

# 3'2005

- Харчова токсикоінфекція
- Дифтерія
- Інфекційний мононуклеоз
- CMV-інфекція
- ВІЛ-інфекція
- Гепатит С
- Гострі кишкові інфекції
- 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. Богадельников (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 (Росток, Німеччина),  
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](mailto:infecdis@ukr.net)

[infecdis@tdmu.edu.te.ua](mailto: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 № 2 від 27.09.2005 р.).

Підписано до друку 28.09.2005 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

- Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)  
Харчова токсикоінфекція – отруєння чи інфекція? 5

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Волянський Ю.Л., Калініченко С.В., Тарасов О.А., Руденко Л.М., Логвин В.В., Ткач Л.М., Перетятко О.Г. (Харків)  
Стан імунітету різних контингентів населення до керованих інфекцій 11
- Гладка О.А., Мотика О.І. (Львів)  
Толерантність до бензилпеніциліну *Corynebacterium diphtheriae* 15
- Малий В.П., Полукчи О.К., Волобуєва О.В. (Харків)  
Динаміка показників місцевих захисних факторів у хворих на дифтерію 19
- Маврутенков В.В. (Дніпропетровськ)  
Клініко-патогенетичне значення лізосомних цистеїнових катепсинів В і L при інфекційному мононуклеозі 22
- Шевченко Л.Ю., Покровська Т.В., Бельдій В.І., Алексанян Т.І. (Львів)  
Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дорослих 26
- Матейко Г.Б., Дикий Б.М., Прокоф'єва О.О. (Івано-Франківськ)  
Цитокіновий статус вагітних жінок з цитомегаловірусною інфекцією 30
- Терьошин В.О. (Луганськ)  
Вплив ербісолу та циклоферону на стан системи інтерферону у хворих з гострим тонзилітом вірусно-бактерійної етіології 33
- Грижак І.Г., Дикий Б.М., Пюрик В.Ф., Грижак Л.Р. (Івано-Франківськ)  
Особливості уражень печінки у ВІЛ-інфікованих осіб 36
- Рябоконт О.В., Андрейчин М.А., Колесник Ю.М. (Запоріжжя, Тернопіль)  
Показники нейроендокринного статусу в оцінці ефективності інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С 39
- Кузнєцов С.В., Басок О.С. (Харків)  
Ефективність застосування кіпферону в комплексній терапії дітей раннього віку, хворих на сальмонельоз 42
- Ольховська О.М., Столяров К.Є. (Харків)  
Кардіосумісна портальна гемодинаміка у дітей раннього віку, хворих на кишкові інфекції 46
- Бобровицька А.І., Кузнєцов С.В., Манжела Л.Я., Кучеренко Н.П., Копійченко Т.С. (Донецьк, Харків)  
Загальний реактивний потенціал організму дітей, хворих на шигельоз 49

## CONTENTS

### EDITORIAL

- Rebenok Zh.O. (Minsk, Bilorus)  
Alimentary Toxic Infection – Poisoning or Infection?

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Voliansky Yu.L., Kalinichenko S.V., Tarasov O.A., Rudenko L.M., Logvyn V.V., Tkach L.M., Peretiatko O.H. (Kharkiv)  
The Immunity State of Different Groups of Population to Controlled Infections
- Hladka O.A., Motyka O.I. (Lviv)  
*Corynebacterium diphtheriae* Tolerance to Benzylpenicillin
- Maly V.P., Polukchy O.K., Volobuyeva O.V. (Kharkiv)  
Dynamics of Parameters of Local Protective Factors at Diphtheria Patients
- Mavrutenkov V.V. (Dnipropetrovsk)  
Clinical-Pathogenetic Role of Lysosomal Cysteine Cathepsins B and L at Infective Mononucleosis
- Shevchenko L.Yu., Pokrovska T.V., Beldiy V.I., Aleksanian T.I. (Lviv)  
Features of Clinical Course of Infectious Mononucleosis in Adults
- Mateyko H.B., Dykyj B.M., Prokofyeva O.O. (Ivano-Frankivsk)  
Cytokine Status of Pregnant Women with Cytomegalovirus Infection
- Terioshyn V.O. (Luhansk)  
Influence of Erbisol and Cycloferon on Condition of Interferon System in Patients with Acute Tonsillitis of Virus-Bacterial Etiology
- Hryzhak I.H., Dykyj B.M., Pyuryk V.F., Hryzhak L.R. (Ivano-Frankivsk)  
The Peculiarities of Liver Damages in HIV-Infected Patients
- Ryabokon O.V., Andreychyn M.A., Kolesnyk Yu.M. (Zaporizhzhia, Ternopil)  
Parameters of Neuroendocrinologic Status in Estimation of Interferon-Therapy Efficiency at Patients with Chronic Hepatitis C
- Kuznetsov S.V., Basok O.S. (Kharkiv)  
Efficiency of Use of Kipferon in Complex Therapy of Early Aged Children with a Salmonellosis
- Olkhovska O.M., Stoliarov K.E. (Kharkiv)  
Cardiac Conformant Portal Hemodynamics at Early-Aged Children with Intestinal Infections
- Bobrovytska A.I., Kuznetsov S.V., Manzhela L.Ya., Kucherenko N.P., Kopychenko T.S. (Donetsk, Kharkiv)  
General Reactive Potential of Organism of Children with Shigellosis

## ЗМІСТ

- Чемич М.Д. (Суми)  
Епідеміологічні, клінічні та лабораторні особливості епідемічного шигельозу 52
- Валецький Ю.М. (Луцьк)  
Алгоритм корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень 57
- Юнявічюс І., Шурна А., Лайшконіс А. (Каунас, Литва)  
Використання індивідуальних засобів захисту на робочому місці онтологами Литви 60
- Пловецька І.А. (Полтава)  
Імунокоригуючий препарат амізон як засіб хіміопрофілактики вірусних захворювань у працівників виробництва медичного скла 65

## ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

- Андрейчин Ю.М., Андрейчина Л.Г., Ішук І.С., Шпікула Н.Г. (Тернопіль)  
Антибактерійна терапія при пневмоніях у дітей 68
- Лобзін Ю.В., Жданов К.В., Гусєв Д.О. (Санкт-Петербург, Росія)  
Сучасна протівірусна терапія хронічного гепатиту С 75
- Васильєв К.Г., Філіппова А.Б. (Одеса)  
Роль морської води в розповсюдженні кишкових інфекцій 83

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Васильєва Н.А. (Тернопіль)  
Деякі міркування з приводу лікування ботулізму у вагітних 87
- Авсюкевич О.Є. (Тернопіль)  
Особливості епідситуації з паразитарних хвороб у Тернопільській області 89

## ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

- Засновник школи дитячих інфекціоністів Донбасу І.О. Верещагін 90
- Бойчак М.П., Трихліб В.І. (Київ)  
До історії клініки інфекційних хвороб Головного військового клінічного госпіталю 92
- Скородумова Н.П., Бухтеєва Е.Р., Іванова С.С. (Донецьк)  
Донецькому медичному університету – 75 років, кафедрі дитячих інфекційних хвороб – тільки 47 98
- Пам'яті професора Володимира Івановича Савчака 100
- Яворський І.Г. (Львів)  
Земні сліди лікаря загубились ще 50 літ тому... 101
- Малий В.П., Лядова Т.І. (Харків)  
Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів» 103

## CONTENTS

- Chemych M.D. (Sumy)  
Clinical, Epidemiological and Laboratory Features of Epidemic Shigellosis
- Valetsy Yu.M. (Lutsk)  
Algorithm of Correction of Uneffective Medical Treatment of Patients with the First Diagnosed Tuberculosis
- Yuniavichius I., Shurna A., Layshkonis A. (Kaunas, Lithuania)  
Usage of Individual Means of Protection at Working Place by Lithuanian Odontologists
- Plovetska I.A. (Poltava)  
Immunocorrecting Preparation Amizon as a Means of Chemoprophylactics of Virus Diseases in Workers of Medical Glass Manufacture

## REVIEWS AND LECTURES

- Andreychyn Yu.M., Andreychyna L.H., Ishchuk I.S., Shpikula N.H. (Ternopil)  
Antibacterial Therapy at Pneumonias in Children
- Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., Husiev D.O. (Saint-Petersburgh, Russia)  
Modern Antivirus Therapy of Chronic Hepatitis C
- Vasylyev K.H., Filippova A.B. (Odesa)  
Role of Sea Water in Spreading of Intestinal Infections

## BRIEF REPORTS

- Vasylyeva N.A. (Ternopil)  
Some Opinions Concerning Treatment of Botulism in Pregnant Women
- Avsiukevych O.Ye. (Ternopil)  
Features of Epidemiologic Situation Concerning Parasitic Diseases in Ternopil Region

## JUBILEES AND EVENTS

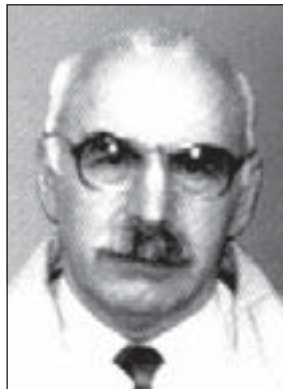
- The Founder of School of Donbas Children Infectionists I.O. Vereshchagin
- Boychak M.P., Trykhlil V.I. (Kyiv)  
To the History of Infectious Diseases Clinics of Main Military Clinical Hospital
- Skorodumova N.P., Bukhteyeva E.R., Ivanova S.S. (Donetsk)  
Donetsk Medical University is 75, the Department of Children Infectious Diseases is Only 47
- To the Memory of Professor Savchak Volodymyr Ivanovych
- Yavorsky I.H. (Lviv)  
The Earthly Tracks of the Doctor Were Lost 50 Years Ago...
- Maly V.P., Liadova T.I. (Kharkiv)  
Scientific and Practical Conference with International Participation: «Problems of Clinics, Diagnosis and Therapy of Hepatitis»

**Ж.О. Ребенко**

## ХАРЧОВАТОКСИКОІНФЕКЦІЯ–ОТРУЄННЯЧИНІНФЕКЦІЯ?

м. Мінськ (Білорусь)

Наведено сучасні оригінальні уявлення про етіологію, патогенез, клінічні прояви харчової токсикоінфекції (ХТІ), лікування хворих, профілактичні заходи. ХТІ розглядається як окреме нозологічно самостійне захворювання з унікальним патогенезом, тому не може бути ні харчовим отруєнням (ХО), ні кишковою інфекцією, ані будь-яким іншим захворюванням, крім ХТІ. На прикладі ХТІ продемонстрована непридатність для захворювань, пов'язаних з їжею, Міжнародної статистичної класифікації хвороб 10-го перегляду. Пропонується доповнити зазначену статистичну класифікацію класифікацією клінічною, щоб діагностика «захворювань, пов'язаних з їжею» відповідала сучасним науковим уявленням.



Харчова токсикоінфекція – результат бактерійного забруднення їжі. Стерилізація харчових продуктів могла б назавжди ліквідувати загрозу ХТІ, але їжа, позбавлена бактерій, ненатуральна і тому неякісна. Необхідність збереження бактерійного компоненту їжі становить реальну й постійну можливість захворювання.

Хоча епідемічні спалахи ХТІ доволі реальні, ця медична проблема не тільки соціальна, але й понятійна, тому що ХТІ – одна з тих хвороб, яку важко зрозуміти – з'ясувати. Але без ясного розуміння природи хвороби не можливі ні її належна діагностика, ні ефективне лікування, ні профілактика епідемічних спалахів.

Основна складність для розуміння патогенезу ХТІ полягає в тому, що ця хвороба є саме «харчовою токсикоінфекцією», а не «харчовим отруєнням» і не «діарейною інфекцією» в традиційному розумінні.

Бактерійна контамінація харчового продукту з наступним розмноженням у ньому збудника (збудників) до кількісної квоти не зараження, а захво-

рювання – основна умова епідемічного процесу при ХТІ. Джерело бактерійного обсіменіння харчового продукту при цьому настільки обширне, що практично визначенню не підлягає. У кращому випадку вдається встановити харчовий продукт, що спричинив захворювання.

Загальне число збудників ХТІ визначити просто неможливо. Усі бактерії, здатні спричинити діарею, спричиняють і ХТІ. До них належать:

- кишкові бактерії (сальмонели, шигели, ерсинії, ентеропатогенні ешерихії, протеус, провіденція та ін.);
- вібріони (холерні вібріони, що не аглютинуються (НАГ), парагемолітичний вібріон, плезіомонади); однак холерні вібріони – збудники холери – як збудники ХТІ не зареєстровані;
- бацили і клостридії (*B. cereus*, *B. subtilis*, *C. perfringens*, *C. welchii* та ін.);
- коки (стафіло-, стрепто-, ентерококи);
- асоціації збудників (сальмонела + протей; стафілокок + ешерихія + клебсієла та ін.).

Відтак основну масу збудників ХТІ складають умовно-патогенні бактерії. Але й патогенні бактерії, наприклад шигели, здатні спричинити ХТІ. Описані випадки класичної ХТІ, яка була викликана *S. typhi* [1].

Хвороботворна кількість збудників у контамінованому харчовому продукті досягається тоді, коли створюються умови для їх інтенсивного розмноження, тобто якщо харчовий продукт зберігається при температурі розмноження бактерій, що опинилися в ньому. На 1 г/мл продукту хвороботворне число мікробних тіл становить для сальмонел 1,35 млн-10,0 млрд, для ентеропатогенних ешерихій – 9-16 млрд, для бацил і клостридій – 1,25-2,50 млрд [2].

За образним висловом Л.В. Громашевського, «При харчовій токсикоінфекції інкубація збудника відбувається не в організмі хворого, а в харчовому продукті» [3].

Отже, для розвитку ХТІ одиничних порушень санітарно-гігієнічного режиму недостатньо. Необхідні:

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

1) проникнення збудника в харчовий продукт;  
2) порушення умов зберігання харчового продукту;

3) неадекватне подовження термінів його реалізації;

4) збудник повинен потрапити в харчовий продукт у необхідній кількості, щоб подолати конкуренцію природної мікрофлори продукту (наприклад, сметани), тобто склад харчової маси повинен відповідати видовим можливостям розмноження збудника.

Останнє із санітарно-гігієнічних відхилень виглядає несподівано: у споживача харчового продукту, в якому відбулася інкубація збудника, не виникає смакового відторгнення. Такий продукт, що містить мільйони і мільярди мікробних одиниць в 1 г/мл, справляє враження цілком придатного для вживання, тому що збудники ХТІ при розмноженні в харчовому продукті помітно не погіршують його органолептичні властивості. Через це хворі (постраждали), як правило, не вказують, що вживали харчовий продукт відверто сумнівної якості.

Після вживання харчового продукту, що містить хвороботворну біомасу збудників, через 3-12 год розпочинається хвороба, названа «харчовою токсикоінфекцією». Вона складається з двох компонентів:

1) інфекційно-токсичного пошкодження, спричиненого масованою бактерійно-токсичною агресією через їжу – гарячка з ознобом, інтоксикація загальноінфекційного типу, лейкоцитоз, погане самопочуття, болі в животі;

2) реакції відторгнення проковтнутої біомаси збудників у вигляді диспепсичного синдрому – блювота, діарея, часті та об'ємисті водянисті випорожнення, бурчання і болі в животі.

Хоча ХТІ завжди розпочинається гостро, перебігає бурхливо і обидва вказані компоненти зливаються в одну хворобу, клінічно їх розрізнити не становить труднощів, якщо знати про їх існування. У цьому і полягає подвійність природи ХТІ: реакція пошкодження + реакція відторгнення = одна хвороба. Якщо вказану закономірність з'ясувати, труднощі в розумінні патогенетичної суті ХТІ зникають [2].

Через те, що ХТІ має гострий і найгостріший початок, коротку інкубацію і яскравий диспепсичний синдром, тривалий час видавалося логічним пояснювати ХТІ як «бактерійне харчове отруєння».

Були проведені численні й дорогі досліді на добровольцях, платних волонтерах і навіть на засуджених до смерті арештантах. Результат вия-

вився однозначним: парентеральне введення тваринам бактерійних ендотоксинів спричиняло загибель тварин, але прийнятий *per os* в експерименті на людях цей же токсин не є шкідливим [4]. Проте ідея «бактерійних харчових отруєнь» видавалася такою привабливою, що вказані досліді були повторені з особливою ретельністю L. Emody et al. [5].

Результат виявився незмінним, тому автори повністю відкинули гіпотезу, що «ендотоксин, який звільняється в травному каналі з бактерій, що є в їжі, спричиняє ознаки хвороби». Так було остаточно встановлено, що ХТІ не є «бактерійним отруєнням» [5].

Проте й ординарного бактерійного зараження для розвитку ХТІ також недостатньо. ХТІ розвивається тільки в тому випадку, коли одночасно проковтнуто необхідну не для зараження, а для захворювання кількість збудника. Дотримання «кількісної квоти» проковтнутого збудника є «умовою, без якої не може бути» ХТІ [2]. Таким чином, ХТІ, не будучи бактерійним отруєнням, не є також і банальною діарейною бактерійною інфекцією.

**ХТІ – наслідок одночасної гастроінтестинальної масованої неспецифічної бактерійно-токсичної агресії.**

На організм хворого (постраждалого) одночасно впливає вся хвороботворна біомаса збудника і його проковтнутих токсинів. Через травний канал збудник проникає у кровоплин, створюючи бактеріємію та ендотоксинемію, що проявляється гарячкою з ознобом і загальноінфекційним синдромом, одночасно екзотоксини збудника адгезуються на гастроцитах та ентероцитах з розвитком диспепсичного синдрому. Так, у вигляді масованої бактерійно-токсичної агресії через їжу та реакції її відторгнення у вигляді диспепсичного синдрому, розвивається і перебігає хвороба.

Однією з особливостей ХТІ є її інкубаційний період. Він вимірюється традиційно – від часу вживання підозрюваного харчового продукту до перших ознак захворювання (хворі зазвичай називають останній зі спожитих перед захворюванням харчових продуктів, який не обов'язково пов'язаний з недугою). Практично в усіх випадках інкубація становить 3-12 год. Якщо терміни інкубації виходять за межі 3-12 год, діагноз ХТІ повинен викликати сумніви.

Загальновідомо, що інкубаційний період при гострих кишкових діарейних інфекціях вимірюється не у годинах, а в добах, оскільки при таких інфекційних захворюваннях збудник спочатку адгезує до

ліганд-рецепторів на поверхнях клітин-мішеней, потім колонізує вказані поверхні, розмножуючись до кількості хвороботворної біомаси. На вказаний процес приживляння й розмноження збудника в організмі зараженого потрібно декілька діб з індивідуальними коливаннями від 1 до 5 діб.

Інкубація при ХТІ підкреслено короткочасна й підкреслено одноманітна (стандартизована), тому що час, іменований при ХТІ інкубацією, насправді інкубаційним періодом не є. Інкубація при ХТІ, як було зазначено, реалізується не в організмі хворого, а в харчовому продукті [3].

Факт відсутності інкубаційного періоду при ХТІ як інфекційній хворобі дозволяє з'ясувати істотну деталь патогенезу: при ХТІ захворювання спричиняє збудник, який не приживляється в організмі хворого.

