез ендogenous інтерферону не викликає гіперінтерферонемії. Важливою перевагою індукторів ендogenous інтерферону є тривала циркуляція інтерферону на терапевтичному рівні при одноразовому введенні препарату. Інтерфероногени не посилюють автоімунну відповідь організму. Індуктори ендogenous інтерферону викликають синтез інтерферонів I і II типів, мають імуномодулювальні властивості й поєднуються як з рекомбінантними інтерферонами, так і з іншими противірусними препаратами (рибавірин, ламівудин та ін.). Крім того, ціна інтерфероногенів значно нижча, ніж рекомбінантних інтерферонів, що робить призначення цих препаратів раціональним і з економічної точки зору [5, 33-35].

Інтерфероногени – це високо- і низькомолекулярні сполуки природного й синтетичного походження. У комплексній терапії вірусних гепатитів встановлена ефективність таких інтерфероногенів, як циклоферон, амізон, аміксин, ізопринозин.

Циклоферон (НТФФ «Полісан») – низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерферону, поєднання 10-карбоксиметилена-9-актиданолу (акридоноцтової кислоти) з N-метилглюкаміном. Основними біологічними ефектами є: індукція синтезу α -, β - і γ -інтерферону; протівірусний і антибактерійний ефекти; імуномодулювальний ефект (регуляція антитілоутворення NK-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів). Використання циклоферону не викликає побічних дій, поєднується з іншими видами терапії [34, 36, 37].

Показана ефективність циклоферону в комплексній терапії гострих і хронічних гепатитів. Призначення циклоферону сприяло прискоренню нормалізації показників пігментного обміну, цитолітичного синдрому, а також зменшенню імунного дисбалансу. Аналіз віддалених результатів циклоферонотерапії (через 12 міс. після закінчення лікування) показав, що препарат має високу терапевтичну ефективність [35, 38].

Амізон – новий український препарат, що належить до групи ненаркотичних анагетиків, має анагезуючу, протизапальну, протівірусну й інтерферогенну дію [39, 40]. При вивченні порівняльної ефективності амізону й реаферону у хворих на хронічний гепатит В і С встановлено, що препарати однаково сприяли позитивній клінічній динаміці, імунних показників, ПОЛ. Реаферон більшою мірою знижував вірусне навантаження (титр РНК), однак амізон легше переносився пацієнтами, відзначалась менша кількість побічних проявів [40].

У фізико-хімічному інституті АН України ім. А.В. Богатського синтезований аналог тилорону – аміксин. Біологічні ефекти аміксину включають стимуляцію інтерферогенезу, протівірусну й імуномодулювальну дію [41, 42].

Аміксин впливає переважно на Т-клітини, стимулюючи в них синтез пізнього інтерферону з максимальною продукцією через 12-18 год. Препарат має широкий спектр протівірусної активності щодо ДНК і РНК вірусів. Аміксин викликає синтез інтерферонів I і II типів у Т-лімфоцитах, еритроцитах, гепатоцитах. Важливішою особливістю аміксину є властивість тривалий час підтримувати терапевтичні концентрації сироваткового інтерферону в крові [43, 44]. Імуномодулювальний ефект аміксину полягає у стимуляції клітин кісткового мозку й Т-клітинного імунітету, нормалізації імунорегуляторного індексу, підвищенні активності NK-клітин і цитотоксичності лімфоцитів, активації фагоцитозу [42]. Встановлена добра переносність аміксину, побічних реакцій не спостерігалось. Аміксин може бути

поєднаний з іншими засобами лікування вірусних і бактерійних захворювань [43, 45].

У ряді досліджень показана ефективність використання аміксину в комплексній терапії хворих на гострі та хронічні гепатити В і С. Використання аміксину у хворих на ХГВ дозволяє досягти стійкої тривалої ремісії, зменшення числа рецидивів. Після 12-16 міс. у 72 % хворих, що отримували аміксин, наставало клінічне одужання. Для повного клінічного одужання необхідно проводити 5-6 курсів лікування аміксином протягом року [42, 46].

Результати клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив аміксину у хворих на ХГС [35, 43]. Однак при ХГС існуючих досліджень небагато, не вивчені віддалені результати й залежність результатів лікування від генотипу вірусу гепатиту С, а вивчення питань міжклітинної взаємодії й рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих на ХГС дозволить знайти оптимальні схеми лікування й підвищити ефективність терапії.

Література

1. Сепіашвілі Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
2. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 16-21.
3. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
4. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН. – 2001. – 223 с.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
7. Завелич М.П., Деев В.А., Рыбалко С.А. Современные представления о системе интерферона // Лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 65-72.
8. Ransohoff R.M. Cellular responses to interferons and other cytokines the IAK-STAT paradigm // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 616-618.
9. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
10. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-79.
11. Новицкий В.В., Белобородова Е.В., Наследникова И.О. и др. Цитокины при хронических вирусных гепатитах // Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. – М., 2004. – С. 112-113.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

12. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
13. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2001. – № 3. – С. 24-29.
14. Сапронов Г.В., Коган Е.А., Турьянов М.Х. и др. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите // Матер. VI росс. съезда врачей-инфекционистов. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 339-340.
15. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6. – С. 50-54.
16. Чекнев С.Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции // Иммунология. – 2003. – № 6. – С. 365-371.
17. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С // Клин. медицина. – 2004. – Т. 82, № 4. – С. 49-57.
18. Мокашова В.В., Токмалева А.К., Павлова Л.Е. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 36-39.
19. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб: ТЕЗА, 1998. – 325 с.
20. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
21. Горбаков В.В. Современные подходы к лечению хронических вирусных заболеваний печени // Терапевт. архив. – 2000. – Т. 72, № 8. – С. 5-9.
22. Курамшин Д.Х., Сенников С.В., Козлов В.А. Иммунотропные свойства возбудителя вирусного гепатита С // Журн. микробиол. – 2004. – № 2. – С. 110-114.
23. Возианова Ж.И., Корчинский Н.Ч. Дискуссионные вопросы лечения больных хроническими вирусными гепатитами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 332-336.
24. Вовк А.Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити // Там же. – Киев: ДИА, 2001. – С. 266-269.
25. Зайцев І.А., Бабаєв Ю.Я., Домашенко О.М. та ін. Аналіз ранньої вірусологічної відповіді на лаферон (інтерферон- α -2b) у хворих на хронічний гепатит С // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса, 2002. – С. 304-305.
26. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 25-28.
27. Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C. et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C // Hepatology. – 2000. – V. 32. – P. 647-653.
28. Громова Н.И., Богомолов Б.П. Сравнительная оценка комбинированной терапии интроном А и пегинтроном в сочетании с рибавирином больных хроническим гепатитом С // Терапевт. архив. – 2004. – Т. 75, № 2. – С. 31-34.
29. Manns M.P., Mc Hutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // Lancet. – 2001. – V. 358, N 9286. – P. 958-965.
30. Гусева С.А., Телегеев Г.Д., Топольницкий В.С. Реальди-рон (альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике. – К.: Логос, 2002. – 278 с.
31. Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 347. – P. 975-982.
32. Волчек И.В. Комбинированная терапия Пег-Интроном и Ребетолом – новый мировой стандарт в лечении хронического гепатита С // Terra Medica nova. – 2002. – № 4. – С. 3-4.
33. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев.: Фотосоциоцентр, 2002. – 164 с.
34. Циклоферон в терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции: Руководство для врачей / Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В., Романцов М.Г. / Под ред. Исакова В.А., Аспеля Ю.В. – С.-Пб.: Союз художников, 1999. – 40 с.
35. Андрейчин М.А., Господарський І.Я., Загрічук О.П. Застосування індукторів інтерферонуутворення у хворих на гострі гепатити В і С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 232-235.
36. Використання циклоферону у комплексному лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки: Методичні рекомендації / Дзяк Г.В., Гриценко І.І., Коваль О.А. та ін. – Дніпропетровськ, 2001. – 24 с.
37. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Методические рекомендации / Руденко А.А., Вовк А.Д., Боброва И.А. и др. – Киев, 2000. – 24 с.
38. Пеньков Д.Б., Малый В.П. Динамика выявления HCV РНК у больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита С при лечении циклофероном // Проблемы медицинской науки та освіти. – 2003. – № 2. – С. 79-81.
39. Фролов В.М., Терьошин В.О., Пустовий Ю.Г., Віннікова Л.М. Ефективність нових українських препаратів антра-лю та амізону в лікуванні хронічних гепатитів // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
40. Бугай Б.Г. Вплив амізону на ефективність інтерферону- α -2b у комплексному лікуванні хворих на гепатити В і С // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 26-29.
41. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги // Журнал АМН Украины. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53-66.
42. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: Метод. рекомендации / Ершов Ф.И., Баткаев Э.А., Головкин В.И. и др. – М.: Медицина, 1998. – 16 с.

43. Никитин Е.В., Пясецкий Б.Н., Миронов В.Ю., Лапай В.С. Влияние амиксина на процессы интерферонообразования у больных хроническими вирусными гепатитами // Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. – Харьков, 2000. – С. 96-97.

44. Нікітін Є.В., Пясецький Б.М., Миронов В.Ю. та ін. Стан інтерфероногенезу у хворих на хронічні вірусні гепатити при лікуванні аміксином // Нове в діагностиці і терапії інфекційних

хвороб: Матер. наук.-практ. конф. (18-19.05.2000 р., Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 46-48.

45. Гебеш В.В., Топольницький В.С., Дегтяренко О.М. та ін. Діагностика і лікування гепатиту В // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. (Івано-Франківськ, 14-15.05.2003. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 43-44.

46. Никитин Е.В. Проблемы терапии вирусных гепатитов // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. (Одеса, 25-27.09.2002). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 338-341.

© Ребенок Ж.О., 2005
УДК 616.126.1-022.7

Ж.О. Ребенок

ІНФЕКЦІЙНИЙ(СЕПТИЧНИЙ) ЕНДОКАРДИТ

Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ

Найменування «септичний ендокардит» (СЕ), «інфекційний ендокардит» (ІЕ) – синоніми септичного захворювання з первинним септичним вогнищем в ендокарді, переважно на клапанах серця [1, 2]. Еволюція уявлень про СЕ відображена в «наборі» назв: *sepsis lenta*, *endocarditis septica lenta*, хвороба Черногубова-Шотмюллера, затяжний септичний ендокардит, септичний ендокардит, злоякісний ендокардит, затяжний ендокардит, бактерійний ендокардит, інфекційний ендокардит, підгострий інфекційний ендокардит, хронічний інфекційний ендокардит [1-10].

Визначення «інфекційний» менш відповідає природі хвороби. Не кожен інфекційний ендокардит є септичним (наприклад, ревматичний ендокардит), тоді як септичний інфекційним є обов'язково [1]. Проте термін «інфекційний ендокардит» витіснив найменування «септичний ендокардит», ймовірно, через своє зарубіжне походження [2, 11].

Своєрідність ІЕ виявляється в локалізації первинного септичного вогнища безпосередньо в кров'яному руслі (в ендокарді) – «ангіогенний сепсис», що зумовлює його симптоматику і прогноз [6, 9, 12, 13]. Актуальність ІЕ, як і інших септичних захворювань, полягає в постійному зростанні захворюваності та особливій тяжкості. За останні 20 років захворюваність ІЕ в Росії збільшилася в 3 рази. Серед чоловіків захворюваність в 3 рази вища, ніж серед жінок. Летальність при ІЕ в середньому віці досягає 24-31,2 %, в немолодому і старечому – 34-44,0 % [1, 13-18]. Летальність від ІЕ вища, якщо не використовується хірургічне ліку-

вання ІЕ, що «далеко зайшов» [18-20]. Реєстрована летальність і необхідність хірургічного втручання – показник недостатньої ефективності консервативного лікування ІЕ.

Септична природа ІЕ визначається:

а) персистенцією септичного вогнища/вогнищ в ендокарді;

б) перебігом хвороби на кшталт септичної ациклічності, тобто у вигляді безперервного наростання місцевих запально-деструктивних змін у первинних вогнищах і загальних імунотоксичних, тромбоемболічних, інфекційно-метастатичних й інших процесів з неминучим летальним вислідом за відсутності належного лікування [1, 9].

Формуванню септичного процесу сприяє недостатність протективних функцій імунітету у хворих на ІЕ [1, 9, 21]. При ІЕ знайдені порушення активності комплементу, надмірне утворення циркулюючих імунних комплексів, зміни співвідношення Т-хелпери/супресори, неадекватна поліклональна стимуляція В-лімфоцитів, утворення аутоантитіл й інші прояви імунної дисфункції [4, 15, 17, 22, 23]. Знайдені патоморфологічні ознаки імунної недостатності при ІЕ у вигляді атрофії тимуса з різким зменшенням лімфоїдних клітин і збіднення клітинними елементами периферичних лімфоїдних утворень, а також формування септичної селезінки [9]. Ациклічний перебіг хвороби – клінічне свідчення наявності імунної недостатності при ІЕ [9, 12, 24]. Тобто ІЕ, як і інші септичні захворювання, є інфекційним процесом в імуннедостатньому організмі.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Утворення септичного вогнища/вогнищ в ендокарді відбувається або як результат гострого сепсису, або як первинно хронічний процес з потраплянням збудника в ендокард при короточасній бактеріємії. Остання можлива при інфекційних захворюваннях (ангіна, бешиха та ін.), медичних втручаннях (екстракція зуба, тонзилектомія, гастрофіброскопія, тривале перебування внутрішньовенного катетера та ін.) і навіть побутових маніпуляціях (чищення зубів жорсткою щіткою). Сприяючою обставиною є дефектність або нерівність фібринного покриття, що полегшує адгезію збудника. Тому ІЕ легше формується на ревматично, склеротично або інакше змінених клапанах. Клапанна локалізація септичних вогнищ при ІЕ, ймовірно, пов'язана з механічним рухом стулок, що сприяє порушенню цілісності фібринної плівки. Мабуть, через це можливий розвиток ІЕ і на раніше незмінених клапанах [1, 9, 12, 25, 26].

Оскільки ламінарний рух крові може забезпечити тільки ідеально гладка фібринна підлегла поверхня, будь-яка нерівність в ендокарді негайно вкривається плівкою фібрину. Тому збудники ІЕ перебувають під фібринним покриттям і потрапляють в кров'яне русло при порушенні його цілісності під впливом запальної деструкції і/чи механічних рухів стулок клапанів. Проте порушення цілісності фібринної плівки створює нерівність, що викликає турбулентність кровоплину. Це стає сигналом для термінової реставрації дефекту фібринного покриття. Відносно неінтенсивна бактеріємія при підгострому і хронічному ІЕ пояснюється процесом «руйнування/відновлення» фібринного покриття вогнищ запалення, що в ендокарді відбувається безперервно [9, 12].

При кардіоехообстеженні здорових осіб у 2,7 % виявляються локальні потовщення, поліпозні утворення і кальцифікати по краях стулок клапанів, а також потовщення хорд [27]. Природу вказаних процесів ще слід з'ясувати.

Під впливом екологічних і соціальних змін «асортимент» збудників ІЕ безперервно змінюється. На зміну β -гемолітичному *S. viridans*, високочутливому до β -лактамних антибіотиків, приходять переважно антибіотикорезистентні бактерії та гриби [1]. Основною родиною збудників ІЕ є грампозитивні коки. В одних регіонах, наприклад, у Великобританії та Франції, переважають стрептококи: стрептококи – 43,0 %, ентерококи – 5,0 %, стафілококи – 31,1 %, грамнегативні бактерії – 1,3 % [12], в інших, наприклад, у Бельгії, на перше місце виходять стафілококи: стафілококи – 31,3 %, стреп-

тококи – 17,0 %, ентерококи – 18,0 %, грамнегативні бактерії – 3,0 % [28]. В Росії схожа ситуація: за одними даними – стафілококи (15,0-56,0 %), стрептококи (12,6-25,8 %), ентерококи (0,5-20,0 %), грамнегативні бактерії (12 %), гриби (2,0-3,0 %) [29], за іншими – стрептококи – 34,2 %, пневмокок – 2,0 %, стафілококи – 30,7 %, ентерококи – 8,4 %, грамнегативні бактерії – 7,7 %, у тому числі гонокок – 0,5 %, анаеробні бактерії – 3,0 %, гриби – 0,3 %, рідкісні бактерії – 6,7 % [30]. У зведених зарубіжній статистиці повідомляється про переважання стрептококів серед збудників ІЕ: *S. viridans* – 25,1 %, стрептококи інші – 18,9 %, пневмококи – 0,7 %, ентерококи – 9,0 %, стафілокок золотистий – 24,8 %, стафілококи коагулазонегативні – 5,9 %, НАСЕК-група – 1,9 %, грамнегативні – 2,4 %, рикетсії – 0,6 %, гриби – 0,6 %, інші – 1,9 %, не встановлені – 8,1 % [31].

Ступінь патогенності збудника безпосередньо позначається на тяжкості хвороби. У випадках злоскісного перебігу (2-4 тижні від початку хвороби до руйнування стулок клапанів) виявляється патогенний (наприклад, золотистий стафілокок або сальмонела), а не умовно-патогенний збудник [1, 13, 30, 32]. Повідомляється про 15 випадків сальмонельозного ІЕ – усі зі швидким летальним вислідом [19].

ІЕ може перебігати гостро, підгостро, хронічно [1, 32-34]. Симптоматика ІЕ складна. Вона складається з поєднання загальноінфекційних, серцевих, імунотоксичних, тромбоемболічних, інфекційно-метастатичних проявів і розладів коагуляції крові, що створює зрозумілі труднощі для діагностики. Якщо позасерцеві або нехарактерні серцеві (наприклад, міокардит або інфаркт міокарда) прояви є домінуючими, діагноз ІЕ утруднюється настільки, що може виявитися посмертною несподіванкою [6].

Ускладнює й утруднює клінічне сприйняття сучасного ІЕ поява «нового» ендокардиту: ендокардит внутрішньовенних наркоманів і нозокоміальний ендокардит, у тому числі ендокардит немолодих і старих осіб, що часто госпіталізуються з різних причин, і «кардіохірургічний» ендокардит, що виникає після імплантації штучних серцевих клапанів, встановлення штучного водія ритму, аортотокоронарного шунтування й інших втручань [13, 18, 32, 35-39], що створює нові труднощі в діагностиці [1, 3, 32, 38, 40-42].

«Якби сучасні лікарі орієнтувалися на класичні діагностичні критерії ІЕ, то в 90 % випадків його можна було б розпізнати» [6].

Класичні ознаки ІЕ – волосся без блиску, блідо-жовтявий колір обличчя, «барабанні» пальці, нігті у вигляді «годинникових скелець», постійний субфебрилітет з періодичними хвилями, ознаки недостатності аортального клапана, спленомегалія, різко прискорена ШОЕ – у повному «наборі» не виявляються, як через вказані сучасні зміни, так і під впливом сучасної антибіотикотерапії [1, 5, 43].

Діагностика ІЕ ґрунтується на виявленні спочатку підозрілих клінічних, а потім доказових параклінічних ознак хвороби.

Найбільш постійною і ранньою ознакою ІЕ є гарячка. При гострому варіанті ІЕ (частіше у наркоманів і у випадках з патогенними, особливо грамнегативними, збудниками) гарячка розпочинається раптово, є фебрильною або високо фебрильною з можливими ознобами й ознаками загальноінфекційної інтоксикації, що викликає підозру на ГРІ, грип, пневмонію і т.п., але не на ІЕ. Після того, як підозра на ГРІ та ін. не підтверджується, гарячка починає здаватися «немотивованою». Диференційно-діагностичний ряд станів «гарячок неясного генезу» і «немотивованих гарячок» повинен обов'язково включати ІЕ.

При підгострому та хронічному ІЕ гарячка субфебрильна з можливими фебрильними хвилями й ознобами. Гарячки може й не бути, особливо у старих людей або при нирковій недостатності [5, 38].

У числі обґрунтовано підозрілих ознак повинні фігурувати зовнішні прояви ІЕ: вузлики Ослера – целюліти на кистях і стопах, плями Лукіна-Ліпмана – точкові геморагії в перехідній складці кон'юнктив, плями Джанвея – запальні папули на кистях і стопах, піднігтьові лінійні геморагії [1, 5, 7, 32, 44]. Чим раніше починається успішна антибіотикотерапія, тим менше зовнішніх проявів ІЕ.

Характерною і досить постійною ознакою ІЕ є також спленомегалія [36]. Симптоми клапанної недостатності серця у вигляді типових шумів, у тому числі шуму регургітації, й інших ознак – найбільш характерні зі всіх клінічних проявів ІЕ. Ізольоване ураження аортального клапана (з характерним «танцем» каротид, шумом систоли і шумом регургітації над проекцією клапана) є переважним – 62,0-65,6 %, мітральний клапан уражається в 14,6-49,8 %, трикуспідальний – в 1,3-5,0 %. Можливе поєднане ураження клапанів – 13,0 %. У наркоманів переважає ураження трьохстулкового клапана з пульсацією шийних вен, пульсацією печінки і грубим шумом систоли над мечоподібним відростком груднини [13, 35, 44-46]. Можливим

проявом ІЕ може бути міокардит, який знаходять у 5,0-36,6 % [42, 47, 48].