Першими ознаками ХТІ є відчуття ознобу, не сильного болю голови, ломоти у м'язах спини, кінцівок, «дискомфорту» в епігастрії та загального нездужання. Вказані ознаки слід називати передвісниками.

Вони тривають 1-2 год. У 1/3 хворих передвісники відсутні. Після стадії передвісників настає початковий період хвороби у вигляді гострого або найгострішого гастроентериту з гарячкою та ознобом. Можливий початок хвороби з ознобу, гарячки, ломоти у м'язах, на які «нашаровується» гострий або найгостріший гастроентерит (якщо передвісники відсутні, ХТІ розпочинається із симптомів початкового періоду хвороби). Блювота і діарея звичайно одночасні, але можлива поява діареї через декілька годин після блювоти і навпаки.

Біль у животі, спочатку тупий епігастральний, потім «зосереджується» переважно в навколупупкової ділянці. Може бути біль і в здухвинних ділянках. Характерним вважається сильний переймоподібний біль, але можливий тупий/несильний постійний біль. Відсутність болю не характерна, проте можлива.

Притаманним є озноб, від дуже сильного («мало зуби не повискакували») до легкої остуди. Тривалість ознобу – 1-2 год, рідко – більше 3 год. Озноб при ХТІ такий ж регулярний, як блювота і пронос, але він не завжди фіксується хворими, тому потребує уточнення при зборі анамнезу.

З розвитком гарячки, ознобу, болю в животі, блювоти і проносу самопочуття хворих різко погіршується – настає період розпалу хвороби. У цей період максимальними є основні (загальноінфекційний і диспепсичний) синдроми хвороби, але їх починають «відтісняти» наслідки хвороби – зне-

воднення і порушення циркуляції крові.

У лейкограмі в період розпалу хвороби – лейкоцитоз, паличкоядерний зсув, сповільнення ШОЕ до 3-4 мм/год. Майже з такою ж постійністю можливий нормоцитоз, приблизно у 10 % хворих буває лейкопенія, головним чином при сальмонельозній етіології ХТІ.

У період розпалу блювота припиняється або стає мізерною з відходженням тільки слизу і жовчі. Хворих турбує спрага, але вони остерігаються пити, щоб не провокувати блювання. Триває гарячка, але вже без ознобу, і водяниста «бризкаюча» діарея. При вставанні можливі запаморочення і непритомність (переважно в жінок), у 16 % хворих (частіше у чоловіків) з'являються болючі судоми м'язів гомілок, стегон, стоп тощо.

Стає характерним зовнішній вигляд хворих: блідість обличчя з легкою синюшністю, сухі губи, загострені риси обличчя, ледь запалі очі з темними кругами навколо них. Різко знижений діурез. Вказані симптоми притаманні для втрати рідини ( $7 \pm 1,5$ ) % (зневоднення II ступеня). Ознаки зневоднення у вигляді втрати пружності м'язів і шкіри, появи стійкої складки шкіри не мають значення в немолодих і старих осіб. Визначення ступеня зневоднення на основі його клінічних проявів може бути тільки приблизним. Але для регідратаційної терапії ХТІ клінічне визначення зневоднення цілком достатнє.

Пульс у період розпалу хвороби в межах  $100 \pm 20$  за 1 хв. Артеріальний тиск знижений у 1/3 хворих, у 65 % пацієнтів нормальний, у 12 % – дещо підвищений.

З припиненням блювоти і початком адекватного лікування настає період поліпшення. До 5-6-го дня хвороби (частіше раніше) ознаки недуги минають, настає період видужання [2].

За тяжкістю ХТІ поділяються на легкі випадки (блювота 1-2 рази, випорожнення до 5 разів за добу, підвищення температури тіла до  $38,0^{\circ}\text{C}$  протягом декількох годин, тривалість хвороби – 1-2 доби), середньої тяжкості й тяжкі. Останні перебігають з переважанням:

а) інтоксикації (гарячка  $39,0^{\circ}\text{C}$  і вище з ознобом, блювання переважає над діареєю, пронос близько 5-6 разів/добу, блідість з ціанотичним відтінком, тургор м'язів і шкіри трохи знижений, при зміні положення і вставанні – нудота, непритомність);

б) зневоднення (підвищення температури тіла в межах  $38,0^{\circ}\text{C}$ , озноб тільки на початку, блювота рясна 5-6 разів/добу, пронос профузний 10 і більше разів/добу, випорожнення рясні, водянисті,

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

спрага сильна, постійна, голос сиплий, слизові оболонки ротової порожнини сухі, шкіра холодна, блідо-синюшна зі зниженим тургором, очі запалі з темними кругами, часті судоми, діурез різко знижений, АТ в межах 90 і 60 мм рт. ст. й нижче). Варіант «а» буває приблизно в 35 % випадків, варіант «б» – близько 30 % тяжкохворих. У решти тяжко хворих чітко розрізнити переважання якогось із варіантів неможливо.

Випадки середньої тяжкості займають проміжне положення між легкими і тяжкими.

За перебігом випадки ХТІ поділяються на ускладнені й неускладнені.

Можливі такі ускладнення.

1. У 0,1-0,4 % хворих розвиваються ускладнення, пов'язані зі збудником, що спричинив зазначену недугу (гострий апендицит, холецистит, панкреатит і первинний гематогенний перитоніт).

2. У 0,1-0,2 % хворих розвиваються ускладнення, пов'язані з порушенням циркуляції у зв'язку зі зневодненням і підвищенням коагуляції крові (гостра ниркова недостатність аж до необхідності гемодіалізу, інфаркт міокарда, тромбоз судин головного мозку або брижових судин тощо).

3. Такий самий відсоток ускладнень з масованою бактерійною агресією і небезпечними порушеннями гомеостазу – показник адаптації людського організму до регулярної гастро-інтестинальної бактерійної агресії, сформований упродовж еволюції у вигляді ХТІ [2, 6-8].

Клінічна симптоматика ХТІ та її клінічна стабільність – кінцевий результат «обкатки» за мільйони років еволюції, тому, незважаючи на етіологічну різноманітність, ХТІ перебігає як одна хвороба.

Симптоматика ХТІ дуже одноманітна. Щоправда яскравість окремих симптомів хвороби може бути різною. Однак це не виходить за межі індивідуальних особливостей перебігу недуги. Отже, наявний чітко виражений клінічний синдром харчової токсикоінфекції. Тому діагноз «Харчова токсикоінфекція неуточної етіології» є клінічно обґрунтований і логічний.

Діагностика ХТІ здійснюється шляхом клінічного розпізнавання хвороби як синдрому ХТІ з наступним етіологічним уточненням на основі бактеріологічного обстеження (посіви блювотиння, промивних вод шлунка, фекалій, залишків підозрюваного продукту, якщо він зберігся, результативний також посів крові при гарячці з ознобом). Якщо результати бактеріологічного обстеження негативні, остаточний діагноз оформляється як «Харчова токсикоінфекція неуточної етіології».

Оформлення діагнозу ХТІ може виявитися складнішим, ніж діагностика (розпізнавання).

Як було зазначено раніше, уявлення про ХТІ як «бактерійне отруєння» (БО) залишалося популярним до тих пір, поки L. Emody et al. [5] остаточно не довели у спеціальних дослідках на добровольцях, що ХТІ не може бути БО, оскільки ХТІ і БО є різними хворобами.

Проте вказані відомості, мабуть, не стали надбанням авторів розділу «Захворювання, пов'язані з їжею» Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям. – Женева, 1995 (10-й перегляд), МСК-10 [9]. Вказані захворювання у МСК-10 позначені як «Харчові отруєння бактерійні» (A05.0-8), «Бактерійні харчові отруєння неуточнені» (A05.9), «Діарея і гастроентерит ймовірно інфекційного походження» (A09). Назва «Токсикоінфекція аліментарна», тобто «харчова токсикоінфекція», що фігурувала в МСК-9 (Женева, 1969) на с. 308 (статистичний шифр 005.9), в МСК-10 опущено [10]. Відсутні також поняття «Харчові отруєння», «Харчові інтоксикації», «Харчова токсикоінфекція» і розмежування (дефініції) між ними.

Діагностика «захворювань, пов'язаних з їжею», на основі представленого в МСК-10 «набору» найменувань неможлива, тому що:

1) неясно, як відрізнити «Харчові отруєння бактерійні» від «Діарейних інфекцій», спричинених тими ж збудниками;

2) не вказано, як має бути обґрунтований діагноз «Бактерійні харчові отруєння неуточнені» (якщо вони не уточнені, то хто знає, що вони бактерійні?);

3) діагноз «Діарея і гастроентерит ймовірно інфекційного походження» підійде до будь-якого (необов'язково інфекційного) діарейного захворювання, оскільки йдеться про припущення;

4) громіздкість і незрозумілість представлених у МСК-10 найменувань перешкоджає діагностиці всіх захворювань, пов'язаних з їжею, у зв'язку з чим цілком незрозуміла причина (мотив, ідея) їх складання.

Оскільки для професійної діагностики представлений у МСК-10 «набір» найменувань «захворювань, пов'язаних з їжею», як видно, не придатний, необхідне його доповнення науковою класифікацією тих же захворювань.

**Клінічна класифікація захворювань, пов'язаних з їжею**

**Харчова токсикоінфекція (ХТІ)** – гастроінтестинальна форма гострих кишкових інфекцій, спричинена хвороботворною біомасою проковтнутих бактерійних збудників, що перебігає як го-

стрий гастроентерит/гастроентероколіт з короткочасною гарячкою, ознобом, зневодненням і циркуляторними розладами.

Клінічна симптоматика і лікування ХТІ одноманітні й однотипні та не залежать від збудників, що спричинили захворювання.

**Харчові інтоксикації (ХІ)** – група захворювань, що спричинені бактерійними або грибовими екзотоксинами. Збудниками ХІ є екзотоксичні бактерії або гриби – продуценти специфічних екзотоксинів. Розмножуючись у харчовому продукті, вказані бактерії виробляють екзотоксини, що спричиняють ХІ, наприклад, ботулізм, афлотоксикоз та ін. Симптоматика і лікування ХІ різні у зв'язку з різницею між їх токсинами.

**Харчові отруєння (ХО)** – група неінфекційних захворювань, спричинених отруйними речовинами, що містяться в отруйних або умовно отруйних продуктах (отруйні гриби, сира квасоля та ін.) або потрапили в харчовий продукт у вигляді недозволених і ненормованих добавок. Симптоматика і лікування ХО різні у зв'язку з відмінністю проковтнутих токсинів [2].

Діагностика обговорюваних захворювань стає легкою і логічною, якщо використовувати наведену класифікацію.

Перелік діагностичних найменувань «хвороб, пов'язаних з їжею», представлений у МСК-10, слід розглядати як можливий посібник зі статистичного обліку, але не діагностики. МСК-10 з її обмеженим переліком облікових назв «захворювань, пов'язаних з їжею» не може забезпечити оптимальної діагностики всіх захворювань харчового походження. Тому немає офіційної заборони на науково обґрунтовану діагностику захворювань, що не входять до переліку МСК-10. Назви захворювань з представленої «Клінічної класифікації» можуть використовуватися без офіційних обмежень.

Проте можливі обмеження неофіційні у зв'язку з тим, що діагноз «Харчова токсикоінфекція» вказує на їжу як на об'єкт з негарантованою епідприналежністю.

Звідси прагнення окремих профілактичних відомств «знижити» захворюваність ХТІ бюрократичними засобами, хоча соціальні й природні закономірності, що формують епідпроцес при ХТІ, не можна ані відмінити, ані заховати.

Навпаки, адекватне сприйняття активної діагностики ХТІ загострює увагу профілактичних відомств й посилює професійний пресинг на об'єкти виробництва та продажу харчових продуктів, унаслідок чого якість їх продукції підвищується, а захворюваність на ХТІ, ХІ і ХО знижується.

Лікування ХТІ зумовлено її патогенезом.

Оскільки збудники ХТІ в організмі хворих не приживляються, тому антибіотики при ХТІ не ефективні і нині не застосовуються [11, 12].

Основою виживання при ХТІ є, як було показано, реакція відторгнення хвороботворної біомаси збудників у вигляді гастроінтестинального (диспепсичного) синдрому, тому ефективне лікування ХТІ повинно відтворювати природний комплекс відторгнення, отже, промивання шлунка – найбільш адекватна процедура лікування хворих на ХТІ. Оскільки при ХТІ причина хвороби перебуває в шлунку, його промивання – первинна і найефективніша з усіх відомих терапевтичних процедур. Звільнення шлунка в перші 12 год після вживання підозрюваного продукту приводить до абортного перебігу хвороби.

Для промивання використовується підігріта водопровідна або кип'ячена вода з температурою близько 37 °С. Додавати до промивної води питну соду або «марганцівку» не слід. Чим тяжчий стан хворого, тим більше показань для екстреного промивання шлунка. За наявності ознак циркуляторного колапсу, промивання шлунка розпочинають негайно. Для промивання потрібно близько 5 л води. Після адекватного промивання нудота і блювота припиняються й відразу приходить чітке поліпшення самопочуття.

Промивання можливе шляхом викликання штучної блювоти після випивання 1-1,5 л води («ресторанний» спосіб). Вказаний спосіб підходить у домашніх умовах при нетяжкому ступені хвороби. Хворі на ХТІ, яким була потрібна госпіталізація, потребують промивання шлунка за допомогою медичного зонда. Промивання вважається закінченим, якщо промивна вода, що виливається назад, залишається прозорою.

Другою за значущістю лікувальною дією при ХТІ є ліквідація зневоднення, якщо воно розвинулося.

При зневодненні I або II ступеня достатньо пероральної регідратації шляхом випивання сольових розчинів – ораліту (орасол, перораль, глюкосолан) і регідрону. Об'єм випивання біля 30 мл/кг протягом 2 год – при I ступені і біля 60-70 мл/кг протягом 4 год – при II ступені зневоднення. Пероральна регідратація розпочинається з випивання по півсклянки регідратаційної рідини кожні 2-3 хв під самоконтролем. При появі відчуття важкості в епігастрії або нудоти, інтервал між прийомом рідини подвоюється, щоб не спровокувати блювоту. У міру адаптації до розчину інтервал вживання рідини знову скорочують до

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

2 хв. При зневодненні I ступеня можна використовувати мінеральні води і фруктові соки в об'ємі 30 мл/кг.

Після виведення зі зневоднення споживання рідини визначається об'ємом втрат, що тривають (помірний пронос – 20 мл/кг/добу, сильний – 30 мл/кг/добу), і перспірацією. Показником достатності пероральної регідратації є припинення спраги й задовільне самопочуття, незважаючи на пронос, що триває.

При зневодненні III ступеня (що для ХТІ є рідкісним винятком) регідратація здійснюється у стаціонарі кристалоїдними розчинами – трисіль, квартасіль та ін. за методикою ліквідації зневоднення при холері.

Третьою за значущістю лікувальною процедурою при ХТІ є компенсація гомеостатичних відхилень. Сюди відносяться гостра ниркова недостатність і гіперкоагуляція крові з можливими тромбозами коронарних, мозкових, брижових та інших судин.

Перераховані ускладнення не є регулярними при ХТІ і вимагають терапевтичного втручання тільки в індивідуальних ситуаціях. Проте серйозність вказаних ускладнень примушує не випускати їх з уваги.

Протидіарейні засоби (реасек, смектил, ентеродез, лоперамід, індометацин та ін.) випробувані при ХТІ в повному об'ємі, але терапевтичний ефект їх не доведений.

Вживання антибіотиків при ХТІ можливе, якщо:

а) при шигельозній етіології гастроентероколіт переходить в дистальний коліт;

б) при сальмонельозній або шигельозній етіології виділення збудника триває після припинення діареї.

Адекватність лікувального комплексу патогенезу хвороби забезпечує не тільки його високу терапевтичну ефективність, але й можливість повної ліквідації летальності при ХТІ в процесі лікування [2].

Суттєвим фактором профілактики харчової токсикоінфекції є її активна діагностика. Епідеміологічна значущість активного розпізнавання хвороби полягає в тому, що таким шляхом підвищується рівень звітної захворюваності ХТІ в офіційних відомостях. Оскільки така захворюваність є показником санітарно-епідемічного неблагополуччя об'єктів харчового постачання і самих харчових продуктів, то профілактичні відомства різко посилюють професійний пресинг на вказані об'єкти і досягають зниження захворюваності. Таким чи-

ном, активна діагностика ХТІ сприяє посиленню цілеспрямованих заходів її профілактики.

Але, оскільки рівень захворюваності ХТІ може розглядатися як небажаний відомчий показник, то використовуються різні, у тому числі й нераціональні, способи зниження зазначеної захворюваності.

### Висновки

1. ХТІ є окремим нозологічно самостійним захворюванням з унікальним патогенезом, тому вона не може бути ні харчовим отруєнням, ні кишковою інфекцією, ні будь-яким іншим захворюванням, крім харчової токсикоінфекції.

2. Досі відомості про патогенез ХТІ не стали загальним надбанням. Фахівці зі статистики при складанні МСК-10, зайнявшись «захворюваннями, пов'язаними з їжею», мабуть, орієнтувалися на звичні для них, але застарілі уявлення, згідно з якими вказані захворювання все ще розглядаються як «бактерійні отруєння». Звідси вийшли набори найменувань, представлені в МСК-10, не придатні для діагностики. Отже, статистична класифікація повинна бути доповнена класифікацією клінічною, щоб діагностика «захворювань, пов'язаних з їжею» відповідала сучасним науковим уявленням.

3. Підміна науково обґрунтованої діагностики ХТІ штучно організованою діагностикою, наприклад гострого гастроентериту, не може сприяти зниженню захворюваності. Не відповідаючи дійсності мінімізація може сприяти зниженню статистично-звітної, але не істинної захворюваності ХТІ. Натомість стійке підвищення такої захворюваності привертає пильну увагу профілактичних відомств. Спричинений ними цілеспрямований вплив на харчові об'єкти приводить до оздоровлення їх продукції, через що закономірно знижується захворюваність як на саму ХТІ, так і на суміжні з нею недуги. Це є наглядним доказом тісної залежності епідеміології усіх діарейних інфекцій від санітарно-гігієнічного стану харчових продуктів.

### Література

1. Ветлугина К.Ф., Сиротская Ф.Л., Николаева Л.И. О гастроинтестинальной форме брюшного тифа // Клин. медицина. – 1969. – № 5. – С. 91-93.
2. Ребенок Ж.А. Пищевая токсикоинфекция. – Минск: Беларуская навука, 2004. – 271 с.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Громашевский Л.В., Вайндрах Г.М. Частная эпидемиология. – М.: Медгиз, 1947. – 192 с.
4. Будагян Ф.Е. Пищевые токсикозы, токсикоинфекции и их профилактика. – М.: Медгиз, 1972. – 521 с.
5. Emody L., Ralovich P., Barna K. et al. Физиологическое действие введения эндотоксина людям через рот // Журн. гигиены. – 1974. – Т. 18, № 4. – С. 455-460.
6. Осповат Б.Л., Копылов А.И. Острые хирургические заболевания брюшной полости под маской пищевой токсикоинфекции. – М.: Медицина, 1971. – 195 с.
7. Соринсон С.Н. Кишечные инфекции. – Горький, 1979. – 157 с.
8. Тихоновец Л.П. О диагностических ошибках при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и пищевых токсикоинфекциях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1975. – 25 с.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр. – Женева, 1995. – Т. 1, Ч. 1. – С. 104-108.
10. Статистическая классификация болезней, травм и причин смерти. 9 пересмотр. – М., 1969. – 320 с.
11. Ребенко Ж.А. Опыт лечения пищевых токсикоинфекций без применения антибиотиков и других антимикробных средств // Врачеб. дело. – 1972. – № 10. – С. 163-165.