Позасерцеві органи прояви ІЕ, що вельми утрудняють діагностику і погіршують прогноз, є:

а) імунотоксичні – вогнищевий нефрит, дифузний гломерулонефрит, васкуліт, артрити та артропатії;

б) тромбоемболічні – інфаркти селезінки, нирок, мозку, легенів (інфарктна пневмонія), інфаркт міокарда;

в) інфекційно-метастатичні – абсцеси внутрішніх органів, менінгіти, абсцеси мозку та ін. [1, 6, 14, 44, 49-51]. Летальність при ІЕ з церебральними проявами досягає 39,0-74,0 % [52].

Виявлення клінічних ознак – необхідна підстава для можливо більш раннього спецобстеження: ехокардіографії, у тому числі двоканальної трансторакальної і стравохідної, для виявлення доказових ознак ІЕ – ендокардіальних вегетацій зі змінами конфігурації клапанів і порушеннями клапанного кровоплину [17, 53-56].

Ізоляція збудника – найважливіший діагностичний і терапевтичний критерій, оскільки відомості про антибіотикочутливість ізольованого збудника дозволяють проводити цілеспрямовану, тобто максимально ефективну, етіотропну терапію ІЕ. Основним методом виявлення збудника при ІЕ є гемокультура.

При гострому варіанті хвороби посіви крові (за можливості поза антибіотикотерапією) слід робити як при гострому сепсисі: по 3 посіви протягом 3 діб на середовища для грам⁺, грам⁻ аеробних/анаеробних бактерій і грибів. При ознобах кров забирається на початку ознобу.

При підгострому і хронічному ІЕ бактеріємія мінімальна, тому забори крові повинні бути на висоті гарячки і/чи після посилюючого для хворого фізичного навантаження, щоб таким чином «вимити» з вогнищ запалення більше збудника (і обов'язково без антибіотикотерапії). Необхідний об'єм крові для посіву в межах 20 мл. Доцільні посіви артеріальної крові, оскільки в ній міститься збудників на порядок більше. Посівів повинно бути не менше 10 для кращого результату і більш точного визначення антибіотикочутливості ізольованого мікроорганізму [1, 5, 9].

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) може використовуватися тільки як контроль за лікуванням (одужанням), що проводиться, у тих випадках, коли збудник відомий. Пошуки невідомого збудника ІЕ за допомогою ПЛР навряд чи реальні, оскільки йдеться приблизно про 70 мікроорганізмів, що можуть виявитися збудниками ІЕ [57].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Діагностика ІЕ лімітується рівнем професійної компетенції.

Згідно з відомостями Центру серцево-судинної хірургії із понад 1000 госпіталізованих випадків ІЕ у 23 % були інші діагнози, 53 % тривало лікувалися від «активації ревматичного процесу» і лише у 24 % ІЕ був розпізнаний в перші 3 міс. від початку хвороби [20].

Для полегшення і впорядкування діагностики ІЕ на початку 80-х років в *Ducke Endocarditis Cervis* (США) Von Reyn C.F. [58] і Durack D.T. зі співробітниками [59] були розроблені критерії розпізнавання ІЕ. Вони включають патоморфологічні ознаки, одержані хірургічно або на автопсії, і виявлення збудника, що додає вказаним критеріям надійність, але створює зрозумілі труднощі при їх використанні. Тому удосконалення критеріїв діагностики ІЕ продовжується [41, 42, 60, 61]. Запропоновано клінічну адаптацію вказаних критеріїв [41].

Спеціальна перевірка показала їх вищу доступність при зіставній надійності з критеріями Ducke [41].

Основою лікування ІЕ, як і інших септичних захворювань, є відновлення захисних функцій імунітету і ліквідація збудника [21, 62]. Вказана терапія по суті етіотропна, оскільки впливає на причину хвороби. Чим раніше і повніше використовується етіотропна терапія, тим менша потреба в додатковому синдромальному лікуванні.

Із засобів імуновідновної терапії при септичних захворюваннях найефективнішим є інтерлейкін-2 (ІЛ-2) – препарат ронколейкін фірми «Біотех», С-Петербург [62-65]. ІЛ-2 є ключовим чинником проліферації всіх Т-лімфоцитів, вибірково активує диференціювання Th-1 субпопуляції Т-хелперних і Т-кілерних клітин, а також інтенсифікує процес утворення еозинофілів і тромбоцитів. ІЛ-2 здатний відновлювати протиінфекційний потенціал імунної системи, якщо останній є пригніченим [66-69].

При розвитку ІЕ на кшталт гострого сепсису ронколейкін доцільно використовувати по 0,5 млн МО внутрішньовенно, краплинно тричі з інтервалом 72 год. При підгострому і хронічному ІЕ – 5 або 7 вливень у тих же дозах [24, 62]. При хірургічному лікуванні ІЕ введення ронколейкіну доцільне за 2-3 доби перед операцією. Посилення протективних і репаративних функцій імунітету безпосередньо перед операцією – додатковий шанс гладкого одужання після операції. Побічних проявів ронколейкіну з часів його сертифікації в 1995 р. не виявлено [67].

Антибіотикотерапія (АТ) ІЕ висвітлена в ґрунтовних оглядах [31, 32, 70-74], уточнення може стосуватися тільки її тактики.

Умова успіху АТ при ІЕ – високі дози антибіотиків (А) і тривалість курсу 4-6 тиж. і дещо довше, тому що збудники ІЕ не підлягають прямій дії А, оскільки перебувають під шарами фібрину [1, 9, 23, 31, 32, 75]. Таким умовам повністю відповідають тільки β-лактамі А. Чутливість до β-лактамів зберігається майже виключно у *S. viridans* групи А [31, 32, 57]. Отже, належний терапевтичний результат АТ забезпечений, якщо в гемокультурі хворого ІЕ виявиться саме цей стрептокок. Якщо збудник при ІЕ не виявляється, а в наших умовах так частіше й буває [18, 76, 77], доводиться припускати наявність саме полі-А-резистентного мікроорганізму. Решта збудників ІЕ в основному або метицилінрезистентні (MRSA), або полі-А-резистентні (PRSA). Хоча окремі з нових цефалоспоринов, фторхінолонів і напівсинтетичних макролідів можуть виявитися активними проти MRSA і PRSA збудників ІЕ [32, 78-80], підібрати їх важко. Більш ефективні й доступні у вказаній ситуації аміноглікозиди і глікопептиди, але вони є й найтоксичнішими з А [78-80]. У межах виправданого ризику, жоден з А цих груп не може застосовуватися довше ніж 15 діб (краще в середніх, ніж високих дозах), а інтервал між їх прийо-

Таблиця 1

Діагностичні критерії ІЕ (за Т.Л. Виноградовою і Н.С. Чапігіною)

Клінічні ознаки	Параклінічні ознаки
Основні: 1. Гарячка 2. Шум регургітації 3. Спленомегалія 4. Васкуліт Додаткові: 1. Гломерулонефрит 2. Тромбоемболії	1. Ехокардіографічне підтвердження 2. Лабораторні показники: - позитивна гемокультура і/чи - анемія і/чи - збільшена ШОЕ
Діагностичне правило ІЕ достовірний: 2 основні клінічні ознаки плюс 2 параклінічні ознаки при обов'язковій наявності шуму регургітації; ІЕ вірогідний: 2 основні клінічні ознаки плюс 1 додаткова клінічна ознака або 2 основні клінічні ознаки плюс 1 додаткова параклінічна ознака за обов'язкової наявності шуму регургітації.	

мом не може бути меншим 4-6 тиж. Однократне введення добової дози аміноглікозидів пом'якшує, але не усуває їх токсичність [81-83]. Тобто при полі-А-резистентних збудниках ІЕ А або важко підібрати, або неможливо витримати необхідні умови їх вживання. Отже, АТ при ІЕ в більшості випадків не може здійснюватися в належному режимі, а звідси і 20-40 % летальність [14, 15, 17, 32].

Ситуація могла виглядати ще гірше, оскільки А-резистентність грам+ коків – основних збудників ІЕ – безперервно наростає, якби не винахід нової групи антибіотиків – оксазолідинонів, спеціально призначених проти грампозитивних А-резистентних клінічно значущих збудників [84-87]. Антибіотик цієї групи лінезолід (комерційна назва зивокс) ліцензований у США в 2000 р., в Росії – у 2002 р., в Білорусі його ліцензування планується.

Лінезолід структурно не пов'язаний з іншими А, спрямованими проти грам+ бактерій, тому розвиток перехресної А-резистентності вважається малоімовірним [86]. На β -гемолітичні стрептококи групи А, пневмокок і грампозитивні анаеробні бактерії лінезолід діє бактерицидно, на стафілококи й ентерококи – бактериостатично. Тому виникають побоювання в достатності його терапевтичної активності при ІЕ стафіло- та ентерокової етіології [32, 85]. Вказані сумніви необґрунтовані, тому що:

а) визначальне значення має не тип дії А, а А-резистентність збудника, за відсутності А-резистентності ерадикація збудника досягається як бактерицидними, так і бактериостатичними А;

б) при збільшенні дози бактериостатичний А може діяти бактерицидно;

в) продовження курсу лікування підвищує терапевтичну ефективність як бактерицидного, так і бактериостатичного А;

г) лікувальна дія А може бути посилена шляхом його поєднання з іншими А синергічної дії [81];

д) лінезолід має високу терапевтичну активність при лікуванні тяжких нозокоміальних інфекцій, викликаних полі-А-резистентними збудниками, у тому числі стафіло- й ентерококами – результати з 50 клінік в 1998-1999 рр. по всьому світу [86].

Побічні дії лінезоліду незначні: діарея – 8,3 %, біль голови – 6,5 %, нейтропенія помірна – 6,4 %, блювота – 3,7 %. Тривалість безпечного прийому – до 8 тиж. Доза 400-600 мг 2 рази/добу, дитяча доза 10-20 мг/кг/д в 2 прийоми. Рецептатура – ампули, таблетки, суспензія. Біодоступність 100 %. Можливе 2-ступеневе вживання [86].

На підході новітні А – еверніноміцини, стрептограміни, даптоміцини, можливо, нові оксазоліди-

они, але на найближчий час лінезолід/зивокс, ймовірно, збереже для ІЕ найбільшу привабливість.

Синдромальна терапія ІЕ повинна бути мінімальною. Глюкокортикостероїди (ГКС) не повинні бути засобами регулярного лікування ІЕ [1, 88-91]. Летальність при лікуванні ІЕ ГКС – 30,0 %, без ГКС – 8,7 % [90, 91]. «Глюкокортикостероїди при ІЕ без спеціальних показань погіршують прогноз і подовжують терміни лікування», – Н.С. Чапігіна [91].

Васкуліт, гломерулонефрит, міокардит при ІЕ, що здавалися спецпоказаннями для ГКС, добре підлягають зворотному розвитку при адекватній етіотропній терапії без ГКС [10, 88, 92]. При ІЕ ГКС доцільні у випадках медикаментозної алергії і, можливо, септичного шоку [1, 12]. В ефективності ГКС при септичному шоку висловлюються сумніви [93]. Нестероїдні протизапальні засоби, зважаючи на їх імуносупресивність, подібно ГКС, не повинні застосовуватися при ІЕ як засоби регулярного лікування. «Лікування саліцилатами або нестероїдними протизапальними препаратами добре допомагає при ревмокардиті і повністю неефективне при ІЕ» [94].

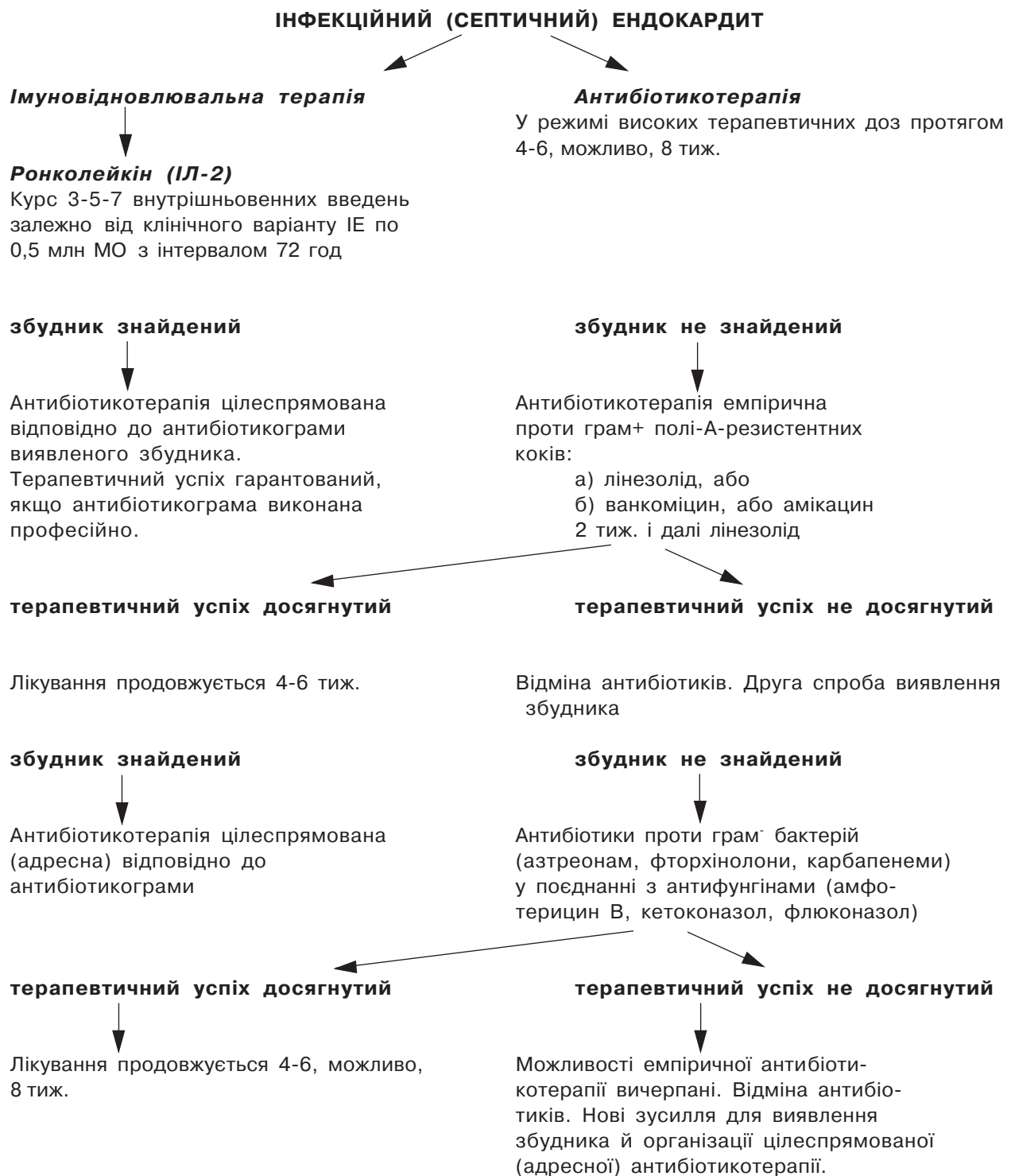
Антикоагулянтна терапія, не зважаючи на окремі заперечення [95, 96], ймовірно повинна застосовуватися при ІЕ у випадках виявлення процесів гіперкоагуляції [1, 49, 97]. Клінічні прояви, які можна тлумачити як наслідок порушень гемокоагуляції – геморагії в кон'юнктиву, піднігтьові та шкірні геморагії, інфаркти мозку і внутрішніх органів, тромбоемболії периферичних судин та ін. – знайдені при ІЕ в 29,3 % випадків [1, 49]. При своєчасній етіотропній терапії корекція гемокоагуляції може не бути потрібною. При важкій інтоксикації загальноінфекційного типу доцільні сандоглобулін або антистафілококовий імуноглобулін при стафілокової етіології ІЕ [1, 44].

Оскільки консервативна терапія не гарантує успіху, зберігає значення оперативне лікування. Сформульовані показання до хірургічного втручання як при за давних, так і початковому ІЕ [9, 18, 20, 39, 44, 98]. «Ні повільність, ні квапливість недопустимі при виборі хірургічного лікування ІЕ» [1]. Показниками недостатності лікування є рецидиви ІЕ: ранні – перші 3 міс., пізні – від 3 до 6 міс. після клінічного одужання [8, 47]. При хірургічному лікуванні: ранні – до 2 міс., пізні – більше 2 міс. після операції [12].

Одужання пропонується вважати повним не раніше 12 міс. після закінчення лікування [5, 12]. Повторні зараження і захворювання можливі в різні терміни після повного одужання. Спостері-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Спрощена схема (алгоритм) етіотропної терапії інфекційного ендокардиту



гали рецидиви в 4,2 % як при консервативному, так і оперативному лікуванні, а повторні захворювання – в 5,4 % в терміни від 2 до 12 років [12].

Оскільки «нерівності» ендокарду полегшують бактерійну адгезію і колонізацію, особи з перенесеним ІЕ, протезованими клапанами, ревматичними або іншими вадами серця складають групу ризику повторного або первинного захворювання ІЕ при виникненні у них бактеріємії. Оскільки транзиторна бактеріємія виникає при будь-якому інвазивному медичному втручанні, виникає бажання здійснювати в цих випадках антибіотикопрофілактику (АП) ІЕ [1, 12, 25, 27].

Існує 14 груп А з різними механізмами дії на метаболізм бактерій і грибів. Тому кожна група А «спеціалізується» на обмеженому наборі збудників. Отже, надійно «прикритися» можна тільки від наперед відомого збудника, підібравши адекватний йому А. При невідомому збуднику АП повинна мати на увазі обґрунтовано підозрюваного збудника. Зрозуміло, що найнадійнішим А для запобігання ІЕ виявився б лінезолід/зівокс.

Проте важко розраховувати, що представнику вказаної групи ризику при екстракції зуба або гастроскопії як АП ІЕ буде призначений зівокс. Алексеева А.А. і співавт. використовували для профілактики ІЕ ампіцилін та ампіцилін з гентаміцином [27]. Як пишуть самі автори: «ефективність антибіотикопрофілактики виявилася низькою». Вона не могла бути іншою, оскільки ампіцилін і гентаміцин ефективні, в кращому разі, проти *S. viridans*.

Вживання А неминує супроводжується негативними наслідками, які «окупаються» терапевтичним ефектом А. Якщо ж терапевтична дія (пригнічення збудника) відсутня або низька, результатом подібного вживання А буде тільки набір негативних наслідків: токсичний вплив, дисбактеріоз, формування А-резистентності бактерій і марно витрачені кошти. Отже, АП повинна здійснюватися адекватними А або не проводитися взагалі.

У зв'язку з ураженням серця ІЕ традиційно належить до компетенції терапевтів і кардіологів, але за своєю інфекційною природою ІЕ більше відповідає фахівцям з інфекційної патології. Тому лікування ІЕ, ймовірно, доцільніше здійснювати інфекціоністам – вони більше обізнані в особливостях інфекційного процесу і більш досвідчені в антибактерійній терапії. Необхідні уточнення серцевої патології у хворих на ІЕ можуть бути отримані шляхом консультацій кардіолога в інфекційному стаціонарі.