12. Туманов Ф.А. Антибактериальная терапия больных дизентерией, сальмонеллёзом, эшерихиозом и пищевыми токсикоинфекциями неустановленной этиологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1985. – 26 с.

### ALIMENTARY TOXIC INFECTION – RISKING OR INFECTION?

Zh.O. Rebenok

*SUMMARY. Contemporary original notions about etiology, pathogenesis, clinical manifestations of alimentary toxic infection (ATI), treatment of patients, preventive measures have been adduced. ATI is considered as specific nosologically, independent disease with unique pathogenesis and because of that it can't be neither alimentary poisoning nor intestinal infection or any other disease, besides ATI. On the example of ATI the uselessness for clinics of International statistical classification of diseases of the 10<sup>th</sup> reconsideration has been shown. It is offered to supplement the mentioned statistical classification with clinical classification to diagnose «the diseases related to food» with the purpose to correspond the modern scientific notions.*

© Колектив авторів, 2005  
УДК 57.083.33:616.921.8/.931-057

**Ю.Л. Волянський, С.В. Калініченко, О.А. Тарасов, Л.М. Руденко, В.В. Логвин,  
Л.М. Ткач, О.Г. Перетятко**

## СТАНІМУНІТЕТУРІЗНИХКОНТИНГЕНТІВНАСЕЛЕННЯДО КЕРОВАНИХІНФЕКЦІЙ

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

*Рівень охоплення населення профілактичними щепленнями служить посереднім показником захищеності населення від керованих інфекцій. Об'єктивно оцінити стан протиінфекційного імунітету в популяції можна тільки за результатами серологічних досліджень. На прикладі промислового району м. Харкова вибірково досліджено в різних контингентів населення рівні напруженості імунітету до інфекційних захворювань, керованих засобами імунопрофілактики.*

*Отримані дані показують, що імунологічні дослідження дозволяють в динаміці оцінювати надій-*

*ність протиінфекційного захисту в популяції та оперативно підвищувати ефективність профілактичних і протиепідемічних заходів.*

Інфекційні хвороби займають одне з провідних місць у патології людини, що зумовлено їх широким розповсюдженням, поліорганністю уражень і наслідками, до яких вони призводять.

Незважаючи на зниження захворюваності на дифтерію, правець, кір і кашлюк, завдяки масовій імунізації населення, боротьба з ними і сьогодні вельми актуальна для України. Активна специфіч-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на імунізація проти цих хвороб є єдиним ефективним методом їх профілактики. Однією з важливих передумов надійності вакцинації слід вважати чітку організацію її імунологічного контролю. Необхідність вказаного зумовлена все ж таки повільними темпами зниження захворюваності на керовані інфекції, виникненням захворювань щеплених дітей і спорадичними випадками летальних наслідків від дифтерії та правця [1-4]. Серологічний контроль за станом імунітету є також одним з основних критеріїв епідеміологічного нагляду за інфекціями. За рівнем імунітету серед різних контингентів населення можна прогнозувати розвиток епідемічного процесу, визначити якість та ефективність щеплень, означити групи ризику щодо тієї чи іншої інфекції. Імунологічні дослідження дозволяють у динаміці оцінювати надійність протиінфекційного захисту в популяції та оперативно підвищувати ефективність профілактичних і протиепідемічних заходів [3].

Метою роботи було вивчення рівня імунітету проти кору, дифтерії, правця і кашлюка серед різних контингентів населення.

### Матеріали і методи

Обстежено 479 пацієнтів, умовно розділених на три групи: I – вагітні жінки (20-30 років), II – діти дошкільного віку (2-6 років), III – діти шкільного віку (7-14 років).

Напруженість імунітету оцінювали за титрами відповідних антитіл у реакціях пасивної гемаглютинації (РПГА) та пасивної аглютинації (РПА) з використанням комерційних еритроцитарних діагностиків АТВТ «Біомед» ім. І.І. Меч-

никова (Росія, Санкт-Петербург). Рівень специфічних антитіл визначали за ступенем аглютинації еритроцитів. За титр досліджуваної і контрольної сироваток приймали останнє розведення, яке давало аглютинацію еритроцитів на два хрести (++) . За захисний титр в досліджуваному матеріалі приймали аглютинацію в розведенні не менше ніж 1:10 для кору; 1:40 – для дифтерії; 1:20 – для правця; 1:80 – для кашлюка.

### Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження колективного імунітету до дифтерії і правця в населення України проводяться більше 20 років. Щорічно досліджується 16-45 тис. сироваток. Остаточний аналіз отриманих результатів здійснюють вчені Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. Встановлено, що протягом останніх 5 років (2000-2004 рр.) частка захищених від дифтерії коливалась від 79,0 до 84,5 % в окремі роки. Кількість серонегативних становила 3,3-6,9 % [1]. Дуже цікаво зіставити середні дані по Україні з аналогічними в окремих регіонах. Серед обстежених контингентів частка дітей дошкільного віку становила 33,6 %, дітей шкільного віку – 53,0 %, вагітних – 13,4 % .

Нульові титри антитіл до дифтерії відмічено у дітей 2-4, 5-6 і 7-8 років (5,2, 1,0 і 3,1 % відповідно, табл. 1).

Титри антитіл нижче захисних відмічено в усіх групах, за винятком дітей 11-12 років. Серед вагітних це склало 9,4 %, дітей дошкільного віку – 13,0 %, дітей шкільного віку – 3,1 %. Вказане свідчить про недостатню профілактичну захищеність цих прошарків населення. Захисні титри антитіл до дифтерії виявили у 7,8 % вагітних, у 21,1 % дітей до-

Таблиця 1

Титри антитіл до дифтерії і правця

| Група і вік           |             | Кількість обстежених осіб | Титри     |         |                 |         |           |         |           |         |           |         |           |         |
|-----------------------|-------------|---------------------------|-----------|---------|-----------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                       |             |                           | нульові   |         | нижче захисного |         | захисні   |         | низькі    |         | середні   |         | високі    |         |
|                       |             |                           |           |         |                 |         |           |         |           |         |           |         |           |         |
|                       |             |                           | диф-терія | правець | диф-терія       | правець | диф-терія | правець | диф-терія | правець | диф-терія | правець | диф-терія | правець |
| Вагітні (20-30 років) |             | 64                        | -         | -       | 6               | -       | 5         | 12      | 34        | 11      | 15        | 19      | 4         | 22      |
| Діти дошкільного віку | 2-4 роки    | 57                        | 3         | -       | 4               | -       | 13        | 1       | 23        | 4       | 7         | 25      | 7         | 27      |
|                       | 5-6 років   | 104                       | 1         | -       | 17              | -       | 21        | 16      | 28        | 15      | 25        | 33      | 12        | 40      |
| Діти шкільного віку   | 7-8 років   | 32                        | 1         | -       | 1               | -       | 3         | 1       | 10        | 4       | 7         | 10      | 10        | 17      |
|                       | 9-10 років  | 59                        | -         | -       | 6               | 1       | 8         | 14      | 28        | 7       | 12        | 14      | 5         | 23      |
|                       | 11-12 років | 84                        | -         | -       | -               | -       | 8         | 7       | 23        | 12      | 27        | 34      | 26        | 31      |
|                       | 13-14 років | 79                        | -         | -       | 1               | -       | 3         | 9       | 29        | 8       | 22        | 23      | 24        | 39      |
| Усього                |             | 479                       | 5         | -       | 35              | 1       | 61        | 60      | 175       | 61      | 115       | 158     | 88        | 199     |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шкільного віку та у 8,7 % дітей шкільного віку. Більшість населення мала низькі, середні та високі титри антитіл до дифтерії. Серед вагітних це склало 53,1, 23,4 і 6,2 %, відповідно. У дітей віком 2-4 та 5-6 років досліджені показники були 40,3, 12,3, 12,3 % та 26,0, 24,0, 11,5 % відповідно. Серед школярів частка низьких, середніх і високих титрів антитіл розподілена таким чином: 7-8 років – 31,2, 21,9 і 31,2 % відповідно; 9-10 років – 47,4, 20,3 і 8,5 %; 11-12 років – 27,4, 32,1 і 30,9 % відповідно; 13-14 років – 36,7, 27,8 і 30,4 %. Таким чином, високі титри антитіл до дифтерії мали 6,2 % вагітних, 11,8 % дошкільнят і 25,6 % школярів.

Вивчення рівня колективного імунітету серед населення України щодо правця за період з 1986 р. показало, що кількість серонегативних показників коливалася в досить широких межах – від 10,8 % в 1986 р. до 1,0 % у 2002 р. Останні 5 років захисний рівень імунітету до правця встановили у 97,5-97,9 % населення [1, 3].

Вивчення рівня імунітету до правця (табл. 1) показало, що захисний і вищий захисного рівень антитіл мало практично все обстежене населення (98,2 %). У більшості обстежених контингентів виявлено середні та високі титри антитіл до правця. Титри антитіл нижчі захисних встановили лише в одному випадку – у групі дітей 9-10 років, ще становить 0,2 % від загальної кількості обстежених.

За даними статистики ВООЗ (1999), щорічно тільки від кору гине більше людей, ніж при автомобільних аваріях [5]. Розроблена ще в СРСР А.А. Смородінцевим жива атенуйована вакцина з вакцинного штаму Л-16 протягом 36 років застосовується в Україні і сьогодні показує свою високу ефективність.

Масова вакцинація привела до значного зменшення захворюваності на кір і позитивних змін у віковій структурі захворюлих. У різні роки частка кору в загальній структурі інфекційних захворювань суттєво змінювалась відповідно до закономірностей епідемічного процесу, та все ж таки протягом останніх 14 років ця інфекція регулярно реєструється в нашій країні [6-8]. Причини вказаного криються як у помилках при вакцинації, так і в накопиченні числа осіб, які стають сприятливими до кору унаслідок згасання післявакцинного імунітету. Складається враження, що епідемічний процес при кору придбав нові закономірності зі збільшенням міжепідемічних інтервалів, різким зростанням захворюваності у нехарактерні періоди року (березень-липень), значним підвищенням з року в рік числа дорослих захворюлих на цю інфекцію.

Вивчення рівня протикорового імунітету у 479 осіб Орджонікідзевського району м. Харкова показало, що 23,4 % вагітних, 11,8 % дітей дошкільного віку і 26,4 % – шкільного віку мали нульові титри антитіл (табл. 2). Захисний титр антитіл до кору мали 43,7 % вагітних, 34,8 % дітей дошкільного віку, 31,1 % дітей шкільного віку. Більшість обстеженого контингенту мала захисні та низькі титри антитіл. Середні й високі титри було тільки у 32,8 % вагітних, 10,5 % дошкільнят та у 4,7 % школярів. Вказане свідчить про недостатній рівень імунітету проти кору у вагітних і дуже низький у дітей різного віку.

За даними літератури [9], рівень напруженості імунітету до кору в новонароджених нижчий у 2-3 рази, ніж у породіль. Також всі діти від неімунних матерів більш чутливі до вірусу кору, ніж діти, на-

Таблиця 2

Титри антитіл до кору і кашлюка

| Група і вік           |             | Кількість обстежених осіб | Титри   |         |                 |         |         |         |        |         |         |         |        |         |
|-----------------------|-------------|---------------------------|---------|---------|-----------------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|
|                       |             |                           | нульові |         | нижче захисного |         | захисні |         | низькі |         | середні |         | високі |         |
|                       |             |                           |         |         |                 |         |         |         |        |         |         |         |        |         |
|                       |             |                           | кір     | каш-люк | кір             | каш-люк | кір     | каш-люк | кір    | каш-люк | кір     | каш-люк | кір    | каш-люк |
| Вагітні               |             | 64                        | 15      | -       | -               | 41      | 28      | 12      | 20     | 1       | 1       | 1       | -      | 1       |
| Діти дошкільного віку | 2-4 роки    | 57                        | -       | -       | -               | 31      | 19      | 3       | 25     | 2       | 4       | 4       | 2      | 1       |
|                       | 5-6 років   | 104                       | -       | -       | -               | 61      | 37      | 11      | 44     | 4       | 10      | 3       | 1      | -       |
| Діти шкільного віку   | 7-8 років   | 32                        | -       | -       | -               | 18      | 7       | 5       | 14     | 1       | -       | 7       | -      | -       |
|                       | 9-10 років  | 59                        | -       | -       | -               | 30      | 11      | 13      | 23     | 5       | 3       | 4       | -      | 1       |
|                       | 11-12 років | 84                        | -       | -       | -               | 33      | 36      | 12      | 28     | 12      | 4       | 12      | 1      | 3       |
|                       | 13-14 років | 79                        | -       | -       | -               | 44      | 25      | 12      | 31     | 5       | 4       | 10      | -      | 3       |
| Усього                |             | 479                       | 101     | -       | -               | 258     | 163     | 68      | 185    | 30      | 26      | 41      | 4      | 9       |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роджені від матерів з достатнім імунітетом. Тому вивчення протикорового імунітету у вагітних має велике значення при визначенні груп епідемічного ризику стосовно цієї інфекції. Проведені дослідження вказують також на те, що відбувається зрушення захворюваності з дитячих вікових груп на доросле населення.

Рівень охоплення населення профілактичними щепленнями служить посереднім показником захищеності населення від кашлюка. Об'єктивно оцінити стан протикашлюкового імунітету в популяції можна тільки за результатами серологічних досліджень. Оцінка протикашлюкового імунітету в населення Орджонікідзевського району показала, що захисні й вищі від захисних титри антитіл мали тільки 23,4 % вагітних, 17,4 % дошкільнят і 38,6 % дітей шкільного віку (табл. 2).

Частка нульових титрів і титрів, нижчих від захисних, серед вагітних становила 76,6 %, серед дітей дошкільного віку – 82,6 і 58,7 % – серед школярів. Вказане може бути пов'язано з недостатньо чітким моніторингом за становищем протикашлюкового імунітету населення та недосконалістю методу для визначення напруженості імунітету до кашлюка. Вивчення анамнезу щеплень осіб, які захворіли на кашлюк, показало, що відсоток щеплених серед них становив біля 40 %. Значна кількість серед нещеплених осіб – діти, які мають медичні протипоказання (33 %), або діти, батьки яких відмовились від щеплень (4-12 %).

Таким чином, імунологічний моніторинг за станом колективного імунітету до керованих інфекцій дозволяє отримати об'єктивні та досить інформативні дані для цілеспрямованого посилення епідеміологічного нагляду за керованими інфекціями та підвищення ефективності їх специфічної імунопрофілактики.

### Висновки

1. На прикладі промислового району м. Харкова вибірково у різних контингентів населення досліджено рівні напруженості специфічного імунітету до інфекційних захворювань, керованих заходами імунопрофілактики.

2. Визначено досить високий прошарок (98,2 %) осіб з повноцінним протиправцевим імунітетом.

3. Високий захисний титр антитіл до дифтерії мають лише 6,2 % вагітних, 11,8 % дошкільнят і 25,6 % школярів; до кашлюка – лише 23,4 % вагітних, 17,4 % дошкільнят і 38,6 % школярів. 23,4 % вагітних, 11,8 % дітей дошкільного віку та 26,4 % школярів не захищені від кору.

### Література

1. Сельнікова О.П., Чудна Л.М., Мойсеева Г.В., Маричев І.Л. Рівень імунітету до дифтерії та правця серед щеплених дітей у Миколаївській області // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 62-65.
2. Онищенко Г.Г. Заболеваемость инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики, и задачи по их снижению и ликвидации // Журн. микробиологии. – 2003. – № 2. – С. 16-28.
3. Чудная Л.М., Красюк Л.С., Оксик В.Г. и др. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Украине // Дитячі інфекції. – 2002. – № 29. – С. 63-66.
4. Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть // Сучасні інфекції. – 1999. – № 2. – С. 18-23.
5. Таточенко В.К. Цели Всемирной Организации Здравоохранения по вакцинопрофилактике кори и краснухи // Микробиология. – 2000. – № 3. – С. 51-54.
6. Крамарев С.О. Кір: сучасні уявлення // Сучасні інфекції. – 2003. – № 1. – С. 109-115.
7. Федоренко С.М., Зінчук О.М., Тітов В.М. та ін. «Дитячі» інфекції у дорослих // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 227-229.
8. Іщук І.С., Івахів О.Л., Борак В.П. та ін. Ускладнення при кору в дорослих // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 91-92.
9. Колесникова И.П., Клещар Л.А., Шарапова Т.Д. и др. Результаты исследования противокорревого иммунитета у родильниц и их новорожденных детей // Сб. матер. 7-ой итоговой региональной науч.-практ. конф., посвященной 200-летию Харьковской высшей мед. школы. – 2004. – Ч. 2. – С.28-31.

### THE IMMUNITY STATE OF DIFFERENT GROUPS OF POPULATION IN THE INDUSTRIAL DISTRICT OF KHARKIV

Yu.L. Voliansky, S.V. Kalinichenko, O.A. Tarasov, L.M. Rudenko, V.V. Logvyn, L.M. Tkach, O.H. Peretiatchko

**SUMMARY.** The level of population's scope by prophylactic vaccination serves as indirect index of population's protection from infections, controlled by immunoprophylactic means. The results of serological tests permit to evaluate objectively the state of antiinfectious immunity in population. The level of specific immunity of different groups of the population of the industrial district of Kharkiv was examined. The obtained data demonstrate, that immunological examinations permit to evaluate in dynamics the safety of antiinfectious defence in the population and to increase operatively the efficiency of prophylactic and antiepidemic measures.

© Гладка О.А., Мотика О.І., 2005  
УДК 576.852.23+579.871.1:615.334:615.015.8

О.А. Гладка, О.І. Мотика

## ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІНУ *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE*

Львівський НДІ епідеміології та гігієни

Досліджено чутливість до бензилпеніциліну 47 штамів *C. diphtheriae*, виділених у Львівській області у 1986-2004 рр., за допомогою методу розведень у живильному бульйоні з визначенням мінімальної пригнічуючої та мінімальної бактерицидної концентрацій (МПК і МБК) і методу паперових дисків. Всі штами були чутливі до пеніциліну за результатами традиційних для практики методів: зони затримки росту становили 20-30 мм, МПК – 0,035-0,5 мкг/мл. МБК пеніциліну перебувала в межах 0,07-16,0 мкг/мл. У 20 – (42,6±7,3) % – штамів співвідношення МБК/МПК складало  $\geq 32$ , що дозволило вважати їх толерантними до пеніциліну. Достовірної різниці в кількості пеніцилін-толерантних культур серед штамів різних біоварів і серед токсигенних й нетоксигенних штамів не виявлено. Близько половини – (46,8±7,3) % – штамів *C. diphtheriae* характеризувались високими МБК пеніциліну ( $\geq 4$  мкг/мл). Отримані в ході роботи результати свідчать про необхідність зваженого ставлення до пеніциліну як препарату вибору при дифтерійній інфекції.