Література

1. Бочоришвили В.Г. Септический эндокардит. Сепсисология с основами инфекционной патологии. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – С. 467-502.
2. Пеллетьер Л.Л., Петерсдорф Р.Г. Инфекционный эндокардит // Внутренние болезни: Пер. с англ. – Кн. 5: Болезни сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1995. – С. 257-270.
3. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Восьмилетний опыт лечения больных подострым септическим эндокардитом // Вопросы ревматологии. – 1975. – № 1. – С. 32-36.
4. Вельтмандер Н.Н., Бушманова Г.И., Блок А.А. Иммунологические аспекты первичного хронического септического эндокардита на фоне приобретенных пороков сердца. Подходы к лечению // Кардиология. – 1993. – № 11. – С. 22-24.
5. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальный эндокардит. – М.: Медицина, 1984. – 165 с.
6. Таранова М.В., Белокриницкая О.А., Козловская Л.В. «Маски» подострого инфекционного эндокардита // Терапевт. архив. – 1999. – № 1. – С. 47-50.
7. Тареев Е.М. Клиника затяжного септического эндокардита // Кардиология. – 1979. – № 8. – С. 9-14.
8. Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит. – М., 1965. – 120 с.
9. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н. Ангиогенный сепсис. – СПб: Наука, 1996. – 125 с.
10. Bisno L. Treatment of infective endocarditis. – New York, 1981. – 211 p.
11. Lerner P.I., Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era // N. Engl. J. Med. – 1996. – V. 274. – P. 199-200, 259-266, 323-331, 388-393.
12. Гогин Е.Е., Тюрин В.П. Рецидивирующий и повторный инфекционный эндокардит – причины и предпосылки // Терапевт. архив. – 1998. – № 6. – С. 31-35.
13. Шевченко Ю.Л., Хабулава Г.Г. Инфекционный эндокардит правых камер сердца. – СПб: Наука, 1996. – 170 с.
14. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит у больных пожилого и старческого возраста // Терапевт. архив. – 1993. – № 9. – С. 62-64.
15. Демин А.А., Дробышева В.П. Поражение почек при инфекционном эндокардите (гематурия) // Там же. – 1991. – № 9. – С. 121-125.
16. Кнышов Г.В., Бендет Я.А. Пороки сердца, вызванные инфекционным эндокардитом // Приобретен. пороки сердца. – Киев, 1997. – С. 169-187.
17. Тазина С.Я., Гуревич М.А. Современный инфекционный эндокардит (часть 1) // Клин. медицина. – 1999. – № 12. – С. 19-23.
18. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. – СПб: Наука, 1995. – 230 с.
19. Гончарова Е.И. Необычные проявления сальмонеллезной инфекции // Клин. медицина. – 1980. – № 1. – С. 21-25.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

20. Цукерман Г.И., Дубровский В.С. Хирургическое лечение пороков сердца при активном инфекционном эндокардите // Терапевт. архив. – 1998. – № 8. – С. 58-60.
21. Ребенок Ж.А. Сепсис – инфекционная болезнь или синдром системного воспаления? // Медицин. новости. – 2002. – № 6. – С. 30-33.
22. Maisch B. Diagnosis and management of infective endocarditis // Springer Semin. Immunopathol. – 1989. – V. 11. – P. 439-456.
23. Weinstein L., Bruch J.L. Medical managements // Weinstein L., Bruch J.L. ed. Infective endocarditis. – New York: Oxford University Press, 1996. – P. 256-304.
24. Ребенок Ж.А., Сытый В.П. Инфекционный эндокардит // Медицин. новости. – 2000. – № 3. – С. 32-37.
25. Никифоров П.А., Иванцова М.А. Осложнения диагностической и лечебной гастроинтестинальной эндоскопии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 3. – С. 6-14.
26. Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis at a community teaching hospital. 1980 to 1991 // Arch. Intern. Med. – 1994. – V. 154. – P. 2330-2335.
27. Алексеева Л.А., Чернышева Г.В., Барышникова Г.В. и др. Нерешенные вопросы профилактики инфекционного эндокардита в амбулаторной практике // Терапевт. архив. – 1998. – № 6. – С. 38-41.
28. De Man F., Peetermans W.E., Van de Werf F. Chatern of aetiologic microorganisms in infective en comparison of a retrospective study in the 90s // Congress of the European Society of cardiology 19th. – Stockholm, 1997. – P. 356.
29. Каргальцева Н.М. Этиология и современные возможности микробиологической диагностики бактериемии при инфекционном эндокардите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1993. – 23 с.
30. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Современные аспекты диагностики инфекционного эндокардита // Росс. мед. журн. – 1999. – № 5. – С. 10-13.
31. Тюрин В.П., Тихонов Ю.Т. Антибиотикотерапия инфекционного эндокардита // Клинич. микробиология и анти-микробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 31-39.
32. Гутщик Э. Новые достижения в лечении инфекционного эндокардита // Там же. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 32-47.
33. Татарченко И.П., Комаров В.Т. Современные аспекты дифференцированной терапии инфекционного эндокардита // Клин. медицина. – 2000. – № 8. – С. 65-69.
34. Kaye D. Definitions and demographic characteristier // Kaye D. Ed. Infective endocarditis. – Baltimore, MD: University Parc Press, 1976. – P. 1-10.
35. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Больничный инфекционный эндокардит и эндокардит наркоманов // Терапевт. архив. – 1998. – № 8. – С. 56-58.
36. Виноградова Т.Л., Буткевич О.М., Чапигина Н.С. Анализ течения инфекционного эндокардита за период 1983-1990 гг. // Сб. научн. труд. Росс. гос. мединститута. – М., 1994. – С. 37-42.
37. Скуратова М.А. Качество жизни и отдаленные результаты у больных инфекционным эндокардитом при консервативном и хирургическом лечении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Самара, 2001. – 20 с.
38. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. медицина. – 2000. – № 4. – С. 53-56.
39. Цукерман Г.И., Анохин В.Н., Семеновский М.Л. и др. К вопросу о возможности хирургического лечения инфекционного эндокардита в активной фазе // Вопросы ревматологии. – 1981. – № 3. – С. 42-45.
40. Барт Б.Я. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого возраста // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 11. – С. 92-96.
41. Виноградова Т.Л., Чапигина Н.С. Подострый инфекционный эндокардит – вопросы диагностики // Терапевт. архив. – 1998. – № 6. – С. 35-38.
42. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 48 с.
43. Yregoratos Y., Karliner J.S. Infective endocarditis. Diagnosis and management // Med. Clin. N. Amer. – 1979. – V. 63. – P. 173-199.
44. Тазина С.Я., Гуревич М.А. Современный инфекционный эндокардит (часть 2) // Клин. медицина, – 2000. – № 1. – С. 15-20.
45. Гуревич М.А. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов // Там же. – 1999. – Т. 77, № 3. – С. 50-53.
46. Torres-Tortosa M., Gonsaies-Seirano M., Petes-Guzman E. et al. Endocarditis infectiosa en heroinomanos en la provincia de Cadi. Un estudio multicentrico sobre 150 episodios // Med. Clin. (Barselona). – 1992. – V. 98. – P. 521-526.
47. Виноградова Т.Л. Диагностика подострого инфекционного эндокардита и вопросы патогенеза заболевания: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 36 с.
48. Таранова М.В., Белокрыницкая О.А., Козловская Л.В. Подходы к прогнозированию течения и исходов подострого инфекционного эндокардита // Терапевт. архив. – 1995. – № 5. – С. 64-67.
49. Мильто А.С. Клиническое значение нарушений системы гемостаза при инфекционном эндокардите // Там же. – 1998. – № 8. – С. 54-56.
50. Тюрин В.П., Корнеев Н.В. Механизм развития и диагностика инфаркта миокарда при септическом эндокардите // Там же. – 1992. – № 4. – С. 55-58.
51. Chatel D., Langrois D., Lenormand C. et al. Replacement valvulare pulmonare pour endocardite. Apropos de 2 car // Arch. Mal. Coecur. – 1996. – V. 89. – P. 471-475.
52. Eishi K., Lee B.L., Sandre M.A. et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – V. 110. – P. 1745-1755.

53. Голочевская В.С. Трудности диагностики подострого инфекционного эндокардита // Клин. медицина. – 1991. – № 6. – С. 108-113.
54. Демидова А.В., Новикова Ю.Н. Причины ошибок в современной диагностике инфекционного эндокардита // Клин. медицина. – 1991. – № 2. – С. 50-53.
55. Irani W.N., Graybum P.A., Afridi I. A negative transthoracic endocardiogram obviates the need for transesophageal echocardiography in patients with suspected native valve active infective endocarditis // Amer. J. Cardiol. – 1996. – V. 78. – P. 101-103.
56. Pieper E.R.G., Yamer P.M., Sluijs R.A.P. et al. Usefulness of multiplane transesophageal echocardiography to improve the assessment of severity of mitral regurgitation // Ibid. – 1996. – V. 78. – P. 1132-1139.
57. Тябук Т.Д. Инфекционный эндокардит // Медицина. – 2000. – № 2. – С. 12-16.
58. Von Reyn C.F., Levy B.S., Arbeit R.D. et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions // Ann. Intern. Med. – 1981. – V. 94. – P. 505-518.
59. Durack D.T., Luses A.S., Bright D.K. New eriterid for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // Ann. J. Med. – 1994. – V. 96. – P. 200-209.
60. Карпалов В.Т. Оптимизация ранней диагностики инфекционного эндокардита // Воен.-мед. журн. – 2001. – № 8. – С. 35-41.
61. Bayer A.S. Revised diagnostic criteria for infective endocarditis // Cardiol. Clin. – 1996. – V. 14. – P. 345-350.
62. Ребенок Ж.А. Можливості лікування септичних захворювань // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними захворюваннями: VI з'їзд інфекціоністів України (25-27 вересня 2002 р., Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 359-361.
63. Бубнова Н.А., Тонз Р.В. Применение ронколейкина в лечении иммуносупрессии при сепсисе // Современная многопрофильная больница: проблемы и перспективы. – СПб, 1995. – С. 119-120.
64. Патент на изобретение № 95104171/14(008123). Способ лечения иммуносупрессии при сепсисе у человека / Цибин Ю.Н., Грамов М.И., Пивоварова Л.П. и др. Заявлено 28.03.95.
65. Deehan D.L. Modulation of the cytokine and acute-phase response to major surgery by recombinant interleukin-2 // Brit. J. Surg. – 1995. – V. 82. – P. 86-90.
66. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 34-35.
67. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. – СПб: Изд-во С-Пб. ун-та, 2002. – 82 с.
68. Симбирцев А.С. Цитокины – медиаторы защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 38-39.
69. Степанов А.В., Хлопунова О.В., Лебедев М.Ф. и др. Применение дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека для профилактики и лечения гнойно-септической патологии в эксперименте // Там же. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 51.
70. Белобородова Н.В. Современные представления о патогенезе и антибактериальная терапия инфекционного эндокардита // Анналы хирургии. – 1999. – № 6. – С. 67-77.
71. Буткевич О.М. Некоторые вопросы современной терапии инфекционного эндокардита // Терапевт. архив. – 2000. – № 9. – С. 54-57.
72. Демин А.А. Диагностика и лечение инфекционного эндокардита // Клинич. микробиол. и антимикробн. терап. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 19-31.
73. Симоненко В.Б., Колесников С.А. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика, принципы лечения и профилактика // Клин. медицина. – 1999. – № 3. – С. 44-49.
74. Шкет А.П. Антимикробная терапия больных с инфекционным эндокардитом // Мед. новости. – 1999. – № 7. – С. 52-55.
75. Dlaison L., Hogevis H., Alestid K. Shortened duration of combined aminoglycoside synergistic therapy in enterococcal endocarditis. Proceedings of the 3rd Nordic-congress on Infectious Diseases. Anonymous. – Vilnius, Lithuania, 1998. – P. 67.
76. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой: диагностика и лечение // Клин. медицина. – 1997. – № 7. – С. 54-57.
77. Якушкин С.С., Филоненко С.П., Косов И.Н. Инфекционный эндокардит: эволюция болезни // Рос. мед. журн. – 1996. – № 5. – С. 14-16.
78. Афанасьева Т.И. Метициллинрезистентные стафилококки // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 29-31.
79. Сазыкин Ю.О. Новые цефалоспорины, эффективные при метициллинрезистентности // Там же. – 1997. – Т. 42, № 7. – С. 24.
80. Briskier A. Novelities in the field anti-infectives in 1997 // Clin. Infect. Dis. – 1998. – V. 27. – P. 865-883.
81. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002. – 436 с.
82. Фомина И.П. Суточные дозы аминогликозидов: однократное или многократное введение // Международн. журн. мед. практики. – 1997. – № 2. – С. 30.
83. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J. et al. Onse versus thrice daily gentamycin in patients with serious infections // Lancet. – 1993. – V. 341. – P. 335-339.
84. Новый антибиотик, эффективный при лечении больных с тяжелыми госпитальными инфекциями // Ежедневник «Аптека». – № 10 от 12.03.01. Резюме статьи из Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001.
85. Dresser L.D., Ryback M.J. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxasolidinons, a new class of synthetic antimicrobial // Pharmacotherapy. – 1998. – V. 18. – P. 456-462.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

86. Jones R.N., Phaller M.A., Erwin M.E., Breach M.L. Антибактериальная активность препарата зивокс в отношении 3808 штаммов грам-положительных бактерий, резистентных к различным антибиотикам // Мед. колледж при университете штата Айова (Айова-Сити, США). Представлено на 37 ежегодном съезде Американского общества по инфекционным болезням; ноябрь 1999, Филадельфия, штат Пенсильвания, США.

87. Li Z., Pinto L., Willke R. et al. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование линезолида (зивокса) для лечения инфекций, вызванных резистентными к метициллину штаммами стафилококков: сравнительный анализ сроков госпитализации. Совместное сообщение. Pharmacia S Upjon, 700 Portage Road, Kalamazoo, MJ 49001-0199, USA et University of South California, Columbia SC 29201, USA.

88. Барт Б.Я. Клинико-лабораторные проявления первичного подострого инфекционного эндокардита и его лечение // Мед. помощь. – 1994. – № 6. – С. 14-17.

89. Тюрин В.П. Глюкокортикостероиды при инфекционном эндокардите: вред или польза? // Терапевт. архив. – 2000. – № 6. – С. 60-63.

90. Чапигина Н.С., Новиков Ю.И., Гапченко Н.Д. О применении глюкокортикостероидов при инфекционном эндокардите // Ревматология. – 1984. – № 4. – С. 24-30.

91. Чапигина Н.С. Проинфекционное действие глюкокортикостероидов при лечении ревматизма и инфекционного

эндокардита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1990. – 21 с.

92. Ruchimtoola S.H. Infective endocarditis. – New York, 1978. – 132 p.

93. Lefering R., Neugebauer E.A. Corticosteroids do not reduce mortality in sepsis and septic chock // Crit. Care Med. – 1995. – V. 23. – P. 1294-1303.

94. Белокриницкая О.А., Таранова Н.В., Оноприенко Н.Н. Трудности диагностики возвратного ревмокардита после перенесенного подострого инфекционного эндокардита // Терапевт. архив. – 1998. – № 8. – С. 52-53.

95. Adams P.C., Cohen M., Chesebro J.H., Fuster V. Trombosis and embolism from cardiac chambers and infected valves // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – V. 8. – P. 76-87.

96. Conolly D.L., Dardas P.S., Crowley J.J. et al. Acute coronary embolism complicating aortic valve endocarditis treated with streptocinase and aspirin. A care report // J. Heart Valve Dis. – 1994. – V. 3. – P. 245-246.

97. Резник И.И. Клинико-морфологические особенности современного инфекционного эндокардита и вопросы лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Свердловск, 1998. – 26 с.

98. Rubinstein E., Lang R. Fungal endocarditis // Eur. Heart J. – 1995. – V. 16, Suppl. B. – P. 84-89.

© Деміховська О.В., 2005
УДК 616-002.5(061)(09)

О.В. Деміховська

ІНСТИТУТ РОБЕРТА КОХА: ІСТОРІЯ І СУЧАСНІСТЬ

Deutscher Akademischer Austauschdienst, м. Берлін (Німеччина)

Берлін, літо 1890 року, біля трьохсот лікарів і вчених зібралися разом на відкритті міжнародного конгресу. Доповідачі описували доробки медицини Кайзерівської ери. Затамувавши подих, усі слухали доповідь Роберта Коха, який зміг показати на тваринах, що туберкульоз – одне з проклять століття – можна вилікувати. Ця новина блискавкою розповсюдилася серед широких мас лікарів і пацієнтів. Ентузіазму сучасників не було меж. Лікарні у Берліні були переповнені хворими на туберкульоз, розгорталися нові легеневі відділення. Скрізь сувеніри – чашки, носовички, годинники із зображенням Р. Коха. Сам вчений досить стримано інтерпретував результати ліку-

вання туберкуліном, розуміючи, що експерименти ще не завершені: «Перебіг хвороби можна тільки призупинити». Результати досліджень туберкульозу спонукали Пруський уряд заснувати незалежний дослідницький інститут. Таким чином, у 1891 р. був відкритий Королівський Пруський інститут інфекційних хвороб з Р. Кохом в якості першого директора.

Проте яскраві сподівання щодо лікувальних можливостей туберкуліну поступово розтанули. За свідченням сучасника, «перед одним з Берлінських туберкульозних санаторіїв вже через декілька місяців вишукувалась черга з поховальних екіпажів». Грандіозний триумф перетворився в

найбільше розчарування в житті Р. Коха. Проте він залишився одним з найуспішніших «мисливців за мікробами». На його рахунок сибірка, холерний вібріон, ранові інфекції, туберкульозна бацила. Результатом його численних експедицій до Африки, Індії, Америки, Океанії стало з'ясування етіології таких тропічних хвороб, як малярія і сонна хвороба (трипаносомоз). Визнанням заслуг видатного мікробіолога стало його нагородження Нобелівською премією в 1905 р.

Заснований Р. Кохом інститут став колискою новонародженої науки бактеріології, на яку чекало яскраве майбутнє. В 1900 р. у північно-західному районі Берліну – Нордфелд – було збудовано спеціальне приміщення. На щастя, воно залишилося майже неушкодженим протягом двох війн (фото). У 1912 р., через 30 років після відкриття туберкульозних бацил і через 2 роки після смерті Коха, Інституту офіційно присвоєно його ім'я. Змінювалась влада, бушували війни, зникали й утворювались нові держави. Із назви Інституту зникло слово «Королівський», потім слово «Пруський». «Центральний інститут Гігієни і Здоров'я», «... гігієни та інфекційних хвороб». Тільки ім'я засновника у назві інституту залишалося незмінним. У 1935 р. Інститут Р. Коха був підпорядкований Рейх-Міністерству охорони здоров'я, у 1945-1952 рр. – магістрату Берліну. З 1952 р. Інститут Р. Коха поряд з декількома іншими науково-дослідними інститутами увійшов до Міністерства охорони здоров'я (*Bundesgesundheitsamt*, BGA), одержавши статус Бундес-інституту. В 1994 р. після об'єднання Німеччини громадське Міністерство (BGA) було розформовано. Проте Інститут Р. Коха продовжив свою копітку, важливу справу боротьби з інфекційними хворобами у ролі незалежного інституту, де зібраний найбільш потужний і компетентний у певній медичній сфері науковий потенціал.

Зараз Інститут Р. Коха (IPK) є центральним науковим інститутом у сфері біомедицини, який має здебільшого бюджет-

не фінансування і працює під егідою Федерального Міністерства з охорони здоров'я та соціального забезпечення. IPK надає компетентні політичні поради, що базуються на ретельному вивченні ступеня ризику різноманітних медичних проблем для населення Німеччини. На сьогодні основними завданнями інституту є боротьба з інфекційними хворобами, аналіз і структура захворюваності населення Німеччини, а також впровадження методів генної інженерії та безпека вживання модифікованих продуктів. Він має потужний науковий потенціал, лабораторну та інформаційну базу. IPK очолює Президент, якого обирає колектив інституту, і віце-президент, якого пропонує Федеральне міністерство. Зараз президентом є професор Р. Курт. Штат інституту нараховує біля 770 співробітників, серед яких 330 науковців (включаючи студентів-практикантів). Проте більше половини співробітників працюють за тимчасовими контрактами або неповний робочий час.

Структура IPK досить гнучка і містить численні наукові групи і підрозділи. Зокрема, у складі інституту постійно функціонують молодіжні дослідницькі групи. Проте основні напрямки роботи виконують

3 досить постійних великих відділи: відділ інфекційних хвороб займається здебільшого вивченням збудників та удосконаленням лабораторної діагностики інфекційних хвороб; відділ епідеміології та медичної статистики; відділ епідеміології інфекційних хвороб: ключові завдання – централізований збір та аналіз даних із захворюваності на провідні інфекційні захворювання, розробка програм з імунізації, розшифрування спалахів.

Після подій 11 вересня у складі IPK було відокремлено Центр з біологічної небезпеки. Всього декілька років існує комітет з питань регулювання імпорту та використання людських ембріональних клітин. В IPK працюють численні національні референсні центри та консультативні лабораторії з актуальних інфекцій. Там також базуються 3 міжна-



Головний будинок Інституту Роберта Коха у Берліні.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

родні референс-центри, а саме – дві регіональні лабораторії ВООЗ з кору і краснухи та з поліомієліту, а також Центр Європейської мережі з діагностики імпортованих вірусних інфекцій (ENIVD).

Діяльність IPK висвітлюється у численних періодичних виданнях німецькою мовою, серед яких щотижневий «Епідеміологічний бюлетень», щомісячні «Журнал суспільного здоров'я, медичних досліджень і профілактики», «Звіти про захворюваність у Бундесреспубліці Німеччини», «Інформаційні листки для лікарів» та багато інших (www.rki.de).

Однією з найсуттєвіших доробок IPK як центрального інституту з проблем інфекційної патології стала підготовка Закону про інфекційний захист (*Infektionsschutzgesetz*), введеного до дії Федеральним Урядом з 1.01.2001 р. Закон містить докладні інструкції з усіх питань інфекційної патології та профілактики, починаючи із стандартних визначень випадків усіх інфекційних хвороб (у тому числі внутрішньолікарняних), закінчуючи статистичними формами обліку ВІЛ-позитивних осіб і правилами обробки санітарного транспорту після доставки інфекційного хворого до лікарні. Цим Законом

Інституту Р. Коха надаються повноваження єдиного федерального центру зі збору та обробки інформації стосовно усієї інфекційної патології.

Інститут Р. Коха на другому сторіччі свого існування з впевненістю дивиться у своє майбутнє, але й свято вшановує минуле, особливо пам'ять свого засновника – Роберта Коха. Відвідувачів IPK, у числі яких пощастило бути й автору, обов'язково знайомлять з музеєм і мавзолеєм Роберта Коха. На першому поверсі історичного головного будинку Інституту в одній великій кімнаті зібрані мікроскопічні препарати, зроблені Кохом, його численні нагороди, включаючи медаль Нобелівського лауреата, обладнання лабораторій тих часів. У бібліотеці IPK збереглися оригінальні рукописи, автографи Р. Коха, прижиттєві видання та книги, що належали йому особисто. Проте найбільше враження створює мавзолей Р. Коха. Невелика кімната, цілком оздоблена мармуром. На одній стіні – біла мармурова стела з профілем Р. Коха, роки його життя (1843-1910) і перелік усіх досягнень і відкриттів, за які людство вдячне цьому видатному вченому. Згадаємо й ми...

Роберт Кох

Досягнення та відкриття

(напис на мармуровій дошці мавзолею Роберта Коха у Берліні – переклад з німецької)

1876	Етіологія сибірки; спори сибірки Методи досліджень: обробка та фотографування бактерій
1878	Етіологія ранової інфекції
1880-1881	Удосконалення бактеріологічних методів: виділення чистої культури на твердих середовищах Теорія і практика дезінфекції
1882	Етіологія туберкульозу: відкриття туберкульозних бацил
1883-1884	Холерна експедиція до Єгипту та Індії, відкриття холерного вібріону
1885-1890	Застосування бактеріології для потреб суспільної охорони здоров'я: бактеріологія води, ґрунту, повітря
1890	Застосування туберкуліну
1892-1893	Організація контролю за холерою
1896	Контроль за чумою худоби у Південній Африці, імунізація худоби Дослідження малярії, телячої гарячки та сонної хвороби це-це
1897	Чумна експедиція до Індії Контроль за лепрою у районі Мемеля Нові туберкуліни
1898-1899	Малярійні експедиції до Італії, нідерландської Східної Індії та Нової Гвінеї; малярія у дітей; хінін-профілактика
1901	Диференціація між людським і бичачим туберкульозом
1902	Контроль за тифоїдною гарячкою у південно-західній Німеччині
1903-1905	Вивчення берегової гарячки та хвороби коней (<i>horse-sickness</i>) у Південній Африці; етіологія африканської гарячки [<i>relapsing fever</i>] Кліщі як проміжні хазяїни Вивчення розвитку піроплазм (малярія)
1906-1910	Експедиція з вивчення сонної хвороби до Східної Африки
1908-1910	Продовження вивчення туберкульозу
1880-1910	Консультант Німецької Імперії та Пруссії з контролю за епідеміями

О.О. Ярош, В.В. Кононенко

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАХИЩЕНІ У 2004 Р. ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБИ

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

У 2004 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 11 кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

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» у комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз. Препарати активно нормалізували процеси перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи, сприяли санації кишечника від сальмонел, представників умовно-патогенної мікрофлори і відновленню резидентної мікрофлори кишечника. Встановлено, що комплексна терапія сальмонельозу з використанням альтану чи хілаку-форте, а також їх поєднання сприяє швидкому зниженню діарейного та інтоксикаційного синдромів, що зумовлено антиоксидантними, мембрано-протекторними, регенеруючими діями препаратів на мікрофлору товстої кишки.

На експериментальній моделі сальмонельозної інфекції встановлено, що альтан сприяв зменшенню рівня обсіменіння сальмонелами тонкої кишки в 14 разів ($P < 0,05$) і підвищенню рівня елімінації їх у 18 разів ($P < 0,05$). Вивчено мембранопротекторну, репаративну дію альтану на слизову оболонку тонкої кишки, тканину печінки, нирок.

Майстренко О.М.

Використання аміксину в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти

Дисертація присвячена вивченню показників імунного та інтерферонового статусу у хворих на ентеровірусні менінгіти та визначенню ефективності корекції аміксином. Комплексно обстежено 135 хворих.

Встановлено, що у хворих на ентеровірусні менінгіти до початку терапії виявлені ознаки вторинного імунodefіциту, більш виражені при тяжкому ступені хвороби. Зокрема встановлено зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, зміну субпопу-

ляційного складу Т-лімфоцитів, зменшення ІРІ, погіршення показників фагоцитозу, зниження рівня ІgА в сироватці крові пацієнтів, недостатнє підвищення рівня сироваткового інтерферону (ІФН) і спонтанної продукції інтерферону лейкоцитами (СПІЛ) і 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 інтерферогенезу: підвищенням рівня сироваткового інтерферону і збільшенням продукції лейкоцитами α - і γ -ІФН *in vitro*.

Таким чином, на основі вивчення інтерферонового й імунного статусу та їх корекції аміксином розв'язана задача підвищення ефективності терапії хворих на ентеровірусні менінгіти.

Гусейнов Е.М.

Особливості діагностики, лікування і профілактики сучасної малярії в умовах Азербайджанської Республіки

Дисертація присвячена клініко-епідеміологічним особливостям, лікуванню первинної малярії *vivax* в Азербайджані. На початку епідемічного спалаху істотно переважають форми з тривалою інкубацією захворювання, у розпал – з короткою, в період спаду знову переважають форми з тривалою інкубацією. Ранню діагностику первинної *vivax* малярії утруднюють частий продром при досить рідкому розвитку типової гарячкової кривої.

Для періоду розпаду характерні такі симптоми інтоксикації, як нудота, блювання, біль голови, міалгії, біль у попереку, відсутність тахікардії, а при тяжкому ступені малярії *vivax* можуть виявлятися й симптоми ураження нервової системи, що значно утруднювало діагностику захворювання. При малярії із середньотяжким і тяжким ступенем відзначено розвиток ускладнень з боку серця, нирок, нервової системи, які мали нетяжкий перебіг. Характерними є незначна анемія, помірне збільшення ШОЕ, нормоцитоз.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

У 10 % випадків середньотяжкого ступеня хвороби виявлена мінімальна стійкість *Plasmodium vivax* до хлорохіну, яку вдалося подолати збільшенням курсової дози препарату до 5 днів (1 200 мг основи). Основним препаратом для лікування малярії *vivax* в Азербайджані залишається хлорохін (делагіл).

Саїнко Т.□.

Видовий склад і популяційний рівень мікрофлори товстої кишки та стан системного імунітету у хворих на гепатит А

Дисертація присвячена вивченню якісних і кількісних показників мікрофлори порожнини товстої кишки (ПТК), параметрів системного імунітету та визначенню ефективності використання біфі-форму і біоспорину в комплексному лікуванні хворих на гепатит А (ГА).

В обстежених хворих встановлено дисбактеріоз і дисбіоз товстої кишки (ДБТК) I-IV ступеня, а також зміни показників клітинної, гуморальної ланки системи імунітету й фагоцитарної функції нейтрофілів, ступінь яких відповідав тяжкості ГА. При ГА доведено не існування кореляційної залежності між ступенем порушень мікробіоценозу ПТК і змінами імунологічних параметрів. Включення біфі-форму та біоспорину до комплексної терапії хворих на ГА позитивно впливає на динаміку клініко-біохімічних, мікробіологічних та імунологічних показників. Біоспорин, на відміну від біфі-форму, приводить до елімінації *C. albicans* з вмісту товстої кишки. Обґрунтовано диференційований підхід до призначення цих пробіотиків при ГА.

Онищенко Т.□.

Дифтерія в умовах промислового міста (клініко-імунологічна характеристика)

Дисертація присвячена клініко-імунологічній характеристиці дифтерії в умовах промислового міста, враховуючи наявність чи відсутність вакцинації, супутньої патології, у вікових групах, з різним ступенем недуги, з ускладненнями, у бактеріоносіїв; визначенню стану імунного захисту хворих на дифтерію. Це дозволить розробити критерії для прогнозування тяжкості захворювання, розвитку ускладнень, проведення імунотропної терапії з урахуванням залучених у патологічний процес систем і підсистем імунного захисту. Серед хворих на дифтерію переважали особи старших вікових груп, серед бактеріоносіїв *C. diphtheriae* – молодого віку. Серед захворілих переважали щеплені, але зі збільшенням віку відношення щеплених і не щеплених зменшувалось. Протидифтерійні антитоксичні антитіла не забезпечували захисту від захворювання, але визначали його форму, тяжкість, характер ускладнень. Наявність вакцинації, тяжкої супутньої патології, вік хворих визначали тяжкість захворювання, розвиток ускладнень.

Захворювання на дифтерію супроводжується залученням в імунну відповідь клітин загальної запальної реакції (КЗЗР), Т- і В-клітин імунної системи. У щеплених хворих ступінь мобілізації у вогнище запалення КЗЗР вищий, про що

свідчать зміни в лейкограмі. Виявлено пригнічення імунної системи при тяжкому ступені дифтерії, ускладненнях, ознаки імунodefіциту у хворих середнього віку. За відсутності антитоксичних антитіл у хворих на дифтерію з тяжким і ускладненим перебігом зростало залучення в імунний захист усіх компонентів вродженого й адаптивного імунітету. У формуванні систем імунного захисту хворих на дифтерію спостерігається перехід від пристосувальних реакцій до розпаду системи взагалі при тяжких і ускладнених формах недуги.

Кніженко О.В.

Вірусні енцефаліти, обумовлені цитомегаловірусом і вірусом звичайного герпесу, у дітей. Критерії їх диференціальної діагностики

У дисертаційній роботі обґрунтовано нове розв'язання наукового завдання, яке полягає в поліпшенні діагностики герпетичних і цитомегаловірусних енцефалітів у дітей на підставі розроблених клініко-лабораторних критеріїв та обґрунтуванні тактики терапії при ЦМВЕ і ГЕ за допомогою протівірусних препаратів з урахуванням етіологічного чинника.

Під спостереженням було 170 дітей віком від 3 до 14 років, з них у 104 хворих на підставі анамнестичних, клінічних, вірусологічних та інструментальних методів обстеження встановлено діагноз вірусного енцефаліту. У структурі захворювань переважали енцефаліти, зумовлені герпесвірусами, – у 72 (69,2 %) хворих. З них у 41 (56,9 %) хворого діагностовано енцефаліт, зумовлений вірусом простого герпесу (ГЕ), і в 22 (30,6 %) хворих – енцефаліт, зумовлений цитомегаловірусом (ЦМВЕ).

У дітей старшого віку був застосований комплексний підхід у вивченні герпетичних і цитомегаловірусних енцефалітів з використанням широкого спектру сучасних методів лабораторної діагностики. Результати проведених досліджень дозволили вперше встановити діагноз цитомегаловірусного енцефаліту у дітей старшого віку, що має право на самостійне існування. Розроблено критерії диференційної діагностики (клінічні та параклінічні) ГЕ і ЦМВЕ у дітей. Вперше у лікуванні ЦМВЕ у дітей старшого віку застосована комбінована терапія з використанням антицитомегаловірусного імуноглобуліну. Запропоновано протоколи лікування ГЕ і ЦМВЕ у дітей.

Соломенник Г.О.

Стан клініко-імунологічних показників і можливість їх корекції у хворих на вірусний гепатит С

Вивчено стан клінічних, біохімічних, імунологічних показників, інтерферогенезу, автоімунних процесів у 127 хворих на ХГС з різною активністю процесу.

Показано, що вища активність ХГС супроводжується достовірно значнішими зсувами показників, що характеризують імунну відповідь організму (клітинні та гуморальні фактори імунітету, неспецифічну резистентність, систему ІФН), і навпаки.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Оцінена терапевтична ефективність і вплив на клініко-біохімічні, вірусологічні та імунологічні показники нового вітчизняного пробіотику з інтерфероновими властивостями субаліну та індуктора ендogenous інтерферону дипіридамола при поєднаному їх застосуванні в комплексній терапії хворих на ХГС.

Показано, що початковий вміст α -ІФН у сироватці крові хворих на ХГС не впливає на ефективність комбінованої терапії субаліном і дипіридамолом, але впливає на ефективність лікування циклофероном. Виявлено, що наявність у сироватці крові хворих на ХГС антитіл до мікросом печінки, н-ДНК і д-ДНК у титрі 1:100 не впливає на ефективність терапії як субаліном і дипіридамолом, так і циклофероном і, відповідно, не є перешкодою до її проведення.

Мотлохова О.К.

Клініко-імунологічні показники та морфологічні зміни органів імунної системи при бактерійних менінгітах і менінгоенцефалітах

На підставі клінічного, біохімічного та імунологічного обстеження хворих на бактерійні менінгіти (менінгоенцефаліти) визначені діагностичні критерії для раннього прогнозування перебігу цих захворювань.

При менінгококових і пневмококових менінгітах (менінгоенцефалітах) виявлені зміни Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету (зменшення вмісту CD3, CD4, CD8, Ig, комплементу, фагоцитарної здатності нейтрофілів), найбільш виражені при пневмококовому ураженні. У період реконвалесценції при середньотяжкому ступеню захворювань спостерігалась нормалізація більшості показників імунограми, при тяжкому – їх поліпшення.

У тимусі, селезінці та шийних лімфатичних вузлах знайдено значне спустошення їх лімфоїдного компонента в поєднанні з недостатністю макрофагальної ланки та зниженням синтезу IL-1 і TNF- α . У 33,3 % спостережень при пневмококових менінгоенцефалітах виявлені в тканині головного мозку вогнища деструкції без розвитку запальної реакції. Встановлено, що ДВЗ-синдром, який ускладнює дану патологію, пов'язаний з недостатністю IL-1 і TNF- α .

Лапай В.С.

Стан інтерферогенезу і редокс-систем ПОЛ/АОС у хворих на хронічний гепатит В і шляхи їхньої корекції

Дисертацію присвячено питанням терапії хворих на хронічний гепатит В (ХГВ). За темою дисертації обстежено 170 хворих на ХГВ і 30 практично здорових осіб. У сироватці крові й еритроцитах досліджували стан процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС), у сироватці крові – динаміку зміни рівнів концентрації сироваткового інтерферону, білірубину, а також активність АлАТ, АсАТ залежно від періоду хвороби, активності патологічного процесу та методу терапії. Усіх хворих було поділено на 4 групи: 1-а

– хворі, яким проводили базисну терапію з включенням плацебо; 2-а – хворі, яким до базисної терапії додавали аміксин; 3-я – хворі, яким призначали базисну терапію та гептрал; 4-а – хворі, яким разом з базисною терапією застосовували гептрал і аміксин. Ефективність оцінювали за показниками ПОЛ/АОС, активністю АлАТ, АсАТ, рівнем HBsAg-емії і сироваткового інтерферону, а також за клінічними проявами в ідентичних за перебігом хвороби досліджуваних групах. У групі хворих, яким до базисної терапії додавали аміксин, встановлено скорочення термінів гіпербілірубінемії, швидше нормалізувалась активність АлАТ. У більшій частині обстежених наприкінці курсу лікування зникала HBsAg-емія. Відзначено зниження показників концентрації МДА, ДК в еритроцитах і сироватці крові, нормалізацію активності ферментів АОС, відновлення концентрації G-SH, підвищення рівня сироваткового інтерферону, що свідчило про істотне зниження цитолітичних процесів у гепатоцитах. Поряд з цим у хворих, яким у лікуванні застосовували аміксин, скорочувались терміни інтоксикації, жовтяниці та гепато- і спленомегалії. У групі хворих, яким разом з базисною терапією застосовували аміксин і гептрал, виявлено більш істотне скорочення термінів як клінічних проявів хвороби, так і порушень процесів ПОЛ і функції АОС.

Волошина О.О.

Порушення ліпідного обміну при менінгітах у дітей і його корекція

Дисертація присвячена вивченню змін ліпідного обміну за даними дослідження жирних кислот ліпідів спинномозкової рідини (СМР), мембран еритроцитів і плазми у дітей віком від 2 міс. до 15 років з менінгітами, залежно від етіології (бактерійна чи вірусна), ступеня тяжкості, перебігу, дослідження можливості корекції порушень ліпідного обміну при тяжких формах менінгітів бактерійної етіології з використанням антиоксидантів (вітамінів Е та С) і мілдронату. Встановлено, що глибина змін спектру жирних кислот СМР і крові залежить від етіології (бактерійна чи вірусна), тяжкості менінгітів, а також ускладнень, зокрема набряку-набухання головного мозку. На підставі визначення вмісту пентадеканової (C15:0) і гептадеканової (C17:0) жирних кислот (ЖК) можна проводити диференційну діагностику менінгітів вірусної і бактерійної етіології. Рівень у СМР арахідонової кислоти можна використовувати як додатковий критерій набряку-набухання головного мозку в дітей з менінгітами. Показано нормалізаційний вплив поєднаного застосування антиоксидантів і мілдронату на ліпідний обмін й клінічні прояви захворювання.

Федоренко Т.В.

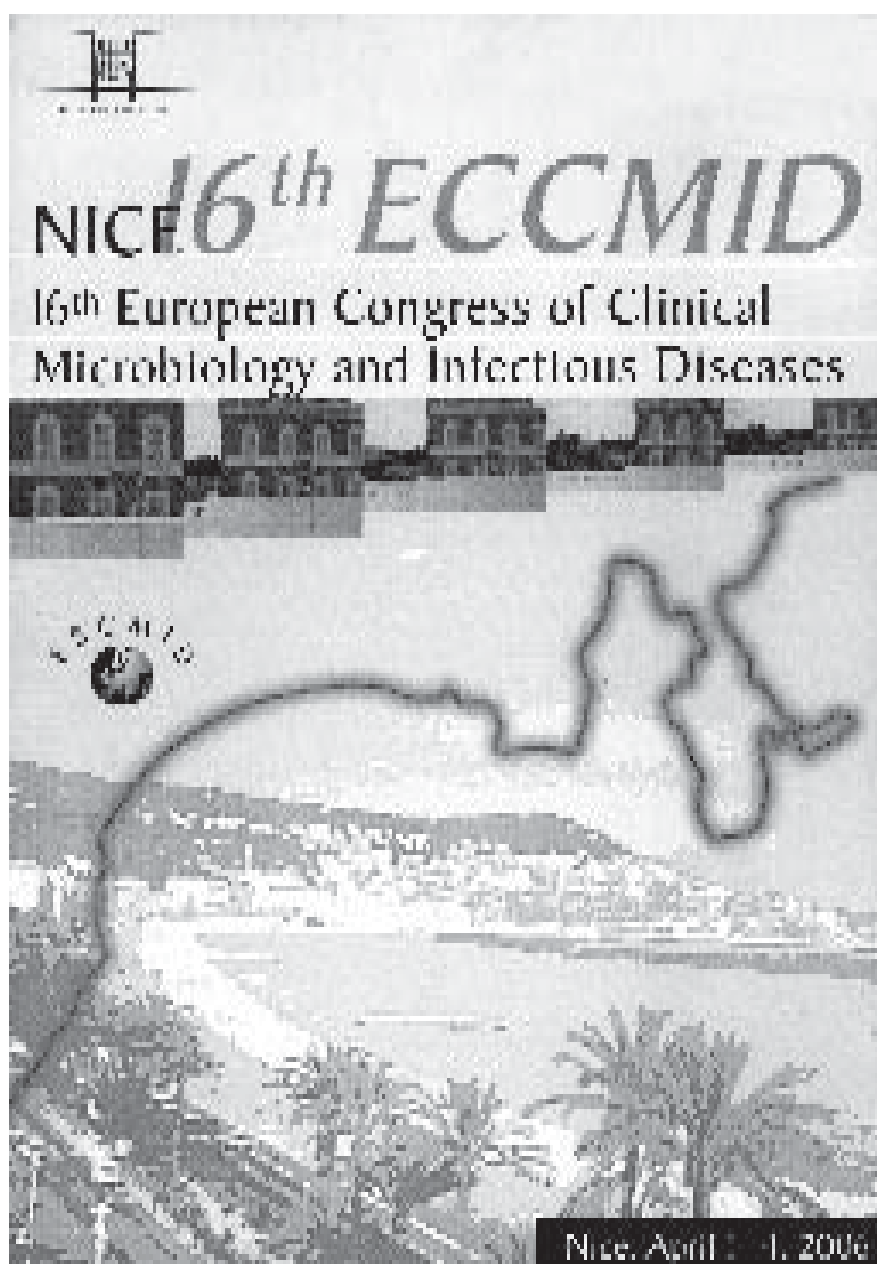
Стан трансмембранного транспорту Na⁺, K⁺, Ca²⁺ в еритроцитах крові хворих на хронічний гепатит В та шляхи його корекції

У роботі на підставі комплексних досліджень вперше виявлена динаміка змін активності Na⁺K⁺-АТФази, Ca²⁺-АТФа-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

зи в процесі розвитку хронічного гепатиту В і виявлена залежність цих змін від віку та статі пацієнтів. Встановлена залежність активності трансмембранного транспорту іонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} від енергозабезпечення та доведено, що хронічний гепатит В супроводжується зниженням ендogenous пулу АМФ і АДФ, наслідком чого було зменшення в еритроцитах вмісту АТФ. У результаті проведених досліджень виявлено, що за умов хронічного гепатиту В відбувалося зниження вмісту цАМФ внаслідок пригнічення його синтезу в аденілатциклазній реакції та різке зростання кількості цГМФ у результаті активації гуанілатциклази. Показано досить істотні відмінності дослід-

жених процесів у різних вікових групах хворих та на підставі проведених досліджень ґрунтовно доведена діагностична цінність визначення активності уроканіази в плазмі та вмісту в еритроцитах крові 2,3-дифосфогліцерату як показників функціонального стану печінки. В роботі також висвітлена проблема статевої диференціації функціональних особливостей печінки та виявлені особливості перебігу хронічного гепатиту В у чоловіків і жінок. На підставі отриманих результатів запропоновано схему комплексного лікування хворих на хронічний гепатит В з використанням гепа-мерцу та біологічно активної харчової добавки розторопші плямистої.