Впродовж десятиліть використанню антибіотиків при дифтерії не приділялось належної уваги, оскільки основним засобом лікування була антитоксична протидифтерійна сироватка. Показаннями до застосування антибіотиків вважались лише тяжкі форми хвороби, ускладнені вторинною бактерійною інфекцією [1], навіть була поставлена під сумнів сама доцільність їх використання в схемі лікування дифтерії [2]. При носійстві *C. diphtheriae* антибіотикотерапія рекомендувалась тільки після повторного висіву токсигенної форми збудника, а при нетоксигенному носійстві – лише у випадку супутніх захворювань [1].

Нині ставлення до ролі антибіотиків у лікуванні дифтерійної інфекції суттєво змінилось. Показана висока ефективність цих препаратів при лікуванні хворих, необхідність застосування антибіотиків при всіх клінічних формах дифтерії чітко визна-

чена і більше не викликає сумніву [3-6]. З 1995 р. такі антибіотики, як еритроміцин та бензатинпеніцилін, рекомендовано ВООЗ для застосування з превентивною метою щодо контактних осіб в осередках дифтерії в якості препаратів вибору [7]. При цьому підкреслювалось, що пеніциліну слід віддавати перевагу, оскільки введення цього препарату можна обмежити одноразовою ін'єкцією, а також через його високу активність до *C. diphtheriae in vitro*.

Однак широке використання антибіотиків у медичній практиці має зворотний бік – появу та розповсюдження антибіотикорезистентності. На даний час стійкі до пеніциліну штами поширились у популяціях багатьох видів патогенних бактерій – стафілококів, стрептококів, гонококів, окремих видів недифтерійних коринебактерій. Багаторічні дослідження антибіотикочутливості *C. diphtheriae*, проведені у різних регіонах світу, демонстрували відсутність резистентних до пеніциліну штамів. Водночас повідомлено про значний відсоток випадків неуспішного застосування цього антибіотика при носійстві збудника дифтерії (за даними різних авторів – до 16,0-31,3 % [8, 9]) та неефективного лікування хворих [5, 10].

Однією з причин невідповідності між активністю пеніциліну до коринебактерій дифтерії *in vivo* та *in vitro* може бути наявність у популяції толерантних до цього антибіотика штамів, відносно яких пеніцилін не має бактерицидного ефекту. Толерантні штами характеризуються великою різницею у величинах МПК і МБК. Звичайно вважається, що бактерії толерантні до  $\beta$ -лактамних антибіотиків, якщо співвідношення МБК/МПК становить  $>32$  [11-16]. При цьому толерантні штами переважно залишаються чутливими до пеніциліну при тестуванні за допомогою методів, які традиційно використовуються на практиці для визначення антибіотикочутливості, а саме, при вивченні антибіотикограм методом паперових дисків і методом розведень у бульйоні чи агарі з визначенням МПК.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Феномен толерантності до пеніцилінів вивчається протягом приблизно 30 років у різних груп патогенних бактерій, в основному грампозитивних коків (стафілококів, стрептококів) [11, 13, 14]. Стосовно коринебактерій ця проблема практично не висвітлена. Лише в останні роки в літературі з'явилися повідомлення про виявлення значної кількості (понад 60 %) толерантних до пеніциліну штамів серед нетоксигенних *C. diphtheriae*, виділених в Італії та Великобританії в 1994-2001 рр. [12, 16].

Метою роботи було визначення толерантності до пеніциліну *C. diphtheriae*, виділених у Львівській області на різних етапах епідемічного процесу дифтерії.

### Матеріали і методи

Досліджено чутливість до пеніциліну 47 токсигенних і нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* (з них 20 біовару *gravis*, 26 біовару *mitis*, 1 біовару *belfanti*), виділених у Львівській області в 1986-2004 рр.

Перед постановкою дослідів *C. diphtheriae* культивували на живильному агарі з 5 % крові (КА) протягом 18 год. Оптичну густину бактерійних суспензій вимірювали на ФЕК-М (зелений світлофільтр, кювета 3 мм) і за стандартом мутності на 5 од.

МПК бензилпеніциліну визначали методом серійних дворазових макророзведень [17] у живильному бульйоні (ПБ) з 20 % сироватки великої рогатої худоби. Пробірки засівали суспензією коринебактерій з розрахунку  $10^6$  клітин/мл середовища та інкубували при 37 °C у статичних умовах. МПК визначали після 48 год інкубації. Для визначення МБК матеріал висівали на щільне середовище (КА) по 0,05 мл зразка з кожної пробірки, в яких через 24 год не було видимого росту коринебактерій, з подальшим підрахунком колоній через 48-72 год. За МБК вважали найнижчу концентрацію, яка викликала загибель не менше 99,9 % бактерій. Толерантними до пеніциліну вважали культури, в яких співвідношення МБК/МПК було  $\geq 32$  [12, 16].

Паралельно з методом розведень для визначення чутливості *C. diphtheriae* до пеніциліну застосовували метод дифузії в агарі на середовищі АГВ з використанням стандартних паперових дисків згідно із загальноприйнятою методикою [18].

### Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження чутливості *C. diphtheriae* до бензилпеніциліну за допомогою методу паперових дисків показало, що зони затримки росту перебували в межах 20-30 мм. У більшості штамів (72,3 %) зони затримки росту становили 20-25 мм. Межі значень МПК пеніциліну дорівнювали 0,035-

0,5 мкг/мл. Обчислено МПК пеніциліну для 50 та 90 % досліджених штамів; МПК<sub>50</sub> дорівнювала 0,13, МПК<sub>90</sub> – 0,25 мкг/мл. Таким чином, всі досліджені штами *C. diphtheriae* були чутливими до пеніциліну за результатами традиційних для практики методів згідно з чинними в Україні критеріями оцінки.

При дослідженні бактерицидної активності пеніциліну щодо *C. diphtheriae* (за допомогою дозованого висіву на кров'яний агар) встановлено, що МБК коливались у досить широких межах – від 0,07 до 16 мкг/мл; МБК<sub>50</sub> складала 2,0 мкг/мл, МБК<sub>90</sub> – 4,0 мкг/мл. Виявлено, що у 20 штамів (42,6 $\pm$ 7,3 %) співвідношення МБК/МПК було  $>32$ , що дозволило вважати ці штами толерантними до пеніциліну.

При порівнянні основних показників чутливості до пеніциліну (зон затримки росту та МПК) толерантних і чутливих коринебактерій на перший погляд складалось враження, що ці показники нижчі у толерантних штамів. Зони затримки росту  $>28$  мм реєстрували у толерантних культур частіше, ніж у чутливих (15,0 та 3,7 % штамів відповідно). Штамів з МПК  $<0,13$  мкг/мл також було більше серед толерантних, ніж серед чутливих – 65,0 та 51,9 % відповідно. Однак така різниця виявилась статистично недостовірною. Таким чином, при визначенні чутливості *C. diphtheriae* до пеніциліну лише за традиційними для практики методами, без вимірювання МБК (яке звичайно не проводиться через досить складну техніку постановки тесту), виявлення толерантності неможливе.

Досліджено поширеність толерантних до пеніциліну культур серед *C. diphtheriae* різних біоварів, а також серед токсигенних і нетоксигенних штамів (табл. 1). Відсоток толерантних культур був дещо вищим серед токсигенних штамів, ніж серед нетоксигенних; толерантні штами частіше належали до біовару *gravis*, ніж *mitis*. Ці результати наводять на думку, що толерантність частіше притаманна дифтерійним коринебактеріям з більшими патогенними властивостями, однак достовірного підтвердження цього не було отримано. Слід відзначити, що раніше толерантність вивчалась лише у нетоксигенних *C. diphtheriae* [12, 16].

Порівняння чутливості до пеніциліну *C. diphtheriae*, виділених на різних етапах епідемічного процесу дифтерії, показало можливе зростання кількості толерантних штамів в останні роки (табл. 2). Водночас виявлення толерантності у штамів, виділених більше 15 років тому, вказує, що толерантність є не новим типом резистентності

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Поширеність толерантних до пеніциліну  
*C. diphtheriae* серед штамів з різними  
біологічними властивостями

| Частка толерантних <i>C. diphtheriae</i> серед штамів,<br>(M±m) % |                                   |                                     |                             |                              |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| біовару<br><i>gravis</i><br>(n=20)                                | біовару<br><i>mitis</i><br>(n=26) | біовару<br><i>belfanti</i><br>(n=1) | токси-<br>генних*<br>(n=16) | нетокси-<br>генних<br>(n=31) |
| 50,0±11,5                                                         | 38,5±9,7                          | –                                   | 56,3±12,4                   | 35,5±7,0                     |

Примітка: \* – токсигенність *C. diphtheriae* визначали в реакції дифузної преципітації в агарі на середовищі ВТДМ (Елек-тест).

*C. diphtheriae*. Отримані нами дані про наявність пеніцилінтолерантності у «старих» штамів схожі з результатами досліджень, виконаних з використанням колекцій *Staphylococcus aureus*, виділених у 50-х та 80-х роках минулого століття [13].

Таблиця 2

Кількість толерантних до пеніциліну  
*C. diphtheriae* серед штамів, виділених на різних  
етапах епідемічного процесу дифтерії

| Роки<br>виділення | Кількість<br>досліджених<br>штамів | Частка толерантних до<br>пеніциліну штамів,<br>(M±m) % |
|-------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1986-1989         | 7                                  | 28,6±6,6                                               |
| 1992-1998         | 24                                 | 41,7±7,2                                               |
| 1999-2004         | 16                                 | 50,0±7,3                                               |
| Всього            | 47                                 | 42,6±7,2                                               |

Щодо клінічного значення антибіотикотолерантності збудників інфекцій, поки що немає єдиної думки. Цей тип резистентності в 1977 р. був описаний у золотистих стафілококів, виділених від пацієнтів, які погано піддавались терапії антибіотиками [11]. З того часу опубліковано немало робіт, присвячених цій проблемі. Дослідники вважали толерантність причиною неуспішного лікування бактерійних інфекцій [14, 15], в інших взаємозв'язок між толерантністю та ефективністю антибіотикотерапії не доведений [13]. На сьогодні в

літературі описано спроби виявити подібний взаємозв'язок для *C. diphtheriae*, у тому числі дослідження, проведене на експериментальній моделі ендокартиту кроля [12, 19]. Чіткої залежності результату терапії пеніциліном від наявності толерантності у *C. diphtheriae* встановлено не було.

Недостатній прояв клінічної ефективності бензилпеніциліну щодо *C. diphtheriae* може залежати від величини МБК, особливо якщо вона перевищує рівень антибіотика в крові. Відомо, що терапевтичні концентрації пеніциліну в крові людини при застосуванні середніх доз становлять 0,5-2,0 ОД/мл (приблизно 0,2-1,2 мкг/мл) [17]. Серед досліджених нами штамів *C. diphtheriae* майже половина (46,8±7,3 %) характеризувалась МБК пеніциліну, які значно перевищували верхню межу його терапевтичної концентрації, дорівнюючи 4,0 мкг/мл і вище (табл. 3). Зрозуміло, що штами з високими МБК в більшості випадків були пеніцилінтолерантними, однак 27,3 % з них мали співвідношення МБК/МПК нижче 32, тобто вважались чутливими. Виникає питання, чи застосування звичайних доз антибіотика зможе забезпечити достатню бактерицидну активність щодо таких штамів – а отже, про те, чи дійсно вони чутливі до пеніциліну.

Слід відзначити високу частку (36,7 %) культур з МБК 8,0 та 16,0 мкг/мл серед коринебактерій, виділених у 1996-2004 рр., в той час як серед штамів, виділених до 1995 р. включно, їх було лише 5,9 %. МБК 16,0 мкг/мл були зареєстровані лише у штамів, виділених у 2000-2004 рр. Це може вказувати на загальне зниження рівня чутливості до пеніциліну популяції збудника дифтерії протягом останнього десятиліття.

На сьогодні досліджень, присвячених бактерицидній активності пеніциліну до *C. diphtheriae*, дуже мало. У доступній літературі ми виявили лише дві роботи, в яких наведені МБК пеніциліну коринебактерій дифтерії [9, 12]. У першій з них МБК пеніциліну було визначено у 121 штаму *C. diphtheriae*, виділених від бактеріоносіїв під час спалаху дифтерії в США в 1970-1971 рр. Ці значення були невисокі – від 0,01 до 1,0 мкг/мл; при цьому

Таблиця 3

Значення МБК пеніциліну у *C. diphtheriae*, чутливих і толерантних до цього антибіотика

| Штами             | Кількість штамів з МБК пеніциліну, мкг/мл |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------|-------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                   | <1,0                                      |      | 1,0  |      | 2,0  |      | 4,0  |      | 8,0  |      | 16,0 |      |
|                   | абс.                                      | %    | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| Чутливі (n=27)    | 13                                        | 48,2 | 4    | 14,8 | 4    | 14,8 | 5    | 18,5 | 1    | 3,7  | -    | -    |
| Толерантні (n=20) | -                                         | -    | -    | -    | 4    | 20,0 | 5    | 25,0 | 8    | 40,0 | 3    | 15,0 |
| Всього (n=47)     | 13                                        | 27,7 | 4    | 8,5  | 8    | 17,0 | 10   | 21,3 | 9    | 19,1 | 3    | 6,4  |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

повідомлено про неуспішність лікування носіїв бензилпеніциліном у 16 % випадків. У другій роботі представлені МБК пеніциліну 24 штамів, виділених у пізніші роки (1995-1996 рр.) у Великобританії від хворих на фарингіт. Культури характеризувались значно вищими МБК – від 0,125 до 16,0 мкг/мл; близько половини штамів мали МБК  $\geq 4,0$  мкг/мл. Результати цієї роботи та нашого дослідження практично збігаються, за винятком того, що в названій роботі всі штами з високими МБК були віднесені авторами до толерантних.

Таким чином, отримані результати та дані літератури наводять на думку, що МБК є необхідним показником для характеристики чутливості коринебактерій дифтерії до пеніциліну, критерії оцінки якого ще належить встановити в ході розширеного клініко-лабораторного дослідження. Значна поширеність пеніцилінтолерантних штамів *C. diphtheriae*, тенденція до зниження рівня чутливості до пеніциліну свідчить про необхідність зваженого ставлення до цього антибіотика при використанні його в якості препарату вибору при дифтерійній інфекції.

### Висновки

1. Встановлено, що серед штамів *C. diphtheriae*, які вважались чутливими до бензилпеніциліну за традиційними для практики методами (паперових дисків і розведень з визначенням МПК),  $(42,6 \pm 7,3)$  % виявились толерантними до цього антибіотика.

2. Толерантність до пеніциліну була притаманна штамам, виділеним на різних етапах епідемічного процесу дифтерії, в тому числі більше 15 років тому.

3. Встановлено, що у  $(46,8 \pm 7,3)$  % досліджених штамів МБК пеніциліну були  $\geq 4,0$  мкг/мл, що значно перевищує терапевтичні концентрації цього антибіотика в крові. Високі МБК реєстрували не лише у толерантних, а й у чутливих до пеніциліну коринебактерій дифтерії.

### Література

1. Дифтерийная инфекция / Философова Т.Г., Мощин П.С., Мельник М.Н., Богатырева С.А. – К.: Здоров'я, 1984. – 112 с.
2. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. и др. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
3. Тактика ведения больных дифтерией, ангинами, носителей коринебактерий дифтерии в условиях эпидемического роста заболеваемости дифтерией: Метод. реком. / Возианова Ж.И., Ковалева Н.М., Печенка А.М. и др. – Киев, 1993. – 38 с.
4. Мостюк А.І., Прокопів О.В. Антибіотики в лікуванні дифтерії // Сучасні інфекції. – 1999. – № 2. – С. 99-102.

5. Вовк Л.М., Анастасій І.А. Ефективність антибактерійної терапії у хворих на дифтерію // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матер. VI з'їзду інфекціоністів України (25-27 вересня 2002 р., Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 33-34.

6. Ляшенко Ю.И., Ходжаев Г.А., Краснов Ю.С., Макеев Л.А. Эффективность антибактериального лечения больных дифтерией зева // Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций. – М., 1991. – С. 405-406.

7. The WHO/UNICEF strategy for diphtheriae control in the Newly Independent States. – Copenhagen, 4 April 1995.

8. Крамарев С.О., Трішкова Л.О., Богатирьова С.О. та ін. Носійство токсигенних коринебактерій дифтерії у дітей // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2. – С. 32-33.

9. McClockey R., Green M., Eller J., Smilack J. Treatment of diphtheria carriers: benzathine penicillin, erythromycin, and clindamycin // Ann. Intern. Med. – 1974. – V. 81. – P. 788-791.

10. Kneen R., Pham N.G., Solomon T. et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheriae // Clin. Infect. Dis. – 1998. – V. 27, N 4. – P. 845-850.

11. Sabath L.D., Wheeler N., Laverdiere M. et al. A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus* // Lancet. – 1977. – V. 26, N 1. – P. 443-447.

12. Von Hunolstein C., Scopetti F., Efstratiou A., Engler K. Penicillin tolerance amongst non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* isolated from cases of pharyngitis // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – N 50. – P. 125-128.

13. Goessens W.H., Fontijne P., Van Raffe M., Michel M.F. Tolerance percentage as a criterion for the detection of tolerance *Staphylococcus aureus* strains // Antimicrob. Ag. Chemother. – 1984. – V. 25, N 5. – P. 575-578.

14. Betriu C., Gomez M., Sanches A. et al. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B streptococci // Ibid. – 1994. – V. 38, N 9. – P. 2183-2186.

15. Dore M., Osato M.S., Realdi G. et al. Amoxycillin tolerance in *Helicobacter pylori* // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – V. 43. – P. 47-54.

16. Von Hunolstein C., Alfarone G., Scopetti F. et al. Molecular epidemiology and characteristics of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated in Italy during the 1990 // J. Med. Microbiol. – 2003. – V. 52, N 2. – P. 181-188.

17. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1982. – 496 с.

18. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков: Методические указания МЗ СССР № 2675-83 от 10.03.1983. – 28 с.

19. Grandiere-Perez L., Jacqueline C., Le Mebecque V. et al. In vitro activity of amoxycillin in non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* rabbit endocarditis experimental model // Pathol. Biol. – 2002. – V. 50, N 9. – P. 513-515.

**CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE  
TOLERANCE TO BENZYL PENICILLIN**

O.A. Hladka, O.I. Motyka

**SUMMARY.** Sensitivity to benzylpenicillin of 47 strains of *Corynebacterium diphtheriae* isolated in Lviv region during 1986-2004 was tested by using a broth macrodilution method and disk diffusion method. All strains were susceptible to penicillin based on routine testing: the diameters of growth inhibition zones ranged from 20 to 30 mm, the values of minimal inhibiting concentrations (MIC) ranged from 0,035

to 0,5 mg/ml. Minimal bactericidal concentrations (MBC) ranged from 0,07 to 16,0 mg/ml. For twenty (42,6 + 7,3 %) from tested strains MBC/MIC ratio was > 32, indicating that these strains were tolerant to penicillin. Considerable difference in proportion of tolerant organisms within a biotype *gravis* and *mitis* or toxigenic and non-toxigenic isolates was not found. Approximately half (46,8 + 7,3 %) of *C.diphtheriae* strains have high values of MBC (> 4,0 mg/ml). The data of this study show that penicillin as an antibiotic of choice for treatment of *C.diphtheriae* infections must be use with caution.

© Малий В.П., Полукчи О.К., Волобуєва О.В., 2005  
УДК 616.931-092.19-053.2-07:616.153

**В.П. Малий, О.К. Полукчи, О.В. Волобуєва****ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІСЦЕВИХ ЗАХИСНИХ ФАКТОРІВ  
У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ**

Харківський інститут удосконалення лікарів

Вивчено стан місцевого імунітету у 141 хворого на дифтерію. Зміни з боку місцевого імунітету встановлено при всіх формах хвороби, але найбільшими вони були у хворих з тяжким перебігом. Автори вважають, що високі титри секреторного IgA в ротоглотковому секреті є захисними і перешкоджають подальшому поширенню патологічного процесу.

Впродовж останніх років ситуація із захворюваністю на дифтерію залишається складною [1-3]. Тяжкий перебіг, часті ускладнення, які виникають протягом недуги, роблять проблему дифтерії вельми актуальною.

Відомо, що патологічний процес розпочинається з колонізації збудником дифтерії верхніх дихальних шляхів [2, 4-6]. Саме на цьому етапі значну роль відіграє стан місцевих факторів захисту, які викликають бактеріоліз, зв'язування токсину бактерій. За їх недостатності патологічний процес набирає маніфестної форми або формується бактеріоносійство [7, 8]. Система місцевого імунітету є складним захисним механізмом, який є першим імунним бар'єром, що забезпечує захист організму від антигенного впливу. Одним з найважливіших показників стану місцевого імунітету є рівні імуноглобулінів у біологічних рідинах організму і зокрема в

ротоглотковому секреті. Їм належить провідна роль у забезпеченні функціональної повноцінності слизової оболонки органів, зокрема ротоглотки [7, 8]. Тому при дифтерії стан місцевого імунітету є важливим чинником припинення подальшого поширення патологічного процесу. Але в літературі цьому важливому питанню приділяється недостатня увага, досліджень стану місцевих захисних факторів практично немає, не вивчено їх зв'язок з тяжкістю хвороби. Пошуки відповіді на деякі з цих питань і зумовили мету роботи – вивчення деяких показників місцевих захисних факторів у хворих з різними формами дифтерії.

**Матеріали і методи**

У ротоглотковому секреті вивчали показники секреторного імуноглобуліну А (sIgA), імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, комплементу, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Дослідження виконували в динаміці, 1 раз на тиждень протягом всього терміну перебування в стаціонарі. Залежно від тяжкості дифтерії хворі (141 людина) були розподілені за наступними групами: 1-а – 64 з легкою, 2-а – 31 із середньотяжкою, 3-я – 46 з тяжкою формами; діагноз було підтверджено бактеріологічно. Групу порівняння (контрольну) склали 15 практично здорових осіб.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Результати досліджень та їх обговорення

У хворих з легкою формою дифтерії (табл. 1) вже з перших днів недуги рівень sIgA значно підвищувався і був достовірно ( $P < 0,05$ ) вище за норму. У цей період показники у хворих 2-ї та 3-ї груп були нижче, особливо в останній групі, причому при токсичних формах вони відрізнялися достовірно ( $P < 0,05$ ) від таких у 1-й групі. З другого тижня рівень sIgA при легкій формі мав тенденцію до зниження, в той час як в інших групах відзначено подальше його зростання. Найбільшими ці показники були на третьому тижні недуги в 3-й групі і достовірно ( $P < 0,05$ ) відрізнялись від значень при легкому та середньотяжкому перебігу хвороби. У подальшому в 3-й групі рівень sIgA ще залишався підвищеним.

Таблиця 1  
Показники sIgA у хворих на дифтерію, ( $M \pm m$ ) г/л

| Строки обстеження, тижні | Групи хворих |           |                     |
|--------------------------|--------------|-----------|---------------------|
|                          | 1-а          | 2-а       | 3-я                 |
| 1-й                      | 1,79±0,20*   | 1,37±0,26 | 1,20±0,19**         |
| 2-й                      | 1,58±0,20    | 1,57±0,43 | 1,61±0,34           |
| 3-й                      | 1,43±0,17    | 1,59±0,27 | 2,62±0,51*, **, *** |
| 4-й                      |              | 1,48±0,41 | 1,81±0,39           |
| 5-й                      |              |           | 1,75±0,35           |
| Контроль                 | 1,36±0,15    |           |                     |

Примітки (тут і далі): \* – достовірність різниці відносно контролю; \*\* – відносно 1-ї групи; \*\*\* – між 2-ю та 3-ю групами.

Таблиця 2

Показники ЦІК у хворих на дифтерію, ( $M \pm m$ ) од.

| Строки обстеження, тижні | Групи хворих |           |                     |
|--------------------------|--------------|-----------|---------------------|
|                          | 1-а          | 2-а       | 3-я                 |
| 1-й                      | 45,4±7,1*    | 56,9±9,2* | 21,5±7,2            |
| 2-й                      | 12,9±3,7     | 18,1±6,6  | 96,7±2,2*, **, ***  |
| 3-й                      | 12,9±5,1     | 15,3±3,9  | 98,5±13,7*, **, *** |
| 4-й                      |              | 13,1±4,4  | 35,0±8,1*           |
| 5-й                      |              |           | 19,2±8,7            |
| Контроль                 | 13,8±4,1     |           |                     |

З перших днів дифтерії було встановлено підвищення утворення ЦІК в ротоглотковому секреті у всіх обстежених (табл. 2), причому найбільшими вони були у хворих із середнім ступенем тяжкості.

З другого тижня рівень ЦІК у 1-й і 2-й групах знижувався, в той час як у 3-й – різко зростав і продовжував зберігатись підвищеним ще й на четвертому тижні ( $P < 0,001$ ). У подальшому відбувалося його поступове зниження.

Були виявлені зміни концентрації імуноглобулінів А, М, G в ротоглотковому секреті (табл. 3). Вони виявлялись вже в гострому періоді хвороби (з першого тижня). Це проявлялося зниженням показників IgA, IgM, IgG у хворих з легкою та середньотяжкою і, навпаки, підвищенням їх у хворих з тяжкою формою дифтерії. Найбільший рівень IgA, IgG встановлено на 2-му і 3-му тижнях недуги, у той час як рівень IgM знижувався. За

Таблиця 3

Показники імуноглобулінів А, М, G у хворих на дифтерію, ( $M \pm m$ ) г/л

| Строки обстеження, тижні | Групи хворих | Показники      |                |                     |
|--------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------------|
|                          |              | IgA            | IgM            | IgG                 |
| 1-й                      | 1-а          | 0,10±0,01*     | 0,04±0,02*     | 0,66±0,20           |
|                          | 2-а          | 0,10±0,01*     | 0,15±0,03**    | 0,60±0,20           |
|                          | 3-я          | 0,49±0,18      | 0,58±0,14*, ** | 2,27±0,43*, **, *** |
| 2-й                      | 1-а          | 0,29±0,07      | 0,32±0,07      | 1,59±0,40           |
|                          | 2-а          | 0,41±0,09      | 0,30±0,08      | 2,00±0,40           |
|                          | 3-я          | 0,49±0,12      | 0,34±0,07      | 3,52±0,49*, **, *** |
| 3-й                      | 1-а          | 0,42±0,10      | 0,20±0,13      | 2,20±0,40*          |
|                          | 2-а          | 0,55±0,10*     | 0,21±0,09      | 2,30±0,45*          |
|                          | 3-я          | 0,89±0,20*, ** | 0,29±0,06      | 3,48±0,55*          |
| 4-й                      | 1-а          |                |                |                     |
|                          | 2-а          | 0,30±0,12      | 0,23±0,06      | 1,70±0,50           |
|                          | 3-я          | 0,24±0,05      | 0,16±0,08      | 1,88±0,77           |
| 5-й                      | 1-а          |                |                |                     |
|                          | 2-а          |                |                |                     |
|                          | 3-я          | 0,26±0,05      | 0,14±0,07      | 1,75±0,61           |
| Контрольна група         |              | 0,23±0,06      | 0,21±0,03      | 1,05±0,20           |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

весь час перебування у стаціонарі показники IgG при тяжкій формі дифтерії перебували на високому рівні. Вважаємо, що підвищення рівня Ig класів A, M, G є наслідком ексудації білків через пошкоджені токсинем судини та слизову оболонку ротоглотки. З метою перевірки цього припущення ми зіставили рівень загального білка у ротоглотковому секреті у хворих з різним ступенем тяжкості недуги. Найвищим він був при тяжкій формі.

На нашу думку, не випадково найвищими показники sIgA були у хворих з легкою формою, адже саме sIgA є головним чинником бактеріолізу збудників і зв'язування їх токсину [7, 8]. У хворих на тяжкі форми початок його підвищення збігався з початком деградації місцевих проявів хвороби (зменшення набряку, нальоту, гіперемії та ін.). Корелятивного зв'язку між імуноглобулінами секрету та сироватки крові не встановлено. Це свідчить про певну автономність імунітету крові та слизових.

При вивченні вмісту комплементу (табл. 4) було встановлено, що в гострому періоді захворювання підвищення його рівня спостерігалось у хворих усіх груп. Найбільшим цей показник був у хворих з легким ступенем. З часом рівень комплементу в ротоглотковому секреті знижувався, але при тяжких формах лишався підвищеним до 4-го тижня від початку захворювання.

Таблиця 4

Показники комплементу у хворих на дифтерію, (M ± m) од.

| Строки обстеження, тижні | Групи хворих |              |                 |
|--------------------------|--------------|--------------|-----------------|
|                          | 1-а          | 2-а          | 3-я             |
| 1-й                      | 0,098±0,010* | 0,077±0,010* | 0,069±0,010*,** |
| 2-й                      | 0,060±0,009* | 0,063±0,010* | 0,066±0,007*    |
| 3-й                      | 0,023±0,008  | 0,033±0,012  | 0,059±0,012**   |
| 4-й                      |              | 0,033±0,011  | 0,041±0,010     |
| 5-й                      |              |              | 0,030±0,011     |
| Контроль                 | 0,036±0,007  |              |                 |

Таким чином, у хворих на дифтерію ми відокремили 3 варіанти місцевої імунної відповіді. Перший варіант притаманний хворим з легким ступенем і характеризується раннім початком синтезу sIgA, підвищенням комплементу та формуванням ЦІК, незначною ексудацією імуноглобулінів сироватки до ротоглоткового секрету. Другий варіант характерний для середньотяжкої форми. Його прояви – повільне, переважно з другого тижня від початку хвороби,

підвищення рівня sIgA, ЦІК та комплементу. Третій варіант спостерігався при тяжких формах і характеризувався пригніченням місцевої імунної відповіді на початку хвороби: низький рівень sIgA, низька концентрація ЦІК, присутність в ротоглотковому секреті переважно імуноглобулінів сироватки крові.

### Висновок

Від характеру місцевої імунної відповіді багато в чому залежить подальший перебіг хвороби, а високі рівні комплементу і, особливо, sIgA є «захисними».

### Література

1. Возианова Ж.И. Дифтерия: Современные аспекты // Лечение и диагностика. – 1996. – № 3. – С. 12-16.
2. Мостюк А.І., Марієвський В.Ф., Прокопів О.В. Дифтерія. – Львів: Світ, 1996. – 208 с.
3. Никифоров В.Н., Турьянов М.Х., Беляева Н.В. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение дифтерии у взрослых // Терапевт. архив. – 1995. – № 11. – С. 16-18.
4. Григорьев Г.М., Кортеев А.И., Шемякина Н.К. Дифтерия глотки и гортани у взрослых // Вестник отоларингологии. – 1995. – № 2. – С. 31-33.
5. Костюкова Н.И., Карась С.Р. Адгезивная активность дифтерийных штаммов в зависимости от особенностей вызываемого ими инфекционного процесса // Журн. микробиол. – 1991. – № 11. – С. 24-27.
6. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. и др. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
7. Байер Л.В., Дорофейчук В.Г., Медянич Н.И. Иммуноглобулины в пищеварительных секретах здоровых детей // Педиатрия. – 1985. – № 6. – С. 7-9.
8. Вершигора А.Е. Общая иммунология: Учебное пособие. – К.: Вища школа, 1989. – 736 с.

### KYNAMICS κF PARAMETERS κF LκCAL PRκTECTIVE FACTκRS AT KIPHTHERIA PATIENTS

V.P. Maly, O.K. Polukchy, O.V. Volobuyeva

**SUMMARY.** The condition of local immunity has been studied at 141 patients with diphtheria. The changes of local immunity have been revealed at all forms of disease but they were the most considerable at the patients with severe course of diphtheria. The authors consider that the high titres of secretory IgA in pharynx secret are protective and precede further spreading of pathological process.

**В.В. Маврутенков**

# КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛІЗОСОМНИХ ЦИСТЕЇНОВИХ КАТЕПСИНІВ ВІЛ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

Дніпропетровська державна медична академія

*Наведено результати дослідження лізосомних цистеїнових катепсинів (ЛЦК) В і L при паралельному визначенні їх активності в сечі та сироватці крові пацієнтів з інфекційним мононуклеозом (ІМ), лакунарною ангіною, гострою респіраторно-вірусною інфекцією. Контрольну групу склали діти без ознак запального або пухлинного процесу. Виявлено підвищення активності катепсинів В і L як у сечі, так і в сироватці крові при ІМ порівняно з іншими групами. Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що кількісне визначення активності ЛЦК, особливо катепсину В у сечі, є біохімічним маркером ІМ. Запропонована модель участі ЛЦК В і L в імунітопатогенезі ІМ, де підвищення їх активності розглядається як механізм, спрямований на підтримку апоптозу інфікованих В-лімфоцитів через активацію Т-клітинної імунної відповіді за допомогою посилення реплікації вірусу.*

Інфекційний мононуклеоз – убиквітарне інфекційне захворювання, спричинене герпесвірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). З моменту ідентифікації ВЕБ достатньо повно описані біологічні властивості збудника та імунітогенез ІМ. З точки зору патогенезу, де клітиною-мішенню для ВЕБ є В-лімфоцит з фенотипом CD21<sup>+</sup>, ІМ – класична інфекція імунної системи [1, 2]. Це обумовлює клінічний поліморфізм ВЕБ-інфекції від субклінічних варіантів і аж до розвитку смертельно небезпечних уражень (апластичної анемії, лімфоми, менінгоенцефаліту та ін.). Разом з тим, досі залишаються не з'ясованими біохімічні аспекти патогенезу ВЕБ-інфекції.

Одним з найважливіших регуляторних механізмів організму є система лізосомних цистеїнових катепсинів (ЛЦК), що належать до класу внутрішньоклітинних лізосомних протеаз [3]. Вирішальна роль ЛЦК полягає в їх універсальній участі в багатьох життєво важливих функціях: регуляції імунної відповіді та запалення, активації ремоделюван-

ня і деградації екстрацелюлярного матриксу, процесах пухлинної агресивності та апоптозу [4, 5]. Нині в людському організмі ідентифіковано 11 ЛЦК: L, V, S, K, W, F, O, B, X, H, C. Серед вище перерахованих протеаз найбільш вивченими з погляду структури і функції є ЛЦК В і L. При цьому відмітною характеристикою зазначених катепсинів є їх гістоспецифічність [6]. Враховуючи відсутність даних у доступній нам науковій літературі щодо функціонування системи ЛЦК при ВЕБ-інфекції, обґрунтоване дослідження зазначеної теми.

Мета роботи – дослідити клініко-патогенетичне значення ЛЦК В і L при ІМ за допомогою визначення їх активності в сечі і сироватці крові хворих.

## Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 139 осіб віком від 13 міс. до 45 років – середній вік становив  $(18,1 \pm 11,3)$  року. Серед обстежених було 76 (54,7 %) осіб чоловічої і 63 (45,3 %) – жіночої статі. Уся когорта спостережень була розділена на чотири групи залежно від клінічного статусу: 1-а – хворі на ІМ; 2-а – пацієнти з лакунарною ангіною (ЛА); 3-я – особи, госпіталізовані з приводу гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ). Контрольну групу склали діти без ознак гнійно-деструктивного або пухлинного процесу, госпіталізовані у відділення планової хірургії з приводу «малих аномалій розвитку» (проби забирали до хірургічної травми або введення в наркоз).

Обґрунтування клінічних діагнозів у дітей обов'язково відповідало національним «Протоколам діагностики і лікування інфекційних захворювань у дітей» [7]. У пацієнтів старше 18 років клінічні діагнози верифікували відповідно з рекомендаціями Ж.І. Возіанової і співавт. (2001) [8]. З дослідження були виключені всі особи з ВІЛ-інфекцією, неопластичними, імунітопатологічними і хронічними інфекційними захворюваннями. Летальних вислідів у всій когорті спостереження в жодному випадку не зареєстровано.

Аналіз наявності ЛЦК В і L у сечі та сироватці крові здійснювали шляхом визначення їх активності відповідно до протоколів досліджень [9, 10].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Активність катепсину В виражали в мікромолях р-нітроаніліну за 1 хв на 1 мг білка  $\times 10^{-2}$ . Активність катепсину L виражали в умовних одиницях (ум. од.) на 1 мг білка згідно з інтенсивністю абсорбції при довжині хвилі 366 нм за 1 хв  $\times 10^{-2}$ . Вміст загальної кількості білка визначали за методом Бредфорд.

Біохімічна частина роботи виконана на кафедрі експериментальної фізики Дніпропетровського національного університету під керівництвом проф., д.б.н. В.І. Чорної. У методичному аспекті вивчення показників активності ЛЦК В і L у сироватці крові й сечі проводили паралельно в один день. При цьому у частини пацієнтів активність ЛЦК В і L визначали в динаміці захворювання, звичайно на 7-10-й день стаціонарного лікування.

Математичну обробку матеріалу робили за допомогою пакетів програм статистичного аналізу *STATISTICA 5.0* і *Excel XP*. Перевірка розподілу отриманих кількісних показників за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова і Шапіро-Уїлка дозволила в більшості випадків відхилити гіпотезу про нормальний закон розподілу ( $\max D = 0,34-0,51$ ,  $P < 0,01$ ;  $W = 0,24-0,45$ ,  $P < 0,001$ ). У зв'язку з цим, при статистичній обробці застосовувалися непараметричні методи аналізу: U-критерій Манна-Уїтні, критерій Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), а також непараметричний дисперсійний аналіз (критерій Краскела-Уоліса). Основні статистичні характеристики, що наводяться в таблицях, мають наступні значення: n – число спостережень; M – середнє арифметичне значення; m – помилка середнього значення; SD – стандартне відхилення; r – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Критичне значення рівня значимості (P) приймалося за  $< 5\%$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Гостра фаза недуги в кожній групі характеризувалася загальною тенденцією до появи ЛЦК В і L як у сечі, так і в сироватці крові (табл. 1).