Administrative Secretariat

16th ECCMID 2006
c/o AKM Congress Service
P.O. Box
CH-4005 Basel
Switzerland
Phone +41 61 686 77 11
Fax +41 61 686 77 88
E-mail info@akm.ch
www.escmid.org/eccmid2006

© Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирський В.С., Лобзін Ю.В., 2005
УДК 616.36-002-036.12-076

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирський, Ю.В. Лобзін

ЗНАЧЕННЯ БІОПСІЇ ПЕЧІНКИ У РОЗПІЗНАВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ У ХВОРИХ З ПЕРЕДБАЧУВАНОЮ ЖОВТЯНИЧНОЮ ФОРМОЮ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ АБО С

Військово-медична академія, Санкт-Петербург (Росія)

Для діагностики різноманітних клінічних форм мікст-гепатитів В+С, у тому числі й жовтяничних, нерідко доводиться виконувати пункційну біопсію печінки. При цьому висока частота виявлення фіброзу різного ступеня (за нашими даними, у 65,8 % випадків) стала приводом для проведення морфологічних досліджень тканини печінки хворих на моногепатити В і С, що перебігають із синдромом порушення пігментного обміну [1-4]. Протягом багатьох років відомі подібність гострого вірусного гепатиту (ГВГ) і загострення хронічного вірусного гепатиту (ХВГ) за основними клініко-лабораторними ознаками (включаючи виявлення таких маркерів, як HBsAg, анти-HBc IgM, HBeAg, ДНК HBV, анти-HCVcore IgM, РНК HCV) [5, 6]. Деяким винятком є анти-HCV (загальні) та анти-HCVns, які частіше реєструються при хронічній HCV-інфекції, а також анти-HCVns4, що свідчать про хронізацію процесу [7, 8]. Більше того, приблизно тільки в третині хворих на хронічну HBV-інфекцію в анамнезі є посилення на перенесену раніше жовтяничну форму ГВГ [9].

У цьому зв'язку становлять інтерес результати нашого спостереження за 68 хворими, що були госпіталізовані до інфекційного стаціонару з діагнозом «гострий вірусний гепатит, жовтянична форма». У процесі обстеження в 18 пацієнтів діагностовано гепатит В, а в 50 – гепатит С.

Переджовтяничний період простежувався в 83 % випадків ГВ і в 62 % випадків ГС. Інші пацієнти (17 і 38 % відповідно) не відзначали будь-яких порушень самопочуття до появи жовтяниці. У більшості хворих переджовтяничний період перебігав за диспепсичним типом (61 і 39 %). Інші варіанти перебігу виявилися менш характерними. Тривалість переджовтяничного періоду складала в середньому 6-10 днів для ГВ і 4-5 днів для ГС.

Жовтяничний період характеризувався наростанням частоти скарг (44 і 32 %), появою жовтяниці, збільшенням розмірів печінки, болючістю її нижнього краю при пальпації (56 і 70 %), збільшенням селезінки (39 і 34 %), а також біохімічними ознаками цитолітичного, холестатичного і незначного диспротеїнемічного синдромів. При серологічному і вірусологічному дослідженні крові в період розпаду в усіх пацієнтів з ГВ виявлено HBsAg, анти-HBc загальні й анти-

HBc IgM, у 33 % випадків – HBeAg і в 83 % – ДНК HBV. Відповідно, в усіх хворих на ГС виявлено анти-HCV загальні, у 40 % випадків – анти-HCVcore IgM, у 59 % – анти-HCVns4 і в 24 % – РНК HCV. Тривалість жовтяничного періоду складала в середньому 12-16 днів для ГВ і 8-11 днів для ГС, а пігментний криз відзначався на 14-19-й і 7-8-й день хвороби відповідно. При оцінці тяжкості недуги легкий ступінь встановлений у 67 і 78 % випадків, середньотяжкий – у 33 і 22 %. Тяжкий ступінь нами не спостерігався.

Пункційна біопсія печінки виконувалася в період реконвалесценції. При гістологічному дослідженні тканини печінки гепатит з помірною активністю патологічного процесу виявлений тільки у хворих на ГВ (11 %), зі слабкою активністю – у 83 і 55 %, з мінімальною активністю – у 6 і 45 %. Проте в більшості випадків (89 і 90 %) виявлявся фіброз різного ступеня. При цьому у хворих на ГВ найчастіше спостерігався помірний фіброз, а в хворих на ГС – слабкий фіброз.

Таким чином, у результаті комплексного обстеження хворих на жовтяничну форму гепатиту В або С у більшості з них діагностовано хронічний гепатит. Це стало підставою розцінити даний стан як загострення (реактивацію) хронічного інфекційного процесу. Необхідно підкреслити, що тільки результати морфологічного дослідження допомогли встановити кінцевий діагноз.

Важливо відзначити, що розвиток симптомокомплексу гострого гепатиту, мабуть, має прогностично сприятливе значення. По-перше, на це вказує рідше виявлення РНК HCV при жовтяничних формах. По-друге, динамічне спостереження за такою категорією хворих показало елімінацію HBsAg через 1 міс. після згасання клініко-лабораторного загострення в 33 % випадків і через 3 міс. – у 89 %, а стійку ремісію при ГС (відсутність клінічної симптоматики, нормалізація біохімічних показників, негативна ПЛР) – у 50 %.

Наведемо два найбільш характерні клінічні приклади.

Хворий О., 20 років. Госпіталізований в інфекційне відділення шпиталю на 7-й день хвороби. Раніше на вірусний гепатит не хворів. З епідеміологічного анамнезу вдалося з'ясувати, що біля 10 років тому була апендектомія, декілька разів лікувався у стоматолога, останній раз 3 роки тому. Занедужав

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

гостро, коли з'явилася загальна слабкість, ломота в суглобах, нудота, зник апетит. На 4-й день хвороби потемніла сеча, була одноразова блювота, на 6-й день хвороби стала помітною іктеричність склер. При огляді відзначалася жовтяниця шкіри і склер, край печінки виступав з-під реберної дуги на 2 см, злегка болючий при пальпації, розміри печінки за Курловим 14х12х11 см, пальпувався нижній полюс селезінки. Вміст білірубину перевищував норму у 8 разів, активність АлАТ – у 50 разів, АсАТ – у 6 разів, γ -ГТП – у 1,5 разу, лужної фосфатази – у 2 рази, показник тимолової проби – у 2 рази. Протромбіновий індекс був знижений до 75 %, а вміст альбуміну до 47,8 %; кількість γ -глобулінів була підвищеною (24,5 %). Результати дослідження крові на HBsAg, анти-HBc загальні та IgM, анти-HBe, ДНК HBV – позитивні; на HBeAg, анти-HAV IgM, анти-HCV, анти-HDV – негативні. Хворому виставлений діагноз: гострий гепатит В, жовтянична форма, середній ступінь тяжкості. Призначено інфузійно-дезінтоксикаційну терапію.

Через 2 тиж. відзначалася виражена позитивна динаміка, скарг не було, жовтяниця зникла, сеча посвітліла, розміри печінки зменшилися (за Курловим 12х10х9 см), селезінка не пальпувалась, показники АсАТ, γ -ГТП, лужної фосфатази, а також протромбіновий індекс повернулися до норми, активність АлАТ залишалася підвищеною в 10 разів, показник тимолової проби – у 1,5 разу.

Біопсія печінки: портальні ходи розширені за рахунок розростання перипортальної сполучної тканини з формуванням повних і неповних порто-портальних і порто-центральных септ. У портальних трактах збільшена кількість тонкостінних судин. Помірна лімфоїдна інфільтрація більшості портальних ходів. Внутрішня пригранична платівка частини портальних ходів зруйнована, визначаються мостоподібні некрози. Внутрішньочасточкові і перичентральні лімфоїдні інфільтрати. Тільця Каунсильмена. У цитоплазмі гепатоцитів – зерна ліпофусцину. Висновок – хронічний гепатит з помірною активністю патологічного процесу (ІГА=9) і тяжким фіброзом.

Кінцевий діагноз – хронічний гепатит В (HBsAg +) у стадії клінічного загострення, фаза реплікації (ДНК HBV +), з помірною активністю і тяжким фіброзом. Через 2 міс. настала повна клініко-лабораторна ремісія. У процесі спостереження через 1 міс. результати дослідження крові на ДНК HBV, HBsAg – негативні при збереженні ремісії.

Наведений клінічний приклад дає підставу припустити, що гостра фаза гепатиту В у хворого перебігала безсимптомно і задовго до маніфестації (з огляду на результати гістологічного дослідження). При цьому пацієнт скарг не мав. Це загострення спочатку було розцінено як прояв гострого гепатиту В с наявністю переджовтяничного періоду, синдромів загальної інтоксикації, порушення пігментного обміну, гепатолієнального, вираженого цитолітичного. Важливо відзначити, що тільки результати біопсії печінки дозволили встановити кінцевий діагноз. Привертає увагу настання після маніфестного загострення клініко-лабораторної ремісії з елімінацією HBsAg.

Хворий Г., 21 рік. Ушпиталений в інфекційне відділення на 5-й день хвороби. 3 роки тому епізодично внутрішньовенно вводив наркотичні засоби. Раніше на вірусний гепатит не хворів. Занедужав гостро, коли з'явилася загальна слабкість, нудота, пропав апетит. На 3-й день хвороби потемніла сеча, а на 4-й день хвороби стала помітною іктеричність склер. При огляді відзначалася жовтяниця шкіри і склер, край печінки виступав з-під реберної дуги на 1 см, злегка болючий при пальпації, розміри печінки за Курловим 13х11х10 см, пальпувався нижній полюс селезінки. Вміст білірубину перевищував норму в 6 разів, активність АлАТ – у 40 разів, АсАТ – у 5 разів, γ -ГТП – у 2 рази, лужної фосфатази – у 1,5 разу, показник тимолової проби – у 2 рази. Протромбіновий індекс і вміст білкових фракцій у нормі, за винятком незначного підвищення γ -глобулінів (24 %). Результати дослідження крові на анти-HCV, анти-HCVcore IgM, анти-HCVns4, РНК HCV – позитивні; на анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc загальні – негативні. Хворому виставлений діагноз: гострий гепатит С, жовтянична форма, середній ступінь тяжкості. Призначено інфузійно-дезінтоксикаційну терапію.

Через тиждень відзначалася виражена позитивна динаміка, скарг не було, жовтяниця зникла, сеча посвітліла, розміри печінки зменшилися (за Курловим 11х9х8 см), селезінка не пальпувалась, показники білірубину, АсАТ, γ -ГТП, лужної фосфатази нормалізувалися, активність АлАТ залишалася підвищеною в 7 разів, показник тимолової проби – у 1,5 разу. Була зроблена пункційна біопсія печінки.

Біопсія печінки: балкова і часточкова будова печінки збережена. Портальні ходи розширені за рахунок розростання перипортальної сполучної тканини з утворенням порто-портальних септ, лімфо-плазмоцитарної інфільтрації з формуванням структур, подібних до лімфоїдних фолікулів, і проліферації жовчних протоків. Внутрішня пригранична платівка зруйнована. Внутрішньочасточкові лімфоїдні інфільтрати. Тільця Каунсильмена. Вакуолізація цитоплазми гепатоцитів. У цитоплазмі деяких гепатоцитів зерна золотаво-жовтого пігменту. Висновок – хронічний гепатит зі слабкою активністю патологічного процесу (ІГА=5) і помірним фіброзом.

Кінцевий діагноз – хронічний гепатит С (РНК HCV +) у стадії клінічного загострення, зі слабкою активністю і помірним фіброзом. Хворий виписаний на 40-й день хвороби. При виписці всі клінічні симптоми зникли, лабораторні показники нормалізувалися. Рекомендовано диспансерне спостереження. Результат дослідження крові на РНК HCV негативний.

Описаний випадок також дає підставу припустити, що гостра фаза гепатиту С у хворого перебігала безсимптомно і задовго до маніфестації. При цьому пацієнт скарг не мав. Дане загострення (за аналогією з попереднім клінічним прикладом) спочатку було розцінено як прояв гострого гепатиту С з наявністю короткого переджовтяничного періоду, синдромів загальної інтоксикації, порушення пігментного обміну, гепатолієнального, вираженого цитолітичного. При цьому тільки результати біопсії печінки дозволили встановити кінцевий діагноз. При-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

вертає увагу настання після маніфестного загострення клініко-лабораторної ремісії, що зберігалася через 1 рік спостереження.

У висновку слід ще раз відзначити, що в результаті комплексного обстеження хворих на жовтяничні форми гепатиту В або С у більшості з них був діагнований хронічний гепатит. З одного боку, це послужило підставою розцінити даний стан як загострення (реактивацію) хронічного інфекційного процесу. При цьому клінічна маніфестація захворювання у вигляді «симптомокомплексу гострого гепатиту» у частини хворих виявилася сприятливим чинником щодо прогнозу подальшого перебігу і наслідків інфекції. З іншого боку, отримані дані наводять на думку, що гостра фаза у значно більшому числі випадків, ніж було прийнято вважати колись, перебігає безсимптомно, а кількість хворих, що переносять інфекцію в латентній формі, суттєво вища, ніж передбачалося раніше. Проте недостатня кількість спостережень не дозволяє категорично стверджувати, що такий перебіг інфекційного процесу є справжнім. Крім того, необхідно підкреслити, що тільки результати морфологічного дослідження допомогли встановити кінцевий діагноз. У будь-якому випадку, доцільним є подальше вивчення жовтяничних форм гепатитів В і С, особливо в процесі динамічного спостереження з обов'язковим дослідженням тканини печінки.

Література

1. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст-гепатита В+С у

лиц молодого возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001. – 22 с.

2. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2000. – 44 с.

3. Мукомолов С.Л. Вирусный гепатит С. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 1994. – 36 с.

4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб: ТЕЗА, 1998. – 306 с.

5. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. – Рига: Звайгзне, 1988. – 414 с.

6. Виноградова Е.Н. Вирусные гепатиты В и С (проблемы диагностики и терапии): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 1997. – 40 с.

7. Афанасьев А.Ю. Клиническое значение оценки спектра и содержания анти-HCV при вирусном гепатите С острого и хронического течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1998. – 22 с.

8. Тареев Е.М. Эволюция учения о сывороточном гепатите // Сов. медицина. – 1975. – № 5. – С. 27-37.

9. Апросина З.Г., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Клиническая характеристика, течение и распознавание хронических прогрессирующих поражений печени у больных с наличием в анамнезе острого вирусного гепатита // Терапевт. архив. – 1985. – № 6. – С. 113-118.

© Панкратов С.М., Кулініч М.А., Котік Г.В., 2005
УДК 616.322-002.2-06

С.М. Панкратов, М.А. Кулініч, Г.В. Котік

ТОНЗИЛІТЯКМАНІФЕСТНИЙСИНДРОМДЕЯКИХСИСТЕМНИХ ХВОРОБ

Обласна інфекційна лікарня ім. Г.І. Горбачевського,
Відділкова лікарня станції, м. Херсон

З початку епідемії дифтерії у 90-х роках минулого століття почалась обов'язкова превентивна госпіталізація хворих на гострі тонзиліти. Серед них, крім дифтерії та інфекційного мононуклеозу, нам траплявся ряд системних захворювань, при яких ангіна була маніфестним синдромом на основний діагноз.

Ангіна (гострий тонзиліт) – це гостре запальне захворювання лімфатичного апарату глотки. За походженням хвороба поліетіологічна. Частіше гострий тонзиліт є самостійним захворюванням, але інколи може бути первинно виявленим синдромом таких хвороб, як туберкульоз, сифіліс та ін.

Нами були вивчені 7 випадків гострих тонзилітів у хворих на сифіліс і 2 випадки у хворих на туберкульоз, які були направлені до інфекційної лікарні у 2000-2002 рр. з первинним діагнозом «ангіна».

Всі хворі на сифіліс були жінками віком з 16 до 35 років. У 5 з них сифіліс був у періоді вторинного раннього, а у 2 – вторинного рецидивного.

У хворих на вторинний ранній сифіліс клінічні прояви ангіни не мали специфічних ознак і не викликали сумнівів у інфекціоністів й отоларингологів. Детальне епідрозслідування не проводилось, тому діагноз «сифіліс» був встановлений тільки після результатів серологічних досліджень.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

У випадках вторинного рецидивного сифілісу клінічна картина відрізнялась від типової наявністю на мигдаликах і піднебінних дужках папульозних елементів з білою поволокою, яка легко знімалася шпателем, оголюючи при цьому поверхневі ерозії. Біль у горлі був незначний, загальна інтоксикація відсутня.

Наводимо опис клінічного випадку.

Хвора Ч., 20 років, госпіталізована на 15-й день захворювання. Протягом цього часу відзначала помірний біль у горлі, підвищення температури тіла до 37,5 °С. Порушень загального стану не було.

При огляді в момент госпіталізації слизова оболонка ротоглотки без гіперемії, мигдалики збільшені, лакуни розширені. На мигдаликах, піднебінних дужках на ерозивній слизовій оболонці поверхнева білувата поволока, яка легко знімалася шпателем. Набряк слизової оболонки ротоглотки незначний. На бокових поверхнях грудної клітки блідий розеолезний висип, на долонях і підшвах – сифіліди. Загальний стан хворої задовільний, температура тіла нормальна. Патології з боку внутрішніх органів не виявлено. Результати загальних аналізів крові й сечі без відхилень від норми. Методом ІФА виявлено anti-Lues IgM. Реакція Вассермана позитивна. Діагноз при направленні – виразково-некротична ангіна, діагноз заключний – сифіліс вторинний, рецидив.

При туберкульозі ангіна частіше спостерігається при дисемінації процесу. Обидва наші пацієнти – чоловіки віком 32 і 42 роки. Диспансерне обстеження в останній рік перед захворюванням не проходили. Причиною для направлення до інфекційного стаціонару була ангіна, яка супроводжувалась значним больовим синдромом.

Хворий К., 42 р., був направлений в інфекційну лікарню отоларингологом з діагнозом “виразково-некротична ангіна, стоматит?”

До госпіталізації хворів близько 3 міс.: субфебрильна температура, слабкість, біль у горлі, схуднення на 19 кг. Протягом останніх 2 тиж. відмічав посилення болю у горлі, через біль при ковтанні відмовився від твердої їжі. За медичною допомогою не звертався. Після консультації отоларинголога направлений на стаціонарне лікування.

При госпіталізації: скарги на різкий біль у горлі, підвищення температури тіла до 38 °С, слабкість. Гіпотрофічний, шкіра бліда із землистим відтінком. У ротоглотці слизова оболонка без гіперемії, піднебінні дужки й мигдалики з поверхневими ерозіями та блідими грануляціями. Фізикальна картина в легенях поліморфна. Рутинні обстеження без особливостей.

На основі анамнезу і клінічних даних виставлено діагноз: дисемінований туберкульоз легень, туберкульоз ротоглотки. Рентгенологічні дані підтвердили діагноз.

Таким чином, синдром тонзиліту може проявлятися у певних стадіях туберкульозу та сифілісу. Відхилення від типових його проявів, а саме: відсутність гіперемії слизової обо-

лонки ротоглотки, слабкий при сифілісі й дуже сильний при туберкульозі біль у горлі, низька температура тіла та відсутність загальної інтоксикації повинні викликати у лікарів певне занепокоєння та увагу до цього синдрому. Крім того, глибоке вивчення епіданамнезу допоможе при встановленні правильного діагнозу.