Слід відзначити, що кореляційний аналіз не виявив залежності показників активності ЛЦК В і L у крові або сечі з віком і статтю ( $r = 0,02-0,09$ ,  $P > 0,05$ ), що дозволило знехтувати зазначеними ознаками. Разом з тим, у гострому періоді тільки в аналізах сечі у хворих на ІМ і ГРВІ виявлено достовірне, відповідно  $P < 0,0007$  ( $\chi^2$ ) і  $P < 0,03$  ( $\chi^2$ ), підвищення активності катепсину В порівняно з контролем. При цьому індивідуальний аналіз показав, що в осіб 2-ї групи з виявленою активністю ЛЦК В або L у сечі частішим був ускладнений перебіг ЛА.

Встановлені розбіжності в активності ЛЦК у сечі між пацієнтами 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї і 3-ї груп зрозумілі, виходячи з етіології захворювань. Однак, незважаючи на виявлену при вірусних інфекціях загальну тенденцію, ІМ має суттєвішу активацію лізосомно-вакуолярного апарату клітин. Так, при ІМ підвищена активність не тільки катепсину В у сечі, але й катепсину L як у сечі, так і в сироватці крові ( $P < 0,02$ ). Крім того, середній рівень сечової екскреції катепсину В у пацієнтів з ІМ був у 1,9 разу вище, ніж при ГРВІ ( $P < 0,03$ ). Особливо слід звернути увагу на той факт, що при наступному обстеженні активність катепсину В у сечі при ІМ, як і раніше, залишалася достовірно вищою порівняно з нормою ( $P < 0,03$ ). При цьому в пацієнтів з ІМ повторний аналіз здійснювали на 5-7 днів пізніше (звичайно на 12-15-у добу від початку захворювання) на відміну від хворих на ЛА або ГРВІ.

Клінічна оцінка статусу хворих на ІМ показала, що у пацієнтів з підвищеною активністю ЛЦК В і L у сечі і/або сироватці крові захворювання виявлялося в типовій формі. Крім того, активність у сечі катепсину В визначалася тільки при середньотяжких і тяжких формах ІМ ( $r = 0,43$ ,  $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

Динаміка активності ЛЦК В і L у сечі та сироватці крові в групах спостереження ( $M \pm m$ )

| Група           | n  | Сеча               |                    | Сироватка крові    |                    |
|-----------------|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                 |    | Катепсин В         | Катепсин L         | Катепсин В         | Катепсин L         |
| Контрольна      | 14 | 0                  | 0,045 $\pm$ 0,019  | 0                  | 0                  |
| 1-а (ІМ)        |    |                    |                    |                    |                    |
| 1-е дослідження | 30 | 0,467 $\pm$ 0,125  | 0,173 $\pm$ 0,035  | 0,028 $\pm$ 0,020  | 0,018 $\pm$ 0,007  |
| 2-е дослідження | 17 | 0,088 $\pm$ 0,040* | 0,050 $\pm$ 0,020* | 0,013 $\pm$ 0,013  | 0,001 $\pm$ 0,001* |
| 2-а (ЛА)        |    |                    |                    |                    |                    |
| 1-е дослідження | 53 | 0,137 $\pm$ 0,049  | 0,134 $\pm$ 0,053  | 0                  | 0,087 $\pm$ 0,042  |
| 2-е дослідження | 18 | 0,077 $\pm$ 0,053  | 0,082 $\pm$ 0,037  | 0                  | 0,006 $\pm$ 0,005* |
| 3-я (ГРВІ)      |    |                    |                    |                    |                    |
| 1-е дослідження | 42 | 0,253 $\pm$ 0,088  | 0,134 $\pm$ 0,038  | 0,283 $\pm$ 0,146  | 0,025 $\pm$ 0,015  |
| 2-е дослідження | 14 | 0,034 $\pm$ 0,024* | 0,014 $\pm$ 0,008* | 0,009 $\pm$ 0,009* | 0,009 $\pm$ 0,009  |

Примітка. \* – суттєва різниця між дослідженнями в динаміці ( $P < 0,05-0,01$ ). Активність катепсину В виражали в мікромолях р-нітроаніліну за 1 хв на 1 мг білка  $\times 10^{-2}$ , активність катепсину L – в ум. од. на 1 мг білка.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід відзначити, що серед пацієнтів, у яких в досліджуваних біологічних рідинах ЛЦК не було, частіше виявляли легкі форми ІМ або пацієнт перебував на ранній стадії реконвалесценції.

Виходячи з функціонального значення і клітинної локалізації, поява у крові і/або сечі внутрішньоклітинних ензимів, якими є ЛЦК, вказує на ушкодження як мембран субклітинних структур, так і цитоплазматичної стінки [6]. У зв'язку з цим виникає запитання, чому рівень ЛЦК В і L статистично суттєвий тільки в сечі, незважаючи на виявлену кореляцію між їхньою активністю у сироватці крові й сечі, що становить відповідно  $r = 0,25$  і  $r = 0,63$  ( $P < 0,05$ )? Це протиріччя пояснюється тим, що в сироватці крові є великий асортимент інгібіторів протеолізу (гаптоглобін,  $\alpha_2$ -інгібітор протеїназ,  $\alpha$ -антиплазміну,  $\alpha$ -макроглобулін та ін.), що зв'язують активні центри ферментів. При фільтрації через клубочковий апарат нирок, катепсини в силу своєї незначної молекулярної маси (у середньому 20-30 кД), на відміну від інгібіторів протеолізу, проникають у сечу [11]. Тому оцінка вмісту катепсинів за їх функціональною активністю не виявляла ЛЦК у сироватці крові. Крім цього, катепсин В має властивості як ендо-, так і екзопептидази, що також може сприяти значнішій екскреції в позаклітинні рідини [6, 12].

Біологічне значення феномена екстрацелюлярної екскреції ЛЦК у патогенезі ІМ не можна визначити однозначно. З одного боку, ЛЦК є активними учасниками формування адаптивного імунітету за допомогою деградації антигену і сприяють «дозріванню» молекул II класу HLA-системи (головної системи гістосумісності людини) [12]. Катепсини В і L, володіючи поліфункціональністю, активно взаємодіють на всіх стадіях процесу з молекулами HLA-системи, каталізуючи тим самим хід імунних реакцій. З іншого боку, на моделі реовірусної інфекції було показано, що катепсини В і L сприяють «роздяганню» вірусу при проникненні його у фібробласт, що в кінцевому підсумку призводило до посилення вірусної реплікації [13]. Вважається, що цитоліз інфікованих В-клітин обумовлений не ВЕБ, а впливом сенсibiliзованих Т-кілерів ( $CD3^+8^+$ ), що взаємодіють тільки з молекулами I класу HLA-системи [14]. Однак, для повноцінного дозрівання специфічних  $CD3^+8^+$  є обов'язковим одержання додаткового сигналу від Т-хелперів ( $CD3^+4^+$ ) [15]. Екстраполюючи вищевказані факти, можна зробити висновок про те, що катепсини, маючи пермісивний ефект вірусної реплікації, одночасно підсилюють презентацію вірусних антигенів на молекулах I і II класу HLA-системи, що активує Т-клітини як з фе-

нотипом  $CD3^+8^+$ , так і з  $CD3^+4^+$ , сприяючи адекватній імунній відповіді.

Важливим моментом імунопатогенезу ВЕБ-інфекції є той факт, що В-лімфоцити, трансформовані вірусом, здатні самостійно «презентувати» антиген імунним Т-клітинам [16]. Разом з цим, у дослідженні не вдалося встановити залежності між виявленням ДНК ВЕБ у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і активності ЛЦК В і L у крові і/або сечі. Хоча у цьому випадку не можна виключити вплив методичного підходу діагностики – якісне визначення ДНК ВЕБ методом ПЛР.

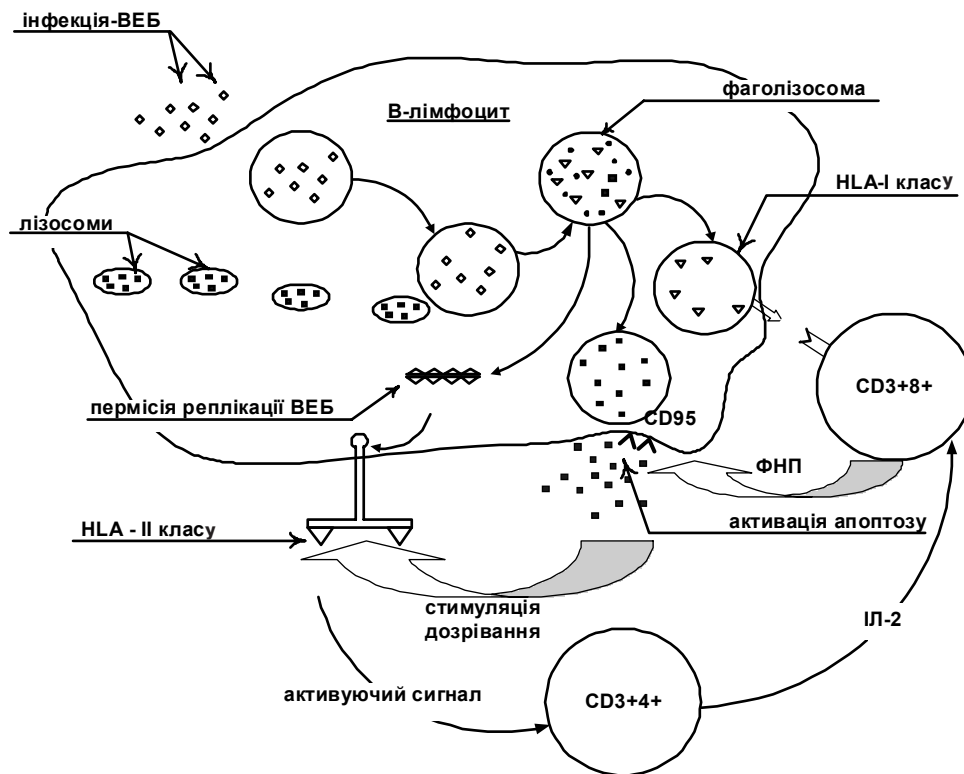
У патогенезі ВЕБ-інфекції є ще один аспект – блокування процесу апоптозу заражених ВЕБ В-лімфоцитів, що в принципі створює передумови для розвитку неоплазій [17, 18]. Є відомості, що в осіб, які перенесли ВЕБ-інфекцію у формі ІМ, надалі частіше реєстрували пухлинні недуги [3, 19]. За статистичними даними, за період 2000-2004 рр. було діагностовано близько 800 хворих на ІМ, коли у всіх випадках етіологія ВЕБ верифікована методами імунферментного аналізу (ІФА) і ПЛР. Надалі в 3 (0,3 %) дітей, які перенесли ІМ, розвинулася онкогематологічна патологія (2 випадки лімфогранулематозу та 1 - апластичної анемії). Як зазначалося раніше, контроль над перебігом ВЕБ-інфекції здійснюється Т-клітинним імунітетом. При цьому одним з ініціюючих імунну відповідь цитокінів є фактор некрозу пухлини (ФНП), що крім всього іншого індукує апоптоз [20-22].

Кооперативні дослідження, проведені групою американських і європейських учених, показали, що катепсин В є основним медіатором, який опосередковує апоптозний ефект ФНП [23]. Таким чином, посилена активність ЛЦК В і L, що виникає в разі ІМ, є протипагою лімфопроліферативному ефекту, обумовленому ВЕБ-інфекцією. Виходячи з вищезазначеного, можна припустити, що підвищення активності ЛЦК В і L при ІМ є компенсаторним механізмом, спрямованим на підтримку апоптозу через активацію Т-клітинної імунної відповіді за допомогою посилення реплікації вірусу в інфікованих В-лімфоцитах (мал. 1).

### Висновки

1. Кількісне визначення активності ЛЦК, особливо катепсину В у сечі, є біохімічним маркером ІМ, що спричиняється ВЕБ.

2. Наявність активності катепсину В може використовуватися і як критерій тяжкості недуги.



Мал. 1. Загальна схема участі ЛЦК у формуванні адаптивної Т-клітинної імунної відповіді: ФНП – фактор некрозу пухлини, CD3+8+ – кілери/супресори, CD3+4+ – хелпери/індуктори.

## Література

1. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клиничко-эпидемиологические аспекты). – Винница: Винниц. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова, 1995. – 233 с.
2. Cohen J.I. Epstein-Barr virus and the immune system // JAMA. – 1997. – V. 278, N 6. – P. 510-513.
3. Дингл Дж. Лизосомы. Методы исследования. – М.: Мир, 1980. – 342 с.
4. Чорна В.І., Какадій О.Л. Лізосомні цистеїнові протеїнази при злоякісному рості // Онкологія. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 84-89.
5. Turk B., Turk D., Turk V. Lysosomal cysteine proteases: more than scavengers // Biochem. Biophys. Acta. – 2000. – V. 1477. – P. 98-111.
6. Turk V., Turk B., Turk D. Lysosomal cysteine proteases: facts and opportunities // The EMBO J. – 2001. – V. 20, N 17. – P. 4629-4633.
7. Наказ МОЗ України № 354 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» // Зб. нормат.-директивних документів з охорони здоров'я. – Київ, 2004. – № 42. – С. 89-122.
8. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 856 с.
9. Черная В.И. Катепсин L из опухоли мозга человека. Очистка и содержание // Укр. биохим. журн. – 1998. – Т. 70, № 5. – С. 97-103.
10. Черная В.И. Изучение активности катепсина В в опухолях головного мозга человека // Доп. НАН України (математика, природознавство, технічні науки). – 1999. – № 2. – С. 172-177.
11. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
12. Wolters P.J., Chapman H.A. Importance of lysosomal cysteine proteases in lung disease // Respiratory Research. – 2000. – V. 1, N 3. – P. 170-177.
13. Ebert D.H., Deussing J., Peters C., Dermody T.S. Cathepsin L and B mediate reovirus disassembly in murine fibroblast cells // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277, N 27. – P. 24609-24617.
14. Schooley R.T. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis) // Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases / Ed. by G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – 4th ed. – New York: Churchill Livingstone, 1995. – V. 2. – P. 1364-1377.
15. Дранник Г.Н. Специфический приобретенный (адаптивный) иммунитет: созревание Т- и В-лимфоцитов, индук-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ция толерантности, характеристика Т-лимфоцитов // Сучасні інфекції. – 2000. – № 3. – С. 96-108.

16. Брондз Б.Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. – М.: Наука, 1987. – 471 с.

17. Савцова З.Д., Гриневич Ю.А., Менек Т.А. и др. Вирусные инфекции, ассоциированные с онкологическими заболеваниями человека // Сучасні інфекції. – 2000. – № 3. – С. 70-89.

18. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей // Там само. – 2003. – № 4. – С. 79-93.

19. Macsween K.F., Crawford D.H. Epstein-Barr virus – recent advance // The Lancet Infect. Dis. – 2003. – V. 3. – P. 131-140.

20. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – СПб: Гиппократ, 1992. – 256 с.

21. Ильинская И.Ф. Апоптоз, апоцитоз и их роль в иммунном ответе (аналитический обзор) // Лабор. диагностика. – 2002. – № 3. – С. 66-72.

22. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.

23. Foghsgaard L., Wissing D., Mauch D. et al. Cathepsin B acts as a dominant execution protease in tumor cell apoptosis factor // J. Cell Biology. – 2001. – V. 153, N 5. – P. 999-1010.

## CLINICAL-PATHOGENETIC ROLE OF LYSOSOMAL CYSTEINE CATHEPSINS B AND L AT INFECTIVE MONONUCLEOSIS

V.V. Mavrutenkov

**SUMMARY.** The results of research of urine and serum lysosomal cysteine cathepsine (LCC) B and L activity in patients with infective mononucleosis (IM), lacunar angina (LA), acute viral respiratory infection (AVRI) and healthy children without any signs of inflammation or tumor process are presented in the article. The reliably increased activity of both LCC B and L in urine as well as in serum was established in patients with IM but not at LA, AVRI and in healthy children. We conclude that quantitative determination of LCC B and L activity, especially in urine, is a biochemical marker of IM. We assume that LCC B and L participate in immunopathogenesis of IM. The offered model is considered as a mechanism directed on the maintenance of the infected B-cells apoptosis via activation of T-cell immune response by means of virus replication strengthening.

© Шевченко Л.Ю., Покровська Т.В., Бельдїй В.І., Алексанян Т.І., 2005  
УДК 616.988.55-053.8-07

**Л.Ю. Шевченко, Т.В. Покровська, В.І. Бельдїй, Т.І. Алексанян**

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ В ДОРΟΣЛИХ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Обласна клінічна інфекційна лікарня

Проаналізовано клінічні форми інфекційного мононуклеозу (ІМ) у різних вікових групах хворих. Встановлено, що клінічними особливостями ІМ у дорослих є: лімфаденопатія, яка випереджає розвиток гострого тонзиліту на 3-4 дні та буває значно рідше, слабше ураження носоглотки, переважні прояви катарального тонзиліту, тривала температурна реакція, нерідко немає спленомегалії. На фоні помірного лейкоцитозу, а нерідко і лейкопенії, поява віроцитів відбувається повільніше, не раніше 2-3-го тижня. Атиповий перебіг і відсутність віроцитозу на 1-му тижні недуги ускладнюють діагностику ІМ на ранніх стадіях хвороби.

Інфекційний мононуклеоз спричиняється γ-герпесвірусом 4-го типу – вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ),

який вперше виділений з клітин лімфоми Беркета в 1964 р. Вірус містить дві молекули ДНК і має властивість, як і інші віруси цієї групи, життєво персистувати в організмі людини [1, 2]. ВЕБ інфікує людину, проникаючи через інтактні епітеліальні шари шляхом трансцитозу в підлеглу лімфоїдну тканину мигдаликів, а саме В-лімфоцити [3]. Проникнення ВЕБ у В-лімфоцити відбувається через рецептор цих клітин CD21 до C3d-компоненту комплексу. Після інфікування число уражених клітин збільшується шляхом вірус-залежної клітинної проліферації. Інфіковані В-лімфоцити можуть значний час перебувати в тонзиллярних криптах, що дозволяє вірусу виділятися у довкілля зі слиною. З інфікованими клітинами ВЕБ поширюється по іншим лімфоїдним тканинам і периферичній крові. Дозрівання В-лімфоцитів у плазма-

тичні клітини стимулює розмноження вірусу, а наступна загибель цих клітин призводить до виділення вірусних частинок [3] у крипти і слину. ВЕБ може тривало перебувати в В-лімфоцитах і епі-теліоцитах назофарингеальної ділянки та слинних залозах. Він здатний інфікувати інші клітини: Т-лімфоцити, NK-клітини, макрофаги, нейтрофіли, епітеліоцити судин [1, 2, 4, 5].