У вересні 2003 р. до інфекційної лікарні за направленням отоларинголога з діагнозом ангіна горлового мигдалика госпіталізований хворий К., 51 рік. Він скаржився на біль у горлі, неможливість носового дихання, підвищення температури тіла, слабкість. Захворів біля 10 днів тому. Вдома лікувався аспірином та парацетамолом, але у зв'язку з подальшим погіршенням стану здоров'я звернувся до лікарів і був госпіталізований.

При огляді: температура тіла 39,2 °С, збуджений. Внутрішні органи без суттєвих змін. Слизова оболонка носа бліда, пухка, з різким набряком, покрита білою фібринозною поволокою. Такою ж поволокою вкрита носоглотка з частковим переходом на м'яке піднебіння й дужки. Слизова оболонка гортані не змінена. Рентгенологічне дослідження патології у легенях і серці не виявило. Бактеріологічні аналізи на дифтерію були негативними. У загальному аналізі крові ШОЕ 14 мм/год, еозинофіли 20 %.

Внаслідок призначення цефтриаксону загальний стан хворого дещо покращився, однак температура тіла зберігалася на рівні 38 °С, носове дихання не покращилося, хоча поволока дещо зменшилася. Виникла підозра на хворобу Вегенера – гіперергічний системний панваскуліт з розвитком у тканинах некротичних гранулом. Гістологічне дослідження підтвердило діагноз.

У квітні 2004 р. до інфекційної лікарні за направленням отоларинголога потрапила хвора К., 50 років. Діагноз – гострий лакунарний тонзиліт. Перед цим хвора протягом 5 днів лікувалася (метронідазол, диклофенак, аналгін, ескузан) у проктологічному відділенні з приводу геморою. Загальний аналіз крові був таким: Hb 143 г/л; лейкоц. 3,0 Г/л; тромбоцити 240,0 Г/л; ШОЕ 20 мм/год.

При огляді: скарги на біль у горлі, підвищення температури тіла до 38 °С, слабкість. Слизова оболонка горла гіперемована, різкий набряк uvulae. Мигдалики густо вкриті сірою з жовтуватим відтінком поволокою, яка не виходила за їх межі. Шийний лімфаденіт без набряку підшкірної тканини. Серце та легені без змін, дещо збільшена печінка. У загальному аналізі крові падіння загальної кількості лейкоцитів до 1,9 Г/л, зростання лімфоцитів до 87 %. Проведена стерильна пункція, аналіз пунктату вказав на агранулоцитоз. Після проведеного лікування: суворий протиепідемічний режим у боксі, цефтриаксон, преднізолон та нейпоген – стан хворої покращився.

У червні 2004 р. дільничний педіатр направив до інфекційної лікарні хвору К., 14 років. Діагноз: виразково-некротична ангіна. Хвороба тривала 2 доби: висока температура тіла, біль у горлі. На момент госпіталізації: значний біль у горлі, температура тіла 38,6 °С; носове дихання без порушень,

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

слизова оболонка горла ціанотична, мигдалики збільшені, на обох – густа сірувата поволока, набряк дужок з обох сторін. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені до 2 см, болючі, печінка збільшена на 3 см, селезінка – на 2 см. Загальний аналіз крові: Hb 105 г/л, ШОЕ 68 мм/год, лейкоц. 46,7 Г/л, п. 5 %, с. 15 %, лімф. 5 %, мон. 29 %, юні 1 %, бласти 45 %. Підозра на гострий лейкоз була підтверджена гематологом, хвора була переведена до гематологічного відділення.

Таким чином, легковажне ставлення населення та деяких медичних працівників до захворювання на гострий тонзиліт може супроводжуватися серйозними діагностичними помилками. Превентивна госпіталізація цих хворих доцільна.

Діагностичні помилки, які були допущені лікарями первинної ланки, стали результатом недооцінки діагностичних чинників у комплексі, а саме: анамнезу, клініки та допоміжних методів обстеження.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.986.7-036.22(477.51)

А.Г. Валовенко, Л.І. Місенко, А.І. Хондога, Е.А. Валовенко, Ю.В. Павлішен ДЕЯКІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЕПІЗООТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЛЕПТОСПІРОЗУ В ЧЕРНІГІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Обласна санітарно-епідеміологічна станція,
Обласна державна лабораторія ветеринарної медицини, м. Чернігів

Природно-кліматичні умови Чернігівщини, наявність лісів, великої кількості річок, озер, ставків, боліт сприяють збереженню і поширенню такої природно-осередкової інфекції, як лептоспіроз.

Епізоотична ситуація з лептоспірозу в області протягом останніх років (1986-2003 рр.) залишається напруженою. За цей період зареєстрований 61 природний осередок в 14 районах і 3 містах: Чернігові, Ніжині, Прилуках. У 2003 р. виявлені нові осередки в 9 населених пунктах. В області сформувалися великі осередки лептоспірозу, активність яких збільшилась, що привело до активізації й антропоургічних осередків.

У природних осередках лептоспірозу циркулюють різні серовари лептоспір (1992-2003 рр.), але найбільш розповсюджені *Icterohaemorrhagiae* (43 %), *Grippotyphosa* (25,5 %), *Canicola* (11,7 %), *Hebdomadis* (9,8 %), *Pomona* (3,9 %), *Tarassovi* (2,2 %), *Australis* (3,0 %).

Епідеміологічна ситуація з лептоспірозу до 1980 р. була відносно благополучною, реєструвались поодинокі випадки (1-2) і не щорічно. Починаючи з 1981 р., різко збільшилась кількість захворювань – 7 випадків (0,5 на 100 тис. населення), 1991 р. – 34 (2,4), 1995 р. – 77 (5,6), 1999 р. – 109 (8,4), 2001 р. – 97 (7,6), 2003 р. – 26 випадків (2,1 – по Україні 0,82 на 100 тис. населення).

Випадки захворювань мають спорадичний характер і епідемічно не пов'язані один з одним. За 1986-2003 рр. захворіли на лептоспіроз 921 особа, померло 126 (13,7 %).

За всі роки спостереження не реєструвались захворювання тільки в 2 районах області – Семенівському і Щорському, хоча в 16 населених пунктах Семенівського району існують природні осередки лептоспірозу.

Особливо висока летальність була в 1999 р. – 15 випадків (12 %), 1996 р. – 13 (10,3 %), 1995 р. – 12 (9,5 %), 1997 р. – 11 (8,7 %), 2003 р. – 4 випадки (3,2 %).

3 921 хворого, що захворів на лептоспіроз, 645 – чоловіки (70 %) і 276 – жінки (30 %), тобто частіше хворіють чоловіки працездатного віку (20-60 років). Це пояснюється їх активним контактом з природними осередками.

Захворюваність має чітко виражений сезонний характер. На липень-жовтень припадає до 63 % випадків.

Професійний характер захворювання був у 175 випадках (19 %).

Що стосується віку, то серед хворих на лептоспіроз переважали люди віком від 21 до 60 років – 736 осіб (80 %). Зовсім не хворіли діти до 10 років, а у віці до 14 років реєструвались одиничні випадки (8 осіб).

Найбільш ймовірні обставини зараження збудником лептоспірозу у природних осередках – при купанні, риболовлі, заготівлі сіна в болотистих місцевостях. У таких умовах заразилися і захворіли 393 особи (42,7 %). Цей шлях зараження багато в чому й обумовив сезонний підйом захворюваності.

В антропоургічних осередках при контакті із сільськогосподарськими тваринами і гризунами при роботі в приватних господарствах заразилося 380 людей (41,3 %). Ці захворювання реєструються протягом року.

При дослідженні 1 311 сироваток крові хворих установлено, що виявлені антитіла належать до 11 серогруп: *Icterohaemorrhagiae* – 479 (36,5 %), *Hebdomadis* – 291 (22,2 %), *Canicola* – 222 (16,9 %), *Grippotyphosa* – 208 (15,8 %), *Pomona* – 54 (4,1 %), *Australis* – 25 (1,9 %). В поодиноких випадках

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

захворювання викликані іншими серотипами – 0,15-0,38 %.

За результатами епідобстеження осередків можна зробити висновок, що основним джерелом лептоспірозу на території області служать пацюки в антропогенних осередках і різні мишоподібні гризуни в природних осередках.

При серологічних дослідженнях 111 719 сироваток крові сільськогосподарських тварин у 1994-2003 рр. виявлені антитіла до різних серогруп лептоспір у 16,3 %, найбільш часто у великої рогатої худоби (ВРХ) – 15,3 %.

Етіологічна структура лептоспір, що виявлені у сільськогосподарських тварин, політипова: у ВРХ виявлено анти-

тіла до 7 видів (*Hebdomadis*, *Sejroe*, *Icterohaemorrhagiae*, *Pomona*, *Grippotyphosa*, *Canicola*, *Tarassovi*), але з перевагою *Hebdomadis*, *Sejroe* до 28,3 %, у свиней – 6 серогруп, переважно виявляли антитіла до *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*.

Таким чином, на території області серед сільськогосподарських тварин повсюдно поширений лептоспіроз, переважно серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Hebdomadis*, *Canicola*. Ці ж серогрупи, в основному, визначають і захворюваність людей, тому можна припустити ймовірність ризику зараження людей від сільськогосподарських тварин.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.9:92

ПРОФЕСОР ЄГОР АНДРІЙОВИЧ ВАШЕВ (до 75-річчя з дня народження)

29 квітня 2005 року виповнюється 75 років лікарю-педіатру, доктору медичних наук, професору Єгору Андрійовичу Вашеву.

Єгор Андрійович народився 1930 р. в багатодітній сім'ї на Білгородщині, в с. Заяче. Його дитинство пов'язане з Другою світовою війною. Уже в ранні роки характер його відрізнявся наполегливістю, вмінням досягати поставленої мети. В шкільні роки він обирає за мету свого життя служіння людям. В 1955 р. Єгор Андрійович закінчив Харківський медичний інститут (ХМІ) з відзнакою, здобув професію лікаря-педіатра. Потім навчався в аспірантурі при кафедрі дитячих хвороб лікувального факультету ХМІ, захистив кандидатську дисертацію «Лямбліоз у дітей раннього віку, хворих на дизентерію», яку виконував під керівництвом професора Григорія Ізраїльовича Теца. З 1958 р. працював асистентом тієї ж кафедри, в 1970 р. йому присвоєно вчене звання доцента. Істотним вкладом в науку була його докторська дисертація «Клініко-імунологічні критерії в діагностиці та лікуванні пієлонефриту у дітей», яка була успішно захищена в 1981 р., та численні наступні публікації. В 1984 р. Є.А. Вашеву було присвоєно вчене звання професора. Його науковими вчителями є професори Г.І. Тец, А.І. Кожем'яка. Він вихованець ХДМУ, учень видатних лікарів і вчених: чл.-кор. АМН СРСР проф. О.В. Білоусова, проф. Г.Ф. Доброгаєвої, доц. О.Д. Певзнера, проф. З.І. Капкової.

З 1963 по 1966 рр. Єгор Андрійович належно представляв Харківську школу педіатрів у Монголії, працюючи головним консультантом-педіатром спеціалізованої лікарні, де його труд був високо оцінений. Підтвердженням цьому є висока нагорода – грамота Ради Міністрів Монгольської Народної Республіки.

Протягом 1986-1988 рр. працював деканом педіатричного факультету ХМІ.

З 1985 по 2000 рр. Є.А. Вашев очолював кафедру дитячих інфекційних хвороб Харківського медичного університету, професором якої він є й досі. Єгор Андрійович очолив кафедру в період зміни поколінь і надав новий поштовх в її діяльності. Кафедра поповнилась молодими фахівцями з числа випускників, які в минулому були гуртківцями. Кафедра включала 12 осіб, 10 з них належали до викладацького складу, серед яких, крім завідувача, тільки двоє мали вчений ступінь. Підготовка кадрів була одним з головних завдань того часу. Наукові інтереси були зосереджені на вирішенні актуальних проблем медичної науки й практики, розробці нових методів діагностики, прогнозування перебігу хвороби, обґрунтування медичної реабілітації хворих і реконвалесцентів на основі вивчення взаємодії кишкових біоценозів й макроорганізму, впливу бактерій, вірусів і найпростіших на імунну реактивність дитячого організму.

Під керівництвом професора Є.А. Вашева виконані одна докторська і вісім кандидатських дисертацій. Він зумів запалити своїх учнів тим науковим ентузіазмом, який притаманний йому, і направити дослідження в потрібне русло. В підготовку дисертацій Єгор Андрійович вкладав не тільки розум, але душу й серце.

Його перу належить більше 200 публікацій. Пріоритет наукових розробок підтверджений свідоцтвом на винахід, трьома патентами України, численними свідоцтвами на рацпропозиції.

Наукова робота професора Є.А. Вашева суттєво доповнюється лікарською та педагогічною діяльністю – це показові обходи в клініці та ґрунтовні розбори хворих, доброзичливе й уважне ставлення до пацієнтів та їх родичів. Вдумливий клініцист, гарний діагност вчить молодих колег складній

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

лікарській науці, щедро ділиться зі своїми учнями життєвим досвідом, особистим прикладом передає професійну майстерність і на кращих традиціях вітчизняної та закордонної медицини прищеплює високі морально-етичні якості. Лекції професора Є.А. Вашева наповнені глибиною клінічного аналізу, яскравими ілюстративними прикладами з життя.

Він бере активну участь у роботі правління Харківської регіональної асоціації дитячих лікарів, Асоціації інфекціоністів України, міжнародної Асоціації паразитологів.

Володіючи високим почуттям обов'язку, принциповістю, вимогливістю та добротою, Єгор Андрійович створив згуртований колектив однодумців, педагогів, лікарів.

Ювіляр зустрічає свій день народження в розквіті сил, повний енергії та творчих задумів. Численні друзі, колеги та учні цінують ювіляра не тільки за професіоналізм, невичерпний інтелектуальний потенціал, мудрість у вирішенні виробничих і життєвих ситуацій, але й за його людяність, порядність, доброзичливість. Щиро бажаємо ювілярові, вельмишановному Єгору Андрійовичу, міцного здоров'я, благополуччя та подальших творчих здобутків на благо здоров'я дітей – майбутнього України.

*Співробітники кафедри дитячих інфекційних хвороб
Харківського медичного університету.*

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.9(092)

ПРОФЕСОРУ ЛЕОНІДУ ЮРІЙОВИЧУ ШЕВЧЕНКУ – 60

13 травня 2005 року виповнилося 60 років з дня народження відомого вченого та педагога, завідувача кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Леоніда Юрійовича Шевченка.

З 1969 року розпочалась плідна наукова діяльність Леоніда Юрійовича. Одержавши диплом лікаря з відзнакою, він був зарахований до аспірантури при кафедрі мікробіології Львівського медичного інституту, де під керівництвом відомого українського вірусолога та епідеміолога професора Д.Х. Фоміна працював над кандидатською дисертацією, що присвячена вивченню противірусної дії рибонуклеаз. Молодий науковець дослідив нові на той час аспекти противірусної дії рибонуклеази *Bac. subtilis*, вивчив механізми впливу на репродукцію вірусів грипу типу A₂ і Коксаки B₆, одержав препарат екстрацелюлярної рибонуклеази RNA-азу й розробив високоефективне середовище, яке дало змогу підвищити рівень синтезу бактерійних RNA-аз.

З 1974 р. Леонід Юрійович працює на кафедрі інфекційних хвороб. Здобутий лікарський досвід, глибокі теоретичні знання та результати багаторічних наукових досліджень Л.Ю. Шевченко узагальнив у докторській дисертації, що присвячена вивченню позапечінкових проявів гепатиту В. Вчений довів роль специфічної реактивності імуніцитів і феномену подвійного розпізнавання та антитілоорієнтованого цитолізу в розвитку позапечінкових проявів, ініційованих HBV. Для



цього автор розробив низку принципово нових методів вивчення клітинного імунітету, захищених авторськими свідоцтвами СРСР, зокрема спосіб дослідження сенсibiliзації імуніцитів до ядерного антигену гепатиту В.

Різнноманітні напрямки наукової роботи Л.Ю. Шевченка. І все ж головним для нього стало вивчення вірусних гепатитів. Саме цій проблемі присвячена більша частина його наукових праць.

Професор Шевченко приділяє велику увагу підвищенню фахової майстерності лікарів-інфекціоністів, багато працює над вдосконаленням педагогічного процесу, систематично впроваджує нові підходи до підвищення рівня післядипломної освіти.

Леонід Юрійович – автор понад 200 наукових праць, співавтор підручника з інфекційних хвороб. Наукова діяльність Л.Ю. Шевченка характеризується практичною спрямованістю та багатогранністю. З того часу, як Л.Ю. Шевченко очолив кафедру інфекційних хвороб, розширився діапазон наукових напрямків, зокрема стали плідно досліджуватися питання інтерферогенезу та удосконалюватися підходи до інтерферонотерапії.

Свій ювілей Леонід Юрійович зустрічає у розквіті творчих сил, продовжує плідно працювати над реалізацією творчих планів і задумів.

Колеги й учні щиро вітають Л.Ю. Шевченка з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я, щастя, нових творчих успіхів, багатьох років натхненної праці на ниві охорони здоров'я та педагогічної діяльності.

*Асоціація інфекціоністів України,
Львівське обласне науково-практичне
товариство лікарів-інфекціоністів.*

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Малий В.П., 2005
УДК 616.9(092)

Конференція «Актуальні проблеми менінгокової інфекції та гнійних бактерійних менінгітів»

З 16 по 18 листопада 2004 р. у Москві (Росія) в конференц-залі Центру новітніх медичних і спеціальних технологій та систем РАМН відбулася Перша Російська конференція «Актуальні проблеми менінгокової інфекції та гнійних бактерійних менінгітів».

Із привітанням до учасників конференції від імені оргкомітету виступив президент РАМН акад. В.І. Покровський. Він відзначив велику актуальність проблем, які висвітлюватимуться впродовж трьох днів. Заплановане обговорення проблем епідеміології, лабораторної діагностики та клініки бактерійних менінгітів.

І.С. Корольова (Москва) у своїй доповіді «Актуальні питання епідеміології та вакцинопрофілактики гнійних бактерійних менінгітів» відзначила, що у рамках міжнародних вимог Центр РФ з менінгокової інфекції організував широкомасштабні дослідження, спрямовані на виявлення епідеміологічних особливостей менінгокової інфекції та гнійно-бактерійних менінгітів. Використовується єдина спеціально розроблена форма обліку, яка дає можливість порівняти епіданаліз за 35 територіальними регіонами. Було показано, що узагальнений відсоток підтвердженого діагнозу склав усього 33 (від 6 до 70 %). Основні параметри епідагляду включали показники захворюваності, етіологічну структуру гнійних бактерійних менінгітів, вікову структуру захворілих, серогрупову характеристику менінгококів, показники летальності.

Використання єдиної персоніфікованої системи обліку дало можливість вперше провести багатофакторний аналіз і виявити епідеміологічні особливості менінгокової інфекції та гнійних бактерійних менінгітів на території РФ. Загальний показник летальності склав відповідно 11 та 16 % (у середньому 12 %).

Епідеміологічний нагляд за гнійними бактерійними менінгітами включає також і вакцинопрофілактику цих менінгітів.

Н.Н. Філатов та ін. (Москва) у доповіді «Стан захворюваності на менінгокову інфекцію у Москві та удосконалення заходів щодо запобігання її розповсюдженню» відзначили, що захворюваність на менінгокову інфекцію у Москві та в цілому по РФ з 1996 р. знову зросла, у більшості серед дітей, а також серед мігруючого населення (особливо серед в'єтнамців) і у ВУЗах (у першу чергу у в'єтнамців). Смертельні випадки у Москві у дорослих траплялися значно частіше (у 2-3 рази). У захворілих виділяли III клон збудника (як найбільш небезпечний його варіант). Вже у 2003 р. рівень захворюваності був більший серед дорослого населення (51,8 %), до 60 % випадків

виділяли менінгокок серогрупи А (до 2003 р. – у 36 %). В етіологічній структурі гнійних бактерійних менінгітів питома вага менінгокока досягала 72,7 % від числа усіх розшифрованих випадків. Перевага менінгококу серогрупи А, виділеного від хворих, зростання захворюваності серед дорослих, перевага кількості захворілих серед дітей порівняно з дорослими є ознаками ускладнення ситуації щодо менінгокової інфекції. Крім того, у всіх випадках менінгококи, виділені в осередках інфекції, належали до різних серогруп, що, можливо, також вказувало на широке розповсюдження інфекції і є передвісником початку чергового епідемічного підйому захворюваності на менінгокову інфекцію.