За даними більшості дослідників, приблизно 80-90 % населення інфіковано ВЕБ [6]. Більшість заражається ще в дитинстві, й до 3 років життя 20-70 % осіб стають носіями. Первинна інфекція виникає в дитячому або молодому віці. Частіше на ІМ хворіють діти до 10 років, підлітки, юнаки і люди молодого віку. Дорослі хворіють значно рідше. Захворюваність серед людей старшого й похилого віку становить до 2 % [7-9]. У деяких імунотропних осіб зараження ВЕБ може призвести до формування хронічної активної інфекції [10]. Шляхи передачі вірусу різні: крапельний, контактно-побутовий, трансфузійний, статевий, трансплацентарний.

Мета роботи – встановити особливості клінічного перебігу ІМ у дорослих залежно від віку, гематологічних і серологічних показників.

Актуальність вивчення даної патології обумовлена не тільки відсутністю засобів специфічної профілактики та етіотропної терапії, але й широкою циркуляцією збудника серед населення, специфічною тропністю вірусу до імунотропних клітин.

Аналіз захворюваності на ІМ у Львівській області за останні 5 років показав, що у 2000-2004 рр. щорічно реєструвалося від 125 до 141 випадків, інтенсивний показник (ІП) коливався від 4,6 до 5,4 на 100 тис. населення, що відповідало середнім інтенсивним загальнодержавним показникам. В Україні в ці роки ІП коливався від 4,55 до 5,9. Спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ІМ, у 2004 р. в Україні зареєстровано 3319 випадків (ІП – 6,9 на 100 тис. населення).

### Матеріали і методи

Спостерігали за 94 хворими, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській клінічній інфекційній лікарні в різний час протягом 5 років (2000-2004). 62 хворих (65,9 %) були віком від 15 до 20 років, 20 (21,1 %) – від 21 до 30 років, 8 (8,7 %) – від 31 до 40, 4 хворих (4,3 %) – понад 41 рік; чоловічої статі – 49, жіночої – 45 осіб.

### Результати досліджень та їх обговорення

Поліморфізм клінічних симптомів ІМ викликає діагностичні труднощі у лікарів первинної ланки

охорони здоров'я. Діагностика його проста лише при типовому перебігу і характерних гематологічних і серологічних змінах. Розбіжності діагнозів при госпіталізації у послідовні роки спостережень коливались від 30 до 73 %. Із 94 хворих лише 30 (31,9 %) були направлені з діагнозом ІМ, інші – з помилковими діагнозами: гострий тонзиліт – 24,4 % пацієнтів, грип та ГРЗ – 8,5 %, гарячка неясного генезу – 5,4 %, дифтерія ротоглотки – 5,3 %, вірусний гепатит – 5,2 %, тифо-паратифозні захворювання – 2,0 %, епідемічний паротит – 1,2 %, без діагнозу – 15,1 % тощо.

Госпіталізація хворих була пізньою: 20 осіб (21,1 %) госпіталізовані в кінці 1-го тижня хвороби, основна маса хворих – 44 (46,8 %) – на 2-му тижні, 18 (19,1 %) – на 3-му тижні і 12 (13,0 %) – поступили пізніше 21-го дня хвороби.

Захворюваність на ІМ спостерігалась протягом всього року без вираженої сезонності.

Гострий початок хвороби був у 79,7 % хворих, поступовий – у 20,3 %.

Більше ніж у половини осіб (65,9 %) хвороба починалася з болю у горлі. Досить часто спостерігались озноб (34,0 %), біль голови (31,1 %), катаральні прояви (47,0 %). У 5 пацієнтів захворювання починалося з жовтяниці, у 3 – з диспепсичних проявів, у 2 – з нейротоксикозу.

Найбільш постійним симптомом хвороби була гарячка (100 %), гіперемія слизової оболонки ротоглотки (79,7 %), слабкість (66,6 %), болі в горлі (72,3 %), біль голови (49,8 %), збільшення мигдаликів різного ступеня (61,5 %). Один із ранніх і постійних симптомів – збільшення лімфатичних вузлів, особливо задньовиличних, у всіх хворих вже з перших днів хвороби. Поліаденопатія переважно передувала ураженню носоглотки і виникненню гострого тонзиліту. Збільшення лімфатичних вузлів виявлено у 98,6 % осіб: шийних лімфатичних вузлів – у 25,8 %, шийних і підщелепних – у 46,8 %, збільшення більше двох груп – у 26,0 %. Болючість лімфатичних вузлів спостерігалась лише у 10,9 % хворих, частіше у людей молодого віку.

Необхідно відзначити частоту так званих вторинних тонзилітів (зумовлених вірусно-бактерійною мікрофлорою) – у 72,3 % пацієнтів: катарального – у 35,3 %, лакунарного – у 26,4 %, некротичного (нерідко наліт виходив за межі мигдаликів) – у 8,4 %, фолікулярного – у 2,2 %. Гранульозний фарингіт спостерігався у 8,9 % осіб. Бактеріологічно обстежувалися всі хворі з гострим тонзилітом (провізорний скринінг на дифтерію), з яких у 30,2 % пацієнтів виділена патогенна флора: β-ге-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

молітичний стрептокок, пневмокок, золотистий стафілокок і мікробні асоціації. Враховуючи це, більшість хворих отримувала антибіотики ( $\beta$ -лактамі), ще на догоспітальному етапі, які виявлялися неефективними.

Одним з постійних клінічних симптомів були збільшення печінки – у 82,0 % хворих, селезінки – у 68,8 %. У 31,2 % пацієнтів селезінка залишалася в межах норми. Симптоми гострого гепатиту спостерігалися у 5,2 % хворих, гіпербілірубінемія була помірною і не перевищувала 50 мкмоль/л з переважанням прямої фракції. Підвищення активності АлАТ сироватки крові було у 4 пацієнтів. Тривалість жовтяниці не перевищувала 7-10 днів.

У 12,7 % осіб спостерігали рожеолозний, папулозний, велико-плямистий висип, іноді з тенденцією до злиття на 7-15-й день хвороби. Він утримувався від 3-4 до 10 діб і у половини хворих виникав на фоні лікування антибіотиками.

У більшості обстежуваних (58,7 %) підвищення температури тіла було в межах 38 °С, у 28,0 % – 38-39 °С, вище 39 °С – у 13,3 %. Тривалість гарячки також була різною – від декількох днів до 26 і більше. Висота, тривалість і характер температури не залежали від віку хворого. Призначення глюкокортикоїдів у дозі 1 мг/кг нормалізувало температуру тіла у 80-90 % хворих на 4-5-у добу. Ці обставини підтверджують імунний, цитокіновий генез гарячки при ІМ.

Лейкоцитоз зареєстрований у 74,4 % пацієнтів. До 15,0 Г/л він був у 79,5 %, до 20,0 Г/л – у 14,1 %, вище 20,0 Г/л – у 6,4 % осіб. У 21,2 % хворих спостерігався нормоцитоз, у 4,4 % – лейкопенія. Зміни лейкоцитарної формули характеризувались лімфомоноцитозом (62-71 %) у 77,8 % хворих, появою моноцитоподібних лімфоцитів на 6-12-й день недуги до 12-43 %. Атипові мононуклеари були виявлені у 77,8 % осіб. Гіперлейкоцитоз, як і лейкопенія, були винятком.

Необхідно відзначити, що тривалість середнього ліжко-дня у хворих на ІМ не є переконливою, так як у деяких випадках вони виписувались до настання повного видужання, тобто до нормалізації показників периферичної крові, розмірів печінки і селезінки. До моменту виписки повне клінічне одужання спостерігалось у всіх хворих з лейкопенією, у половини – з нормоцитозом і у 35,0 % – з лейкоцитозом.

Перебіг ІМ у 11 пацієнтів старше 35 років був тяжким з атиповим перебігом. Хворі госпіталізувались у пізні терміни: 2-3-й тиждень недуги. З діагнозом ІМ було скеровано тільки 2 особи. Перебіг недуги був на несприятливому преморбід-

ному фоні: вегето-судинна дистонія (1), хронічний гастрит, гепатохолецистит (2), недостатність мітрального клапана (1), цукровий діабет (1). Початок хвороби гострий, висока температура тіла спостерігалась у всіх осіб протягом 2-3 тиж., виражені симптоми інтоксикації: біль голови, кашель, болі в м'язах, суглобах. Ураження носоглотки, одутлості обличчя, утрудненого носового дихання не було, що, можливо, пов'язано з інволюційними процесами в лімфоїдній тканині. Один з ранніх симптомів – збільшення задньошийних, нерідко в поєднанні з підщелепними, лімфатичних вузлів. У 2 хворих відзначено конгломерати вузлів з проявами періаденіту. Слизова оболонка ротоглотки незначно гіперемічна, піднебінні мигдалики збільшені (гіпертрофія II-III ступеня), гнійні нальоти спостерігались тільки у 3 пацієнтів. Збільшення печінки було у всіх, селезінки – у 4 осіб. У 3 хворих спостерігалась субіктеричність склер і шкіри. Підвищення білірубіну до 35-43 мкмоль/л, підвищення АлАТ – 1,5-3,1-4,6 од. У 2 пацієнтів був короподібний висип, який виник ще на догоспітальному етапі на введення  $\beta$ -лактамічних антибіотиків. Помірний лейкоцитоз встановлено у 9 хворих, у 2 – лейкопенія, але з перевагою одноподібних клітин, кількість атипових мононуклеарів коливалась у межах від 10 до 22 %.

Діагноз ІМ у 8 осіб підтверджено виявленням антитіл класу IgM до капсидного антигену VCA/ВЕБ. При вірусологічному дослідженні методом ПЛР у лейкоцитах периферичної крові з обстежуваних виявлено ДНК EBV.

Отже, до особливостей, які утруднюють диференційну діагностику ІМ у дорослих, можна віднести, крім віку хворих, наявність в початковому періоді болю в м'язах і суглобах. Ступінь тяжкості недуги, в основному, середній. Аденопатія випереджає розвиток гострого тонзиліту, який у більшості перебігає без нальотів. Відсутня спленомегалія. Ураження носоглотки, порівняно з дітьми, трапляється значно рідше і менше виражено [8, 9, 11]. На фоні помірного лейкоцитозу, а нерідко і лейкопенії, поява моноцитоподібних лімфоцитів відбувається повільніше, не скоріше 2-3-го тиж.

Доцільність призначення антибіотиків при ІМ є дискусійною, оскільки деякі дослідники вважають, що антибіотики слід призначати тільки в разі виділення стрептококів [9, 12]. Інші вважають, що антибіотики спричиняють масову загибель природної грамнегативної мікрофлори травного каналу і розвиток дисбактеріозу. Ендотоксини, що виділяються при загибелі мікроорганізмів, всмок-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

туються в кров'яне русло, спричиняючи гіперстимуляцію В-клітинної ланки імунітету. У подальшому це призводить до імунологічного реагування не тільки на ендотоксин збудника, а й на інші токсини, що потрапляють з кишок [13].

Лікування хворих на ІМ, викликаний ВЕБ, на підставі даних літератури [12, 14-16], повинно бути комплексним, проводиться під лабораторним контролем і включати застосування препаратів: інтерферону (ІФН)- $\alpha$ , аномальних нуклеотидів, імунокоректорів, замісних імунотропних препаратів, глюкокортикостероїдних гормонів, симптоматичних середників.

ІФН- $\alpha$  (реаферон) при середньотяжкому перебігу можна призначати у вигляді монотерапії, мінімальні дози 2 млн ОД/добу (по 1 млн 2 рази на день) внутрішньом'язово, щоденно, перший тиждень, другий – тричі на тиждень, або віферон – 2 рази на день по 500 000 МО. Курс 5 діб. При тяжкому перебігу ІМ – неовір (250 мг дом'язово через 48 год 5 днів) або поєднання віферону з преднізолоном.

Аномальні нуклеотиди – валацикловір (валтрекс), ганцикловір (цимевен) або фамцикловір (фамвір) – курс лікування не менше 14 днів, перші 7 днів бажано вводити внутрішньовенно. Вони пригнічують розмноження вірусів у клітині, призначаються в разі тяжкого ступеня недуги в поєднанні з ІФН- $\alpha$ .

Доцільно застосовувати імуноглобуліни для внутрішньовенного введення при тяжкому ступеню до 10-15 г та аналоги гормонів тимуса: тимоген, імунофан, тактивін. Глюкокортикоїди (в дозі 1 мг/кг/добу коротким курсом не більше 5-7 днів).

### Висновки

1. Клінічні форми ІМ у дорослих були наступними: у хворих до 30 років переважали фарингеальні (тонзиллярна та тонзило-залолиста) форми, у старших – екстрафарингеальні (залолисто-вісцеральні) форми хвороби.

2. До клінічних особливостей ІМ у дорослих можна віднести: лімфаденопатію, яка випереджає розвиток гострого тонзиліту на 3-4 дні та буває значно рідше, слабше ураження носоглотки, переважання катарального тонзиліту, триваліша температурна реакція, нерідко відсутня спленомегалія.

3. На фоні помірного лейкоцитозу, а нерідко і лейкопенії, віроцити з'являються повільніше, не раніше 2-3-го тижня.

4. Атиповий перебіг і відсутність віроцитозу на першому тижні недуги ускладнюють діагностику ІМ на ранніх стадіях хвороби.

### Література

1. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease // *Oral Dis.* – 1997. – Suppl. 1. – S153-S156.
2. Cohen J.I. The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host // *Current Opinion in Immunology.* – 1999. – V. 11. – P. 365-370.
3. Faulkner G.C., Kraejewski A.S., Crawford D.H.A. The ins and outs of EBV infection // *Trends in Microbiology.* – 2000. – V. 8. – P. 185-189.
4. Гурцевич В.Э., Афанасьева Т.А. Гены латентной инфекции Епштейна-Барр (ВЕБ) и их роль в возникновении неоплазий // *ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.* – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 68-75.
5. Kragstbjerg P. Chronic active mononucleosis // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1997. – V. 29, N 5. – P. 517-518.
6. Маланшенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Епштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач.* – 2003. – № 9. – С. 32-38.
7. Дзяк Г.В., Шостакович-Корецька Л.Р., Маврутенков В.В. и др. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, у 46-летнего мужчины // *Сучасні інфекції.* – 2002. – № 3. – С. 116-119.
8. Нисевич Н.И., Казарин В.С., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз у детей. – М., 1975. – 187 с.
9. Чирешкина Н.М. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей. – М., 1973. – 152 с.
10. Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г., Палатна Л.О. Клінічні варіанти перебігу Епштейна-Барр-інфекції в дітей // *Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6.05.2004 р.).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 106-108.
11. Маврутенков В.В., Шостакович-Корецька Л.Р. Сучасні аспекти клінічної картини інфекційного мононуклеозу // *Інфекційні хвороби.* – 2000. – № 4. – С. 19-21.
12. Peter J., Ray C.G. Infections Mononucleosis // *Pediatrics Rev.* – 1998. – V. 19, N 8. – P. 276-279.
13. Журбіна А.І. Особливості діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу // *Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6.05.2004 р.).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 79-81.
14. Дидковский Н.А., Маланшенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов // *Аллергология.* – 1998. – № 4. – С. 26-32.
15. Sakai Y., Ohga S., Toneyawa Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection // *Leuk. Res.* – 1997. – V. 21, N 10. – P. 941-950.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

16. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 43-48.

### FEATURES OF CLINICAL COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN ADULTS

L.Yu. Shevchenko, T.V. Pokrovska, V.I. Beldiy, T.I. Aleksanian

**SUMMARY.** Clinical forms of infectious mononucleosis (IM) in different age groups of patients have been

analyzed. It has been established that clinical features of IM in adults are lymphadenopathy, which appears 3-4 days before the development of acute tonsillitis and occurs much rarely, the epipharynx damage is slighter, the signs of catarrhal tonsillitis predominate, prolonged temperature reaction, not rarely splenomegaly is absent. Against a background of moderate leukocytosis and not rarely leukopenia, the appearance of virocytes occurs slower, not earlier than the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> week. Atypical course and absence of virocytosis during the first week of disease complicate the diagnosis of IM on the early stages of disease.

© Матейко Г.Б., Дикий Б.М., Прокоф'єва О.О., 2005  
УДК 616-039.3+616.9+618.2-082

**Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, О.О. Прокоф'єва**

## ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ ЖІНОК З ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Івано-Франківська державна медична академія, обласна клінічна інфекційна лікарня, лабораторія обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом

У вагітних з реплікативними і ДНК-негативними формами цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) вивчений вміст прозапального (ФНП- $\alpha$ ) і проти-запального (ІЛ-4) цитокінів у сироватці крові. Отримані результати вказують на зміни цитокінового профілю на системному рівні. Концентрація цитокінів відрізняється при нереплікативних і реплікативних формах інфекції. Для останніх характерний дисбаланс цитокінів, зумовлений інтенсивним зростанням секреції ФНП- $\alpha$ , що може бути використано в клініці для оцінки активності ЦМВІ та її несприятливого впливу на перебіг вагітності, розвиток плода, стан новонародженого.

Цитомегаловірусна інфекція належить до опортуністичних інфекцій, які проявляються клінічно тільки в умовах первинного чи вторинного імунodefіциту [1-3]. Реактивації хронічної латентної ЦМВІ під час вагітності сприяють певні імунні зміни в організмі вагітної. Сама вагітність внаслідок імуносупресивного впливу (високий рівень статевих гормонів, пригнічення клітинного імунітету, наявність супресивних факторів плазми) може протидіяти природній противірусній резистентності [4, 5]. Тому ЦМВІ є однією з найчастіших причин акушерської та перинатальної

патології, внутрішньоутробного інфікування плода [3, 6, 7]. Щоб глибше оцінити характер інфекційного процесу на тлі вагітності, необхідно вивчати стан імунної системи організму вагітної жінки. Для прогнозування ризику розвитку ускладнень вагітності, зумовлених ЦМВІ, найбільший інтерес становить дослідження системи цитокінів, які відіграють провідну роль у координації імунних реакцій і є якісними показниками ефективності функціонування окремих факторів імунітету [8, 9].

Метою роботи було вивчити вміст деяких цитокінів – фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) – прозапального і протизапального – у сироватці крові вагітних з різними формами ЦМВІ для оцінки взаємозв'язку цих показників і можливого використання їх в якості прогностичних критеріїв активності інфекційного процесу, його несприятливого впливу на перебіг вагітності, розвиток плода, стан новонародженого.

### Матеріали і методи

Обстежено 30 вагітних з ЦМВІ віком від 18 до 29 років. Першу групу склали 13 вагітних, у яких позитивні результати визначення ДНК ЦМВ в крові служили доказом реплікативної форми інфекції. Наявність низькоавідних анти-ЦМВ-IgG у 3

жінок даної групи дала підставу діагностувати гострий інфекційний процес, а у решти 10 ДНК-позитивних пацієнток з високоавідними анти-ЦМВ-IgG мала місце реактивація хронічної інфекції. У другу групу ввійшло 17 жінок з латентною формою ЦМВІ і від'ємними результатами ПЛР на ДНК ЦМВ у сироватці крові. Слід відзначити, що у 8 вагітних цієї групи низькоавідні анти-ЦМВ-IgG свідчили на користь свіжої, первинної інфекції, а у 9 – високоавідні анти-ЦМВ-IgG вказували на давність інфекційного процесу і хронічну форму захворювання. В якості контрольної групи служили 12 здорових неінфікованих жінок з необтяженим акушерським анамнезом і фізіологічним перебігом вагітності. Вміст ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою діагностичних наборів, розроблених ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ). Чутливість методу становила 2 пг/мл. Результати визначали спектрометрично при довжині хвилі 450 нм.