З метою запобігання подальшому розповсюдженню інфекції у Москві проводилася селективна імунізація контингентів високого ризику – дітей віком від 1,5 до 18 років. Протягом 3 міс. було щеплено біля 90 % від числа дітей, які підлягали імунізації. Використовували менінгокову полісахаридну вакцину групи А. У перші 7 міс. 2004 р. захворюваність знизилася на 40 %. Частка менінгококу серогрупи А скоротилася з 60 до 35 %.

Т.Ф. Чернишова (Москва) у доповіді «Серологічний нагляд за менінгоковою інфекцією у Москві» відзначила, що у систему епідеміологічного нагляду за менінгоковою інфекцією входить нагляд за імунологічною структурою населення, яка є основним регуляторним фактором епідпроцесу. Використання протягом 12 років методу РНГА з менінгоковими полісахаридними діагностикумами серогруп А, В і С дозволило дати характеристику інтенсивності циркуляції менінгокока серед населення і кількості недавно інфікованих на момент дослідження. Щорічно у Москві в середньому від 2 до 18 % сироваток мали IgM у високих титрах (від 1:80 і вище), що свідчило про свіжу менінгокову інфекцію. У різні роки від 10 до 40 % сироваток були серонегативними.

Розроблена тест-система ІФА до менінгокока серогрупи А дозволяє отримати дані про імунологічну структуру, виявляючи при цьому інфікування (антитіла класу IgM), наявність IgG антитіл є наслідком перенесеної інфекції у минулому. Так, улітку 2003 р. вдалося виявити підсилення циркуляції менінгокока серогрупи А серед населення вікової групи 15 років і старше, що відобразилося у не властивому для менінгокока літньому підйомі захворюваності (із 43 % у квітні до 92 % у серпні 2003 р.).

Імунологічна структура дорослого населення міста за період березень-травень 2004 р. характеризувалась наявністю IgM у 20,2 % сироваток (свіже інфікування), IgM+IgG – у 41,8 %

(реінфікування на фоні збереження імунітету), IgG були виявлені у 25,7 % сироваток; відсутність антитіл – у 12,3 %. Ці дані свідчать про достатньо широку циркуляцію менінгокока серогрупи А, про значний імунний прошарок – 67,5 % і про значний резерв населення для свіжого інфікування – 32 %.

Г.В. Белошицький (Москва) – «Епідеміологічні особливості менінгітів, зумовлених *S. pneumoniae*», – повідомив, що у Москві за період з 1.01.2001 р. до 31.12.2003 р. із 1521 випадку бактерійних менінгітів генералізовані форми менінгокової інфекції (ГФМІ) склали 46,2 %, гнійні бактерійні менінгіти (ГБМ) неменінгокової етіології – 21,9 %, ГБМ невідомої етіології – 31,9 %. Пневмококові менінгіти (ПМ) були виявлені у 208 хворих, що склало 13,6 % від загальної кількості бактерійних менінгітів, або 61,9 % від кількості лабораторно підтверджених ГБМ неменінгокової етіології. Показники смертності при ПМ серед дорослих склали 25,4-33,3 на 100 захворілих, у т.ч. серед дорослих – 27,6-35,0, серед дітей до 14 років – 11,1-16,7. Для порівняння показники летальності при ГФМІ склали 10,3-12,2 на 100 захворілих, у т.ч. серед дорослих – 13,5-14,4, серед дітей до 14 років – 7,1-10,9. Це вказує на те, що показники летальності від ПМ у 2-3 рази перевищують рівень летальних випадків при ГФМІ, особливо серед дорослого населення.

І.М. Магер та ін. (Мінськ) – «Наслідки вивчення захворюваності ГІБ-менінгітами та перспективи вакцинопрофілактики ГІБ-інфекції у м. Мінську», – навели дані, що в етіологічній структурі гнійних менінгітів серед дітей до 5 років за період 2001-2003 рр. відзначалося суттєве переважання менінгітів менінгокової етіології (від 53,9 % у 2001 р. до 72,7 % у 2002 р.). На тлі зниження кількості менінгітів невідомої етіології питома вага ГІБ-менінгітів підвищилася (з 3,8 % у 2001 р. до 18,2 % у 2003 р.). Показник захворюваності менінгітами, викликаними *H. influenzae* тип 6, у Мінську за період 2001-2003 рр. коливається у межах від 0,14 до 0,81 на 10 тис. серед дітей до 5 років, що суттєво нижче від таких показників у країнах Західної Європи та США до введення планової вакцинопрофілактики Hib-інфекції. Захворювання реєструвалося в осінньо-зимовий період.

Усі випадки Hib-менінгітів перебігали тяжко. Середній строк перебування у реанімаційному відділенні був більший (12,1 ліжко-днів), ніж при менінгітах іншої етіології. У 78 % відмічали ускладнення з боку ЦНС і нирок. Летальні випадки не реєструвалися.

Лікування починалося з використання роцефіну або клафорану. У 55 % випадків у подальшому неодноразово відбувалася заміна антибіотика у зв'язку з його неефективністю. Згідно з даними лабораторного підтвердження встановлено, що виділені штами *H. influenzae* тип b мають численну стійкість до антибіотиків.

О.Є. Платонов (Москва) у доповіді «Епідеміологія ГІБ-менінгітів» відзначив, що при проведенні оцінки захворюваності Hib-менінгітами та Hib-пневмоніями в Узбекистані,

Киргизстані, Україні, Молдові та Вірменії, за завданням ВООЗ, отримані наступні дані. У віці до 5 років на 100 000 дітей рівень захворюваності був відповідно 4,0; 21,9; 4,9; 13,5 та 7,2. Згідно з документом ВООЗ, захворюваність Hib-пневмоніями прогнозувалася у 5 разів вища, ніж захворюваність Hib-менінгітами. Враховуючи високу ціну Hib-вакцинації, численні проблеми охорони здоров'я країн СНД, у т.ч. проблеми із забезпеченням вакцинами, ВООЗ рекомендує сконцентрувати зусилля на покращенні епідагляду за бактерійними менінгітами, лабораторної діагностики, лікування менінгітів і пневмоній.

А.П. Алилуєва (Москва) – «До питання можливості ліквідації менінгітів», – повідомила, що захворюваність на бактерійні менінгіти визначається, у загальному, трьома видами збудників, серед яких домінує менінгокок серогрупи А у країнах, що розвиваються, та серогрупи В – у європейських країнах. Друге місце займає захворюваність на пневмонію та третє – менінгіт, зумовлений гемофільною паличкою типу b. У розпорядженні профілактичної медицини є вакцини проти цих трьох інфекцій. Доповідач вважає, що вже зараз ліквідація розглянутих інфекцій може бути майже повністю вирішена за рахунок масових планових щеплень дитячого населення та груп ризику дорослих. Розраховано, що уявна дорожнеча таких заходів окупиться сторицею навіть у тих країнах, де захворюваність цими інфекціями спорадична.

І.С. Корольова (Москва) («Етіологія та стан лабораторної діагностики бактерійних менінгітів у Російській Федерації») підкреслила поліетіологічність бактерійних менінгітів за своєю природою, комплексний нагляд за останніми неможливий без раціонально організованої, достовірної лабораторної діагностики та їх етіологічного розшифрування. Для проведення результативних лабораторних досліджень необхідно притримуватися певних принципів. Вони включають проведення досліджень, точність визначення видової характеристики збудника, комплексне використання лабораторних методів дослідження. Такий підхід дозволив лабораторно підтвердити діагноз гнійного менінгіту у 85 % випадків. Дослідження з носоглотки для клінічного підтвердження генералізованих форм менінгокової інфекції не є доцільним. Якщо збудник виділяється, то це є ознакою локалізованої форми інфекції. Для бактеріологічного та серологічного дослідження необхідно забирати ліквор у стерильну пробірку, який засівають на чашку з шоколадним агаром та в 0,1 % напіврідке живильне середовище. Кров для бактеріологічного дослідження також засівають на 2 живильні середовища, використовують товсту краплю та проводять серологічні методи дослідження. Методи лабораторної діагностики (з дослідженням ліквору та крові) включають: бактеріоскопічний (тільки досвід допоможе визначити етіологію); культуральний (золотий стандарт, на вказаних вище живильних середовищах, збагачених факторами росту, культивується менінгокок, пневмокок та Hib); експрес-метод (реакція латекс-аглютинації, впродовж 15-20 хв можна виявити антигени збуд-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ників). Використання РНГА з парними сироватками дозволяє покращити діагностику збудника бактерійних менінгітів ще на 20 %. Досить переконлива ПЛР.

І.А. Костюкова (Москва) у доповіді «Сучасні уявлення про механізм патогенної дії менінгокока» розвиток менінгококової інфекції поділив на 3 основні етапи. Передують інфекції колонізація слизової ротоглотки, далі можливе проходження менінгококів крізь епітелій в підслизовий простір і виникнення місцевої запальної реакції. У випадку інтенсивного розмноження інфект може проникнути у кров, викликати генералізацію процесу та ендотоксинемію, включаючи проникнення крізь ГЕБ. Кожен етап взаємодії «паразит-господар» характеризується різноманітністю та тяжкістю інфекційного процесу, який залежить від уражених тканин і набору факторів патогенності. Останні характеризуються у менінгокока високою пластичністю, яка регулюється генетичним апаратом бактерій.

Біологічною сутністю колонізації є створення плацдарму, тобто закріплення на слизовій оболонці, розмноження та створення біоплівки. За колонізацію відповідають фактори подолання слизового бар'єру (нейрамінідаза, антилізоцимна активність протеази, яка руйнує IgA1), фактори адгезії – пілі та Ора-, ОРс-білки (за відсутності пілів), ліпоолігосахариди (ЛОС), які зупиняють рухливість війок епітелію, частіше інфекція зупиняється на етапі колонізації і розцінюється як здорове носійство. В інвазії в епітелій (ендоцитоз) і проходження крізь нього (транскитоз) беруть участь білки зовнішньої мембрани – Орс (інвазин) і порин В. ЛОС стимулює викид цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8), які індують локальний запальний процес – назофарингіт, протидіють фагоцитозу.

Проникненню у кровоплин (бактеріємії) сприяє адгезія до ендотелію та транскитоз за допомогою Орс-білків. У подальшому резистентність менінгококів до бактерицидної дії сироватки може відбуватися завдяки сіалізації ЛОС, а до фагоцитозу – за рахунок капсули. Розповсюдженню у тканинах сприяє гіалуронідаза. На усіх етапах інфекції беруть участь білки, які зв'язують залізо. Активне розмноження менінгококів у крові призводить до накопичення в організмі ендотоксину (ЛОС). Проходження крізь ГЕБ відбувається за рахунок транскитозу крізь ендотелій мозкових капілярів.

І.А. Баснак'ян (Москва) («Визначення антигенів *Neisseria meningitidis*, які перехресно реагують з антигенами людини») відзначила, що у бактерій, на яких діють стресові реакції (фізичні, хімічні, біологічні тощо), виникає стрес. При цьому синтезуються стресові білки, які забезпечують виживання у довкіллі. У даний час проблема привертає особливу увагу у зв'язку зі знахідкою деякого ступеня гомології бактерійних стресорних білків зі стресорними білками інших організмів, у т.ч. людини. Ці дані не виключають можливості синтезу бактеріями антигенів, які перехресно реагують з антигенами людини. Однак таких даних у літературі автор ще не знайшла. Ці відомості важливі, адже наявність у вакцинні вказаних антигенів може спровокувати аутоімунні реакції. Доповідач повідомила про

відсутність перехресно реагуючих у культурах менінгокока серогруп А, В і С антигенів із вказаними антигенами людини.

Г.В. Белошицький (Москва) («Особливості лабораторної діагностики бактерійних менінгітів в умовах догоспітального застосування антибіотиків») повідомив, що для проведення вказаної наукової роботи застосовували модифікований напівкількісний метод визначення антибактерійних препаратів у лікворі, заснований на пригніченні росту тест-штаму на поверхні щільного середовища антибіотиком, який міститься у лікворі (ОД/мл пеніцилінового еквіваленту). Встановлено, що у первинному лікворі хворих на бактерійні менінгіти (БМ) антибактерійні препарати визначалися у 2 рази частіше, ніж у хворих з діагнозом небактерійний менінгіт. Разом з тим, у лікворі 61,6 % хворих БМ антибіотики не виявлялись, що свідчить про порушення наказу МОЗ РФ № 375 від 23.12.98 р., що регламентує введення антибіотиків профільним хворим вже на догоспітальному етапі.

Е.М. Родіонова (Москва) («ПЛР для етіологічної розшифровки бактерійних менінгітів») – з метою проведення досліджень було відібрано 78 проб ліквору (від 78 хворих, в яких при використанні рутинних лабораторних методів дослідження результат був негативний). У зв'язку з цим використовували ПЛР з метою виявлення менінгококів (серогруп А, В, С), стрептококів, гемофілів та ентеровірусів. При цьому діагноз ГФМІ був встановлений 32 пацієнтам, гнійного менінгіту (ГМ) – 20, серозного менінгіту – 13, а інші різні діагнози були виставлені ще 13 пацієнтам. У результаті тестування проб ліквору 78 хворих з діагнозом ГФМІ тільки за допомогою ПЛР діагноз підтвердився у 33,3 % пацієнтів і у 2 випадках діагноз був підтверджений за допомогою ПЛР і бактеріологічних методів дослідження. При тестуванні ліквору від хворих з діагнозом ГМ методом ПЛР вдалося підтвердити діагноз у 10,5 %, в 1 випадку діагноз підтвердився ПЛР та іншими методами діагностики. Серед 13 пацієнтів з діагнозом серозний менінгіт ентеровірусна природа хвороби була верифікована у 38,5 % хворих. І нарешті, результати тестування проб ліквору від пацієнтів з різними діагнозами були негативними як при використанні ПЛР, так і інших методів діагностики.

Таким чином, ПЛР є ефективним додатковим методом для підтвердження діагнозу. Але через дорожнечу ПЛР раціональним є відбір і дослідження тільки тих проб, тестування яких дало негативний результат при використанні звичайних рутинних методів діагностики.

Б.А. Гаранін (Нижній Новгород) («Можливості мікробіологічної діагностики менінгококової інфекції та гнійних менінгітів у практичній лабораторії») наголосив, що за допомогою сучасних живильних середовищ і діагностичних тест-систем більш як у 80 % випадків можна виявити та ідентифікувати збудників гнійних бактерійних менінгітів (ГБМ). Однак у широкій лабораторній практиці етіологічна розшифровка цих захворювань залишається досить низькою. У попередні роки діагноз менінгококової інфекції (МІ) у лікарні, згідно

із заявою доповідача, підтверджували бактеріологічним методом. У мазках ліквору вдавалося виявити менінгококи у 68 % випадків, а у мазках із периферичної крові – у 29,2 %. Якщо усі випадки лабораторно підтверджених захворювань ГФМІ прийняти за 100 %, то бактеріоскопічно діагноз підтверджувався у 51,3-71,3 % хворих, а культури менінгокока виділилися лише у 28,7-48,2 %. Але застосований у ті роки метод зустрічного імуоелектрофорезу давав змогу виявляти антиген менінгокока у лікворі 64 % обстежених цим методом, у той час як культуру менінгокока вдавалося виділяти лише у 33 % випадків. Позитивні знахідки менінгокока у мазках спинномозкової рідини хворих цієї групи склали 68 %.

В останні роки при обстеженні групи хворих методом ДНК-діагностики за допомогою ПЛР діагноз МІ та ГБМ був підтверджений у 73 %, у той час як класичними мікробіологічними методами вдалося підтвердити діагноз у 78,4 % випадків. Причому тільки ПЛР дозволила додатково діагностувати ГБМ у 21,6 % обстежених. Застосування для експрес-діагностики ГБМ реакції аглютинації латексу (РАЛ) за допомогою тест-системи «Bio-Merieux» *Sedex meningite-Kit 5* дозволило підтвердити діагноз ГБМ у 61,1 % обстежених, причому тільки на РАЛ прийшлося 30,2 % позитивних результатів. Зроблений висновок, що тільки комплекс лабораторних методів дозволяє значно підвищити рівень етіологічної розшифровки цих захворювань.

К.О. Миронов (Москва) – «Метод мультилокусного секвенування-типування та генетичне субтипуювання для характеристики московських штамів *N. meningitidis*». У роботі типували 28 штамів *N. meningitidis* серогрупи А, 16 – серогрупи В, 14 – серогрупи С та 2 – W-135. Набір для виділення ДНК і ПЛР презентувала фірма АмпліСенс (Росія). Для секвенування використовували набори фірми *Appsled Biosystems* (США). При типуюванні методом мультилокусного секвенування-типування (МЛСТ) штамів серогрупи А показано, що на території Москви після 1997 р. штамів епідемічно значимої генетичної субгрупи III до 2005 р. не реєструвалися, зростання захворюваності у 2003 р. скоріш за все зумовлено зміненими штамми генетичної субгрупи Х. Популяції московських штамів серогруп В і С вкрай гетерогенні: раніше описаний секвенс-тип (СТ) знайдено тільки у 25 % штамів серогрупи В (СТ-18); усі штамів серогрупи С мали СТ, які раніше не виявлялися у світі. На особливості московської популяції штамів серогруп В і С також вказує значна кількість вперше виявлених алелей генів, використаних для МЛСТ. Більшість штамів серогрупи А (18,6 %) мали субтип P1.5-2,10,37-1. Штами з цим субтипом були розподілені рівномірно між генетичними субгрупами VI та X. Усі досліджувані штамів *N. meningitidis* серогрупи А, які належали до генетичної субгрупи III, мали субтип P1, 20, 9, 35-1. У штамів серогруп В і С та W-135 не було виявлено переважного субтипу.

Описане свідчить про високий рівень рекомбінантних процесів у популяціях, які призводять до дуже важливого генотипного та фенотипного різноманіття.

Н.В. Скрипченко та ін. (Санкт-Петербург) («Менінгококова інфекція у дітей») навели результати клініко-епідеміологічного аналізу менінгококової інфекції (МІ) у 155 дітей, які перебували на лікуванні в НДІ дитячих інфекцій за період 2001-2004 рр. За цей період в етіологічній структурі перевагу мали менінгококи серогрупи В (до 59 %), але ще у 2000 р., незважаючи на його домінування, його етіологічна значимість суттєво знизилась, зате підвищилась частка менінгокока серогрупи А. Якщо у структурі клінічних проявів МІ у 2001 р. перевагу мала менінгококцемія (47 %), на відміну від змішаних форм (38 %) і маніфестації МІ у вигляді менінгіту (13,9 %), то до 2004 р. частка менінгококцемії зменшилась до 25,4 % на фоні збільшення частки менінгіту до 35 %. Для МІ, викликаного збудником серогрупи С, властивий геморагічний синдром на ногах (53 %), а потім розповсюдження його на інші ділянки тіла. Однак стан хворих був нетяжким. В 11 % захворювання дебютувало діарейним синдромом.

Виявлена залежність у хворих з менінгітом ступеня інтра-текального запалення від серотипу менінгокока. При захворюванні, спричиненому менінгококом В, плеоцитоз складав у середньому (2150 ± 678) кл/мкл, С – 485 ± 854 , А – 6128 ± 436 . Відповідно до плеоцитозу кількість білка також була різною.

Підбито підсумки, що в останні роки є клініко-епідеміологічні особливості МІ у дітей, зумовлені регіональними особливостями патогенних клонів менінгокока, генетичні дослідження яких повинні бути предметом комплексного дослідження. У зв'язку зі збільшенням у 2004 р. частки менінгокока А у розвитку ГФМІ вони є актуальними, зазначила доповідач, доцільно проведення вакцинації.

Г.М. Кожевникова та ін. (Москва) («Принципи ведення хворих на гнійні менінгіти у відділенні реанімації та інтенсивної терапії») для оптимального проведення адекватної терапії розробили алгоритм ведення хворих на гнійні менінгіти з тяжким ступенем. Цей алгоритм включав наступні розділи: невідкладні діагностичні та терапевтичні заходи за наявності менінгеального синдрому (1), вибір етіотропної терапії (2), патогенетичної терапії (3), організація інтенсивного обслуговування (4). Серед 276 хворих, направлених з діагнозом «Гнійний менінгіт», у 20,3 % випадків діагностовано гостре порушення мозкового кровообігу, травми, пухлини головного мозку тощо. Гнійний менінгіт верифіковано у 220 хворих: у 50,5 % – *N. meningitidis*, у 21,8 % – *S. pneumoniae*, у 9 % – *H. influenzae*, у 3,9 % були інші збудники (стафілокок, лістерія, сальмонела, клебсієла тощо, у 14,8 % – етіологія не встановлена).

Після госпіталізації хворого й оцінки функції життєво важливих органів і відсутності протипоказань проводять люмбальну пункцію, моніторування роботи органів і систем. Потім починають дегідратаційну та помірну інфузійну терапію.

Залежно від результатів дослідження ліквору (забарвлення за Грамом, латекс-тест на наявність антигенів збудників) починають етіотропну або емпіричну антимікробну терапію. У випадку ідентифікації *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* препара-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

тами вибору були пеніцилін або цефтриаксон, при *H. influenzae* – цефтриаксон. Як альтернативний препарат пропонують хлорамфенікол або ципрофлоксацин (MI), поєднання ампіциліну і цефтриаксону або ванкоміцину і цефтриаксону при пневмококовій інфекції; хлорамфенікол або ампіцилін при *Hib*-інфекції. При отриманні даних бактеріологічних досліджень і антибіотикограми лікування проводять відповідно до їх результатів. Для проведення стартової емпіричної терапії дітей віком до 1 року рекомендують комбінацію цефалоспоринів 3-го покоління і ампіциліну, до 5 років – крім цієї схеми можна застосовувати хлорамфенікол та ампіцилін, старше 5 років й у дорослих до 50 років – цефалоспоринової 3-го покоління, у старших вікових групах – комбінацію цефалоспоринової та ампіциліну.

Патогенетична терапія включала боротьбу з набряком мозку (ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції, дексозон по 0,15-0,25 мг/кг/добу не більше 3 дб, лазикс по 0,5-1,3 мг/кг), регуляцію функцій зовнішнього дихання, серцево-судинної системи, інфузійну терапію під контролем кислотно-лужної системи, електролітів крові, центрального венозного тиску, біохімії крові (об'єм парентеральної рідини до 1,7 л), протисудомну терапію (реланіум, пропופол, обережне застосування ГОМК), анагететики, препарати метаболічної дії (рибоксин, актовегін), нейропротектори (мексидол, вітаміни С, Е).

Метою правильної організації інтенсивного догляду за хворими на гнійні менінгіти без свідомості є профілактика гіпостатичної пневмонії, пролежнів, гнійної виразки рогівки, ранніх контрактур, оптимального харчування (за наявності парезу шлунка – ентеральне харчування з підвищеними нутритивними властивостями).

Наведені заходи дозволяють підвищити якість інтенсивної терапії в умовах ВРІТ.

Ю.Я. Венгеров (Москва) («Лікворологічна діагностика нейроінфекцій») у своїй доповіді наголосив, що дослідження СМР є найбільш інформативним методом діагностики, диференційної діагностики та оцінки ефективності антимікробної терапії при інфекційній патології нервової системи. У практиці неправильне трактування лікворологічних даних призводить до діагностичних і терапевтичних помилок. При обстеженні 960 таких хворих частка неправильних тлумачень результатів аналізу СМР досягла 8-10 %. Основна причина помилок – неправильне співвідношення клінічних даних і результатів дослідження СМР. Найбільш типовими помилками були (крім рутинних обстежень проводилося визначення рН, pO_2 та pCO_2 ліквору; активності ферментів клітин ліквору цитохімічними методами):

1) діагностика вірусного серозного менінгіту за даними СМР у ранні строки бактерійного менінгіту;

2) встановлення гнійного бактерійного менінгіту при дослідженні СМР у ранні строки вірусних менінгітів і менінгоенцефалітів;

3) неправильна оцінка лікворологічних даних у хворих на бактерійні менінгіти, які отримали антимікробну терапію;

4) неправильне трактування аналізу СМР за наявності ознак запалення і субарахноїдального крововиливу;

5) пізня діагностика туберкульозного менінгіту;

6) неправильне трактування дослідження СМР при вторинних бактерійних менінгітах.

Складною є оцінка лікворологічних даних при абсцесах мозку, пухлинах оболонки, паразитарних норицях, бластних ураженнях оболонки мозку. У цих випадках необхідно використовувати додаткові методи дослідження (КТ, МРТ, ЕХО-ЕГ, ЕЕГ, у дітей до року – нейросонографію). Додаткове значення мають дослідження активності лужної фосфатази, холінестерази, мієлопероксидази, вміст глікогену у клітинах СМР і крові. Для аналізу ефективності антимікробної терапії важливе значення має дослідження рівня глюкози, рН, pO_2 та pCO_2 у СМР. При визначенні тактики антимікробної та патогенетичної терапії при бактерійних менінгітах необхідно враховувати люмбальний тиск, кількість білка та глюкози у СМР. Важливими методами розшифровки етіології нейроінфекцій є ПЛР, латекс-аглютинація, кількість рівня та класу антитіл у крові й СМР. Враховуючи це, частка діагностичних помилок може бути зменшена до 1 % і менше, а рівень розшифровки етіології нейроінфекцій – збільшений з 20-40 до 80-90 %.

А.Є. Платонов (Москва) («Механізми вродженої схильності та резистентності до менінгокока») вказав, що бактеріологічна активність системи комплементу є найбільш сильною з відомих механізмів, які не дають можливості розвитку ГФМІ. Індивідууми з вродженим дефіцитом одного з термінальних компонентів комплементу (ДТКК) мають підвищену сприйнятливості до ГФМІ. Це було підтверджено на матеріалі більш як 1000 хворих. Серед уперше захворілих на ГФМІ відсоток осіб з ДТКК становив біля 1,5 %, серед повторно захворілих на ГФМІ – більш як 50 %. Іншими словами, ДТКК є основним імуногенетичним дефектом, який призводить до повторного захворювання на ГФМІ. Вивчення захворюваності осіб із ДТКК показало, що вони протягом життя переносять до 5 епізодів ГФМІ, середній вік першого епізоду дорівнює 16 рокам, у подальшому вони, у середньому, хворіють 1 раз на 10 років, тобто в 500-2 500 разів частіше, ніж особи, які мають нормальну систему комплементу. Згідно з оцінкою досліджень, частка осіб із ДТКК у російській популяції складає біля 8 на 100 000 населення. Серед ідентифікованих автором 49 російських пацієнтів із ДТКК переважали особи з дефіцитом субодиноці $C8\beta$ комплементу і деколи траплялися особи з дефіцитом комплементу $C7$. Причиною дефіциту $C8\beta$ комплементу у 91 % пацієнтів була мутація у 9-му екзоні відповідного гену, яка призводить до виникнення стоп-кодону. Причиною дефіциту $C7$ складніша і вкрай гетерогенна. Іншою причиною може бути низький рівень специфічних антименінгококових антитіл, який виявляється, наприклад, у маленьких дітей з нормальною системою комплементу. Оскільки у спеціальних дослідженнях було показано, що в осіб із ДТКК інші ланцюги й системи імунітету не зруйновані, була здійснена спроба запобігти повторному захворюванню осіб з ДТКК шляхом вак-

цинації тетравалентною полісахаридною менингококовою вакциною. Захворюваність у групі щеплених із ДТКК знизилась у 3 рази порівняно з контрольною. Оскільки прямий механізм протективної дії антитіл – підвищення бактеріолітичної активності плазми крові – в осіб із ДТКК не функціонує, було запропоновано та підтверджено експериментально, що в осіб із ДТКК після вакцинації зростає антитілозалежний фагоцитоз та елімінація менингококів нейтрофілами. Антитілозалежний фагоцитоз опосередковується спеціальними FcyR1a (CD32) рецепторами на нейтрофілах та інших фагоцитах. Відомий генетичний поліморфізм цих рецепторів: одна з форм сприяє більш, а друга – менш ефективному фагоцитозу. Доповідач відзначив, що особи з ДТКК і з нормальною системою комплементу, які мають менш ефективну форму (алотип) рецепторів, мають ймовірність захворіти на ГФМІ в 2-3 рази вищу, ніж особи з більш ефективною формою FcyR1a рецепторів.

Отже, бактерицидна дія фагоцитів, у першу чергу, нейтрофілів, є третім, відносно слабшим механізмом антименингококового захисту.

М.В. Іванова (С.-Петербург) («Сучасні підходи до реабілітації хворих на бактерійні менингіти») провела аналіз перебігу і наслідків бактерійних гнійних менингітів (БГМ) у 172 дітей віком від 1 міс. до 14 років (з них менингококової етіології – 32, пневмококової – 18 і гемофільної – 62). Було з'ясовано, що у наслідках БГМ визначальне значення мають такі фактори: етіологія та тяжкість хвороби, преморбідний статус, вік хворого. Відмічена перевага легких уражень ЦНС: гіпертензійно-гідроцефального (36 %) та церебрастенічного синдромів (42 %), властивих для менингококового менингіту. Формування вогнищевих неврологічних порушень частіше спостерігалось при пневмококових і гемофільних менингоенцефалітах й було зумовлено ускладненнями гострого періоду (субдуральний випіт – 12 %, вклинення – 31 %, інфаркт мозку – 9 %). Також встановлено, що при тяжкому й ускладненому перебігу БГМ в 1/3 випадків в анамнезі була внутрішньоутробна інфекція, у 72 % – перинатальна енцефалопатія, яка проявилася у 80 % випадків у вигляді гіпертензійно-гідроцефального синдрому, що свідчило про дефектність формування лікворостворюючих структур і ГЕБ, які, мабуть, сприяли легшому проникненню збудника у ЦНС. Синдром рухових порушень відзначали у ранньому віці 40 % хворих. Встановлено, що чим молодший за віком хворий, тим дифузніша та різноманітніша симптоматика уражень нервової системи – від поліморфної неврологічної симптоматики у вигляді тетрапарезів, декортикації, децеребрації, гідроцефалії, стійкого судомного синдрому, грубої затримки психічного розвитку у дітей до 1 року життя до порушень емоційно-вольової сфери і гіпоталамічних розладів, інтелектуальних порушень у пубертатному періоді.

Для покращення наслідків БГМ у дітей запропонована система відновлювальної терапії, яка заснована на послідовній, поетапній реабілітації пацієнтів з урахуванням періоду, тяжкості та ступеня неврологічних порушень, які включають ступін-

чатє призначення вазоактивних нейрометаболітів на всіх етапах реабілітації, що сприяло достеменному зниженню кількості залишкових явищ у період пізньої реконвалесценції.

С.Г. Крашенінников (Челябінськ) («Менингококовий сепсис у дітей») охарактеризував надзвичайно серйозну проблему цієї форми менингококової інфекції. Летальність при ній досить висока. Крізь блок ВРІТ щорічно проходило 40-60 дітей з ІТШ різної тяжкості внаслідок МІ. До 80-х років збілого століття смертність від ІТШ при МІ у регіоні наближалась майже до 100 %.

При виникненні ІТШ тактика ведення хворого (реанімаційний етап) наступна: оксигенотерапія будь-якого ступеня тяжкості; об'ємне навантаження (ІТШ II-III) 40-60 мл/кг болюса (є позитивний досвід застосування болюса у 80 мл/кг за першу годину, причому перевагу слід надавати колоїдам і крохмалю); ранній початок ІВЛ (ІТШ II-III) з використанням 100 % O₂, інотропна підтримка з призначенням доз дофаміну від 10 мг/кг/хв; гормони, антибіотики (хлорамфенікол до стабілізації гемодинаміки – як правило, перші 12-24 год); симптоматична терапія (інгібітори протеолізу, ліквідація ДВЗ-синдрому, включаючи трансфузію замороженої плазми, корекцію анемії при гематокриті менше 30 %); екстракорпоральна детоксикація (гемосорбція, гемодіаліз), ультрафільтрація при розвитку гострої ниркової недостатності та стабілізації центральної гемодинаміки).

Прогностично несприятливі фактори менингококцемії без менингіту – лейкопенія менше 4 Г/л, порушення центральної та периферичної гемодинаміки, що продовжують зберігатися більше 12 год. Також використовується шкала SIRS.

Дискусійні моменти доцільності призначення гормонів та антибіотиків на догоспітальному етапі, стартовий вибір антибіотиків (левоміцетин діє на менингокок бактерицидно, як пеніцилін і цефалоспорины III генерації), масивна гормональна терапія на реанімаційному етапі, екстракорпоральна детоксикація (гемосорбція не впливає на наслідки терапії).

О.С. Заводнова (Ставрополь) («Наслідки стафілококових менингоенцефалітів у дітей перших місяців життя») доповіла, що нагляд за такими хворими у динаміці виявив такі наслідки: летальний (переважно на 10-36-й дні життя) у 38,7 % (з 68); клінічне покращення – у 51,6 %; груба затримка психомоторного розвитку – у 3,2 %; формування неврологічного дефекту – геміпарез, пірамідна недостатність – у 6,5 %. У померлих була виявлена тяжка супутня патологія, аномалії розвитку тощо.

У хворих зі стафілококовим менингоенцефалітом, поєднаним з грамнегативною флорою (ГНФ), летальний вислід, переважно на 2-3-му тижні життя, було зареєстровано у 66,7 %, клінічне покращення у 33,3 %. Хворим з летальним вислідом була властива тяжка асфіксія під час пологів, аномалії розвитку, первинні ателектази легень. Смерть частіше наставала у групах хворих з менингоенцефалітом, викликаним *S. aureus* (у 9 із 11).

У хворих зі стафілококовим менингоенцефалітом на фоні генералізованої цитомегаловірусної інфекції клінічне покращення було у 84,6 %, летальні випадки – у 15,4 %.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Таким чином, при приєднанні вторинної бактерійної флори летальний вислід настає значно частіше і в більш ранні строки.

В.В. Карасьов, Л.Л. Алексеєва (С.-Петербург) («Роль білків і пептидів ліквору у патогенезі гнійних менінгітів») відзначили, що вирішальним у патогенезі бактерійних гнійних менінгітів є проникнення збудників крізь ГЕБ і розвиток запального процесу в оболонках і тканинах мозку. Внаслідок цього змінюється клітинний і біохімічний склад цереброспінальної рідини (ЦСР), що служить підставою для постановки діагнозу менінгіт. Особливе значення має дослідження білків і пептидів ліквору, які володіють багатогранними біологічними властивостями (захисними, регуляторними, трофічними, транспортними), що зумовлює їх активну участь у процесах пато- та саногенезу.

У динаміці захворювання (n=288) вже у гострому періоді при фракціонуванні ліквору методом гельфільтрації встановлене багаторазове збільшення (у 2-10 разів порівняно з умовно-нормальними показниками) вмісту білкового та пептидного пулів, найзначніше при пневмококовому та гемофільному менінгіті. У білковому спектрі ЦСР досліджуваним методом диск-електрофорезу у поліакриламідному гелі виявлена поява невластивих «нормальному» ліквору білків – β -ліпопротеїдів, гаптоглобінів типів 2-1 та 2-2, зростання вмісту α 2-макроглобулінів та інших високомолекулярних білків. У

пептидному спектрі ЦСР методом високоефективної рідинної хроматографії виявлені значні кількісні та якісні зміни в ділянці гідрофільних і гідрофобних компонентів. Дослідження динаміки показали поступове зниження загального вмісту білкового та пептидного пулів, зникнення нетипових для нормального ліквору білків і пептидів, однак остаточної нормалізації білково-пептидного складу ЦСР у період ранньої реконвалесценції у 2/3 обстежених хворих виявлено не було.

Клініко-біохімічні зіставлення виявили наявність тісних кореляційних взаємозв'язків між основними клінічними показниками (тривалість і яскравість загальномоозкової, менінгеальної та вогнищевої симптоматики), а також білково-пептидним складом ліквору. При зіставленні з етіологією бактерійного менінгіту максимальні зміни білків і пептидів ліквору виявлені при пневмококовому й гемофільному менінгіті, тоді як при менінгококовому вони були менш суттєвими. Розроблений алгоритм біохімічного дослідження складу СМР, який включає на першому етапі фракціонування ліквору методом гель-фільтрації, на другому – дослідження білкового спектру методом диск-електрофорезу, що дозволяє вже на ранньому етапі хвороби прогнозувати її перебіг і наслідки.

*Доктор мед. наук, проф. В.П. Малий
(м. Харків).*

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю на тему: **«Інфекційні хвороби на межі тисячоліть»**, яка відбудеться 22-23 вересня 2005 року в м. Чернівці • • .

Наукова програма буде присвячена обговоренню актуальних проблем розповсюджених інфекційних хвороб. Розглядатимуться інфекційна захворюваність в Україні та світі, сучасні діагностичні й терапевтичні технології, досвід застосування нових етіотропних і патогенетичних засобів. Відбудеться спеціалізована виставка інформаційних матеріалів, медикаментів, медичних пристроїв, що застосовуються чи пропонуються для впровадження в клініку інфекційних хвороб.

Адреса для надсилання заявок на участь:

Оргкомітет науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби на межі тисячоліть»,
Буковинський медичний університет, Театральна площа, 2; м. Чернівці, 58000

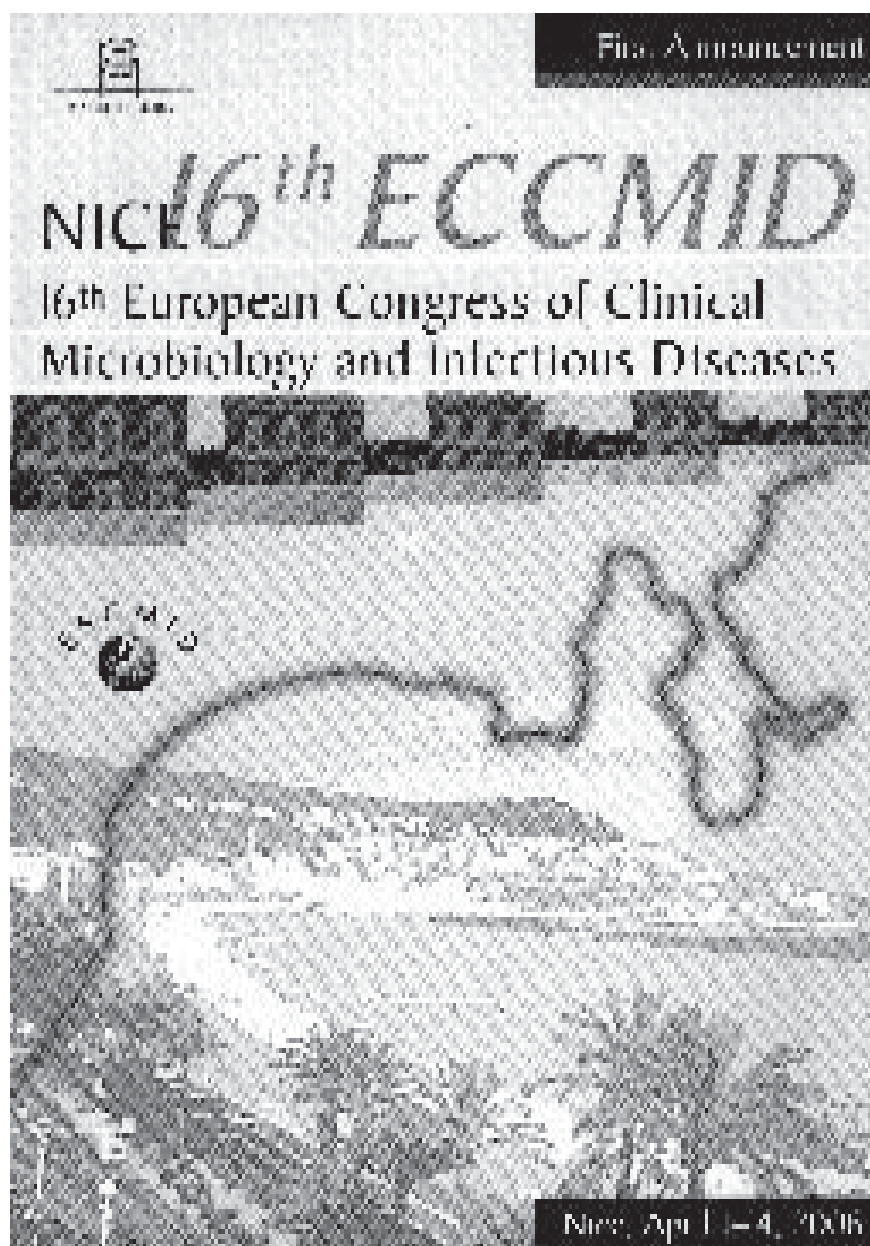
Контактні телефони в Тернополі:

(0352) 52-47-25 – проф. Михайло Антонович Андрейчин,
(0352) 25-19-66 – доц. Олег Любомирович Івахів;

у Чернівцях:

(0372) 53-89-96 – проф. Андрій Миколайович Сокол,
Факс: (0372) 55-37-54.
E-mail: bma@msa.cv.ua

Оргкомітет конференції.



Administrative Secretariat

16th ECCMID 2006
c/o AKM Congress Service
P.O. Box
CH-4005 Basel
Switzerland
Phone +41 61 686 77 11
Fax +41 61 686 77 88
E-mail info@akm.ch
www.escmid.org/eccmid2006

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

2'2005

SCIENTIFIC PRACTICAL
MEDICAL JOURNAL

ТЕРНОПІЛЬ

У видавництві “Укрмедкнига” вийшла з друку нова монографія!

У видавництві “Укрмедкнига” вийшла з друку нова монографія!