### Результати досліджень та їх обговорення

Як свідчать результати лабораторних досліджень, у сироватці крові жінок першої групи рівень досліджуваного ФНП- $\alpha$  значно перевищував показники у здорових вагітних і становив  $(10,81 \pm 1,90)$  проти  $(0,94 \pm 0,05)$  пг/мл ( $P < 0,01$ ), тобто зростав в 11,5 разу. Таке різке зростання продукції макрофагами прозапального ФНП- $\alpha$  свідчить про значимість реплікації ЦМВ для активації синтезу даного цитокіну на системному рівні, що вказує на активацію Th-1 типу імунної відповіді з протівірусним ефектом. Що стосується вмісту у сироватці крові протизапального ІЛ-4, який забезпечує Th-2 тип імунної відповіді і стимуляцію гуморальної ланки імунітету, то у вагітних з реплікативною формою ЦМВІ також виявлено достовірне підвищення його концентрації у 2,3 разу порівняно з контрольною групою – відповідно  $(9,80 \pm 1,52)$  і  $(4,26 \pm 0,84)$  пг/мл,  $P < 0,05$ .

У жінок другої групи з негативними результатами ПЛР, на відміну від першої групи, спостерігали менш інтенсивне зростання в крові рівня ФНП- $\alpha$  – тільки в 4 рази порівняно з контролем – до  $(3,82 \pm 0,30)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ) і деяку тенденцію до підвищення концентрації ІЛ-4, яка достовірно не відрізнялася від показників вмісту цього цитокіну у першій групі – відповідно  $(8,50 \pm 1,30)$  і  $(9,80 \pm 1,52)$  пг/мл,  $P > 0,05$ .

Таким чином, у вагітних контрольної групи співвідношення рівнів ФНП- $\alpha$  до ІЛ-4 становило 1:4,5, у першій групі воно виражалось як 1:1,1, а в другій – як 1:2,3. Це свідчить про те, що існуючий баланс між прозапальним і протизапальним цитокінами, характерний для здорових, не інфікованих ЦМВ вагітних, порушувався на тлі ЦМВІ. Якщо при цьому вміст ФНП- $\alpha$  різко зростав у випадку реплікативних форм інфекції порівняно з нереплікатив-

ними, то середній рівень інтерлейкіну ІЛ-4 при таких варіантах перебігу ЦМВІ достовірно не відрізнявся, хоча і перевищував такий у контрольній групі в 2-2,3 разу. Ймовірно, одночасне підвищення рівнів прозапального і протизапального цитокінів зберігає в деякій мірі баланс і визначає сприятливий перебіг інфекції без її реактивації та негативного впливу на розвиток вагітності, стан плода і новонародженого. І навпаки, для реплікативних форм ЦМВІ характерним було те, що на тлі подальшого підвищення рівня прозапального цитокіну вміст протизапального не зростав, що обумовлювало їх дисбаланс. Високий вміст ФНП- $\alpha$  може призвести, з одного боку, до зміщення імунної відповіді матері в бік Th-1, а з другого – може стимулювати синтез простагландинів. Одне й друге може викликати переривання вагітності [5, 10]. Крім цього, тривалий вплив високих концентрацій зазначеного цитокіну викликає гальмування проліферації й апоптоз ендотелію судин, що призводить до порушення мікроциркуляції в тканині плаценти, викиднів і передчасних пологів.

Що стосується клінічних симптомів ЦМВІ в першій групі пацієнток, то слід відзначити, що реплікація ЦМВ у 8 вагітних не супроводжувалася жодними клінічними проявами, тобто була безсимптомною, а у 5 маніфестувала клінічно у вигляді респіраторного (2) і моноклеозоподібного (3) синдромів. Перебіг вагітності, як і характер виявлених патологічних змін у плода й новонародженого, у жінок зазначеної групи характеризувалися несприятливим прогнозом і проявлялися: раннім (до 20 тижнів) перериванням вагітності (3), внутрішньоутробною загибеллю плода (2), ознаками вродженої ЦМВІ (4) з вісцеральними і церебральними ураженнями (гідроцефалія, кісти і кальцинати в тканині головного мозку, синдром пригнічення ЦНС, гепатит). У всіх вагітних з реплікативними формами ЦМВІ реєстрували такі акушерські ускладнення, як загрозу переривання вагітності, фетоплацентарну недостатність, багатоводдя, токсикоз, гестоз, анемію. Передчасні пологи відбулися у кожній третій жінки.

Вищевказані акушерські ускладнення при нереплікативних формах ЦМВІ мали місце тільки у вагітних з первинною латентною інфекцією (8) і не виявлялися у вагітних з хронічною латентною інфекцією (9). При цьому несприятливі наслідки для плода спостерігалися як при первинній (8), так і при хронічній (3) формах латентної ЦМВІ у матері, тільки, на відміну від першої групи, вони проявлялися частіше постнатально (7), ніж перинатально (4) у вигляді гіпотрофії, затримки внутрішньоутробного розвитку, перинатальної енцефалопатії, внутрішньоутробного інфікування.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі досліджень можна констатувати наступне. Одним з пускових механізмів у порушенні взаємодії організмів матері та плода є ЦМВІ, яка модулює імунну відповідь матері, створюючи умови для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Загальноприйнято, що провідну роль в елімінації вірусів з макроорганізму відіграє цитотоксична антигенспецифічна Т-клітинна відповідь, сила і напруженість якої регулюються цитокінами [8, 9]. Прийнята в даний час концепція механізмів імунної відповіді показує, що секреція цитокінів ІЛ-2, ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  приводить до активації Th-1 типу відповіді з протівірусним ефектом, а секреція ІЛ-4, 5, 6, 10 забезпечує Th-2 тип відповіді та стимуляцію гуморальної ланки імунітету, яка домінує під час вагітності [5, 10]. Тому Th-2 тип відповіді сприяє збереженню вагітності, а Th-1 тип, навпаки, стимулює клітинну ланку імунітету та є згубним для плода.

Якщо врахувати, що синтез ФНП- $\alpha$  підсилюється під впливом ЦМВІ, то можна припустити його участь у підвищенні скоротливої здатності міометрію, що призводить до збільшення частоти викиднів і передчасних пологів. Цей прозапальний цитокін володіє не тільки вазо- і міотропною активністю, але й плейотропним ефектом, обумовлює взаємозв'язок місцевих і загальних змін при інфекційному процесі, є медіатором гострофазової запальної відповіді, стимулює комплекс захисних реакцій організму як неспецифічних, так і специфічних, відіграє важливу роль у механізмах протівірусного захисту.

### Висновки

1. Контроль за показниками вмісту цитокінів у сироватці крові допомагає оцінити перебіг інфекційного процесу, характер імунної відповіді вагітних із ЦМВІ, а також прогнозувати вплив інфекції на перебіг вагітності, розвиток плода і стан новонародженого.

2. Високий рівень прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  відображає активність ЦМВІ і є додатковим маркером реплікативної стадії захворювання у вагітних. Він також є об'єктивним критерієм розвитку ускладнень вагітності та перинатальних ускладнень у новонароджених від матерів із ЦМВІ. Найвищі концентрації цього цитокіну спостерігалися у новонароджених з проявами внутрішньоутробної інфекції і при репродуктивних втратах (викидні, внутрішньоутробна загибель плода).

3. Якщо при нереплікативних формах ЦМВІ збільшення продукції прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  супроводжувалося одночасним зростанням вмісту протизапального ІЛ-4, що забезпечувало їх баланс, то при реплікативних формах інфекції виникав дис-

баланс цитокінів, ступінь якого корелював з тяжкістю акушерських ускладнень, уражень плода.

### Література

1. Рахманова А., Пригожина В., Неверов В. Цитомегаловирусная инфекция // Инфекционный контроль. – 2002. – № 1. – С. 25-27.
2. Ходак Л.А. Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 42-45.
3. Серов В.Н., Манухин И.Б., Кузьмин В.Н. ЦМВІ: патология беременности и плода // Акуш. и гинекол. – 1997. – № 6. – С. 16-20.
4. Кистенёва Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М., Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 6. – С. 4-8.
5. Шмагель К.В., Черешнёв В.А. Иммуниетет беременной женщины. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 226 с.
6. Веденеева Г.Н., Фоменко Б.А., Евсюкова И.И., Сельков С.А. Состояние и последующее развитие новорождённых детей от матерей с ЦМВІ // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1997. – Т. 42, № 3. – С. 25-29.
7. Катонина С.П., Костюк О.О. Роль вируса цитомегалии в формировании повреждёний ЦНС у новорождённых // Вестн. психоневрологии. – 1997. – № 9. – С. 56-59.
8. Казмірчук В., Мальцев Д. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету // Ліки України. – 2004. – № 2. – С. 15-19.
9. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
10. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции // Вестник РАМН. – 1999. – № 4. – С. 46-48.

### CYT $\kappa$ KINE STATUS $\kappa$ F PREGNANT W $\kappa$ MEN WITH CYT $\kappa$ MEGAL $\kappa$ VIRUS INFECTI $\kappa$ N

Н.В. Матеюко, В.М. Дюкй, О.О. Прокофьева

**SUMMARY.** *The general lever of proinflammatory (TNF- $\alpha$ ) and antiinflammatory (IL-4) cytokines in blood serum has been studied in the pregnant women with replicative and DNA-negative forms of cytomegalovirus infection (CMVI). The abstained results revealed changes of cytokines on the system level. Concentration of cytokines differs in nonreplicative and replicative forms of infection. Disbalance of cytokines, which is caused by high secretion of TNF- $\alpha$  is typical for the latter case and can be used clinically to evaluate a disease activity and its negative influence on pregnancy course, fetus development and newborn condition.*

© Терьошин В.О., 2005  
УДК 616.322.053: 578.36.02

**В.О. Терьошин**

## **ВПЛИВ ЕРБІСОЛУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ НА СТАН СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТОНЗИЛІТОМ ВІРУСНО-БАКТЕРІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

Луганський державний медичний університет

*Досліджено вплив ербісолу та циклоферону на стан системи інтерферону у 53 хворих на гострий тонзиліт вірусно-бактерійної етіології (ГТ ВБЕ), які мешкають в умовах екологічно несприятливих регіонів. Встановлено позитивний вплив комбінації цих препаратів на  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонпродукуючу здатність лейкоцитів, що сприяє прискоренню видужання хворих й запобігає ускладненням.*

В умовах екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами, до яких належить і Донбас, відмічається депресія загального та місцевого імунітету і стану природної антиінфекційної резистентності, що супроводжується підвищеною частотою розвитку гострих і хронічних інфекційних захворювань, зокрема тонзиліту [1-4].

Встановлено, що частота захворювань на ГТ в осіб, які постійно мешкають поблизу великих промислових підприємств гірновугільної, хімічної, коксохімічної, металургійної промисловості в Алчевську, Стаханові, Краматорську, Луганську та інших промислових містах, у 3-4 рази перевищує цей показник серед мешканців тієї ж вікової та статеві групи, котрі постійно перебувають у зонах з відносно сприятливою екологічною ситуацією [3, 5, 6]. Імунологічний моніторинг у промисловому регіоні Донбасу дозволив встановити, що у віковій групі осіб молодого, найбільш працездатного віку, в яких переважно виникають повторні ангіни та формується хронічний тонзиліт, закономірно порушується місцевий імунітет ротоглотки порівняно з особами, які мешкають у північних районах Луганської області, де практично відсутні промислові підприємства та суттєво нижчий рівень забруднення довкілля ксенобіотиками [3, 6, 7].

Розшифрування етіологічної структури хворих на ГТ, госпіталізованих у спеціалізоване інфекційне відділення, яке є клінічною базою відділу екологічної генетики та імунології УНЦМГ АМН України, дозволило встановити, що поряд з бактерійним ГТ моноетіологіч-

ного (стрептококового або стафілококового) генезу є й значна група (від 18 до 32 % від загальної кількості госпіталізованих, залежно від пори року), в яких ГТ має змішану етіологію, найчастіше вірусно-бактерійну (герпетичну в поєднанні зі стрептококовою, аденовірусну в поєднанні зі стафілококовою та ін.). При цьому, виходячи з динаміки серологічних реакцій з автоантитілами *S. pyogenes*, *S. aureus* та накопичення протівірусних антитіл у парних сироватках, при поєднанні вірусно-бактерійної етіології ангін захворювання має тривалий перебіг, нерідко ускладнюється розвитком паратонзиліту або виразково-некротичного процесу у піднебінних мигдаликах.

Тому доцільна розробка раціональних підходів до імункорекції та імунореабілітації хворих на ГТ, що виникає на тлі вторинних імунodefіцитних станів. У цьому плані, виходячи з різної етіології ГТ та нерідко змішаного (вірусно-бактерійного) генезу ГТ в осіб у конкретних екологічних умовах великих промислових регіонів, зокрема Донбасу, нашу увагу привернула можливість використання комбінації імуноактивних препаратів, що володіють протівірусною активністю, посилюють етіотропну дію антибактерійних препаратів та зумовлюють оптимальний імункоригуючий ефект як стосовно загального, так і місцевого імунітету.

Вважаємо доцільним при лікуванні ГТ змішаної ВБЕ, додатково до антибактерійних, антигістамінних і детоксикуючих препаратів, призначати комбінацію двох імуноактивних середників – ербісолу та циклоферону. Ербісол – новий вітчизняний імуноактивний препарат природного походження, що містить комплекс біологічно активних речовин з ембріональної тканини великої рогатої худоби [8]. Крім імуноактивної дії, ербісол має гепатозахисний ефект, стимулює репаративні процеси в пошкоджених тканинах і володіє протипухлинним ефектом за рахунок збільшення функціональної активності природних кілерів (NK-клітин). Ербісол добре переноситься хворими й не має протипоказань для введення [9, 10].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Циклоферон – низькомолекулярний синтетичний індуктор ендогенного  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферону. Показово, що циклоферон поряд зі стимуляцією синтезу ендогенного інтерферону, має також проти-запальний ефект. У тканинах та органах, що містять лімфоїдні елементи, циклоферон індукує високі рівні інтерферону, що забезпечує протівірусний, антибактерійний та протипухлинний ефекти, має здатність до корекції імунної системи при вторинних імунodefіцитних станах [11].

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 108 хворих на ГТ ВБЕ віком від 18 до 60 років, ушпиталених у спеціалізоване інфекційне відділення для лікування хворих на тонзиліт 4-ї міської клінічної лікарні м. Луганська. Для уточнення етіологічного діагнозу тонзиліту в усіх хворих здійснене бактеріологічне і серологічне обстеження. Для бактеріологічного обстеження забирали виділення з лакун піднебінних мигдаликів і гнійні нальоти з наступним дослідженням загальноприйнятими методами на базі міської бактеріологічної лабораторії. Серологічне дослідження проводили шляхом вивчення парних сироваток від хворих за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Ці дослідження здійснювали на базі імунологічної лабораторії міського центру з боротьби і профілактики СНІДу м. Луганська (гол. лікар – канд. мед. наук Р.Б. Чхетіані).

Зі 108 обстежених у 56 (51,8 %) з лакун піднебінних мигдаликів виділена монокультура *S. pyogenes*, у 23 (21,3 %) – монокультура *S. aureus*, у 18 (16,7 %) одночасно змішана культура *S. pyogenes* і *S. aureus*, у 8 (7,4 %) – культура ентерокока *S. faecalis* і у 3 (2,8 %) – *E. coli*. Показово, що при тяжкому перебігу ГТ частіше знаходили мікробні асоціації (*S. pyogenes* і *S. aureus*). При серологічному дослідженні у хворих було встановлено підвищення специфічних антитіл у діагностично значимих титрах до вірусу простого герпесу – у 56 (51,8 %) хворих, до вірусу грипу – у 30 (27,8 %) та до аденовірусів – у 22 (20,4 %) хворих.

Клініка гострого тонзиліту була типовою і характеризувалася загальнотоксичним синдромом і місцевими запальними змінами в ротоглотці. За час перебування у стаціонарі хворі отримували загальноприйняте лікування адекватно до тяжкості захворювання.

Для вивчення ефективності комбінації ербісолу та циклоферону усі обстежені були розділені на 2 групи: основну (53 особи), що додатково до загальноприйнятого лікування одержували ербісол і циклоферон, та групу зіставлення з 55 пацієнтів, які лікувалися тільки за допомогою загальноприйнятих препаратів у середньотерапевтичних дозах. Обидві групи були рандомізовані за тяжкістю захворювання, віком і статтю. Ербісол призначали по 2 мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 5-7 днів поспіль, циклоферон – по 2 мл 12,5 % розчину 1 раз на добу протягом 5-7 днів поспіль.

Інтерфероновий статус досліджували за мікрометодом та оцінювали за такими параметрами: концентрація сироваткового ІФН (СІФ) та здатність лімфоцитів периферичної крові синтезувати  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у відповідь на індукцію фітогем-аглютиніном [12]. Активність ІФН виражали у міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл). Дослідження інтерферонового статусу були проведені в імунологічній лабораторії на обладнанні *Sanofi diagnostic Paster*. Інтерфероновий статус досліджено в динаміці при госпіталізації і перед випискою.

Математичну обробку отриманих цифрових даних проводили на комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм *Microsoft Office 97*, *Microsoft Excel Stadia 6.1/prof* та *Statistica*.

### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень було встановлено, що у всіх хворих на ГТ ВБЕ спостерігалася пригніченість  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів. Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що до початку лікування у хворих на ГТ ВБЕ відзначаються порушення в системі інтерфероногенезу. Початковий рівень СІФ в обстежених обох груп був знижений в середньому в 2,15 разу (табл. 1).

Аналіз інтерферонового статусу дозволив встановити зниження  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів при ГТ ВБЕ у відповідь на індукцію ФГА. Відомо, що продукція  $\alpha$ -ІФН характеризує активність протівірусного захисту, а продукція  $\gamma$ -ІФН – активність імунної системи [12, 13]. У хворих обох груп рівень  $\alpha$ -ІФН у крові був у 2,1 разу нижче норми ( $P<0,01$ ). Поряд з цим до початку лікування спостерігалася низька здатність лімфоцитів до продукції  $\gamma$ -ІФН, його рівень був у 2,2 разу нижче норми ( $P<0,01$ ).

Таблиця 1

Рівні інтерферону у хворих на ГТ ВБЕ ( $M\pm m$ )

| Показник             | Норма            | Група хворих      |                  |                    |                    |
|----------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|
|                      |                  | основна (n=53)    |                  | зіставлення (n=55) |                    |
|                      |                  | до лікування      | після лікування  | до лікування       | після лікування    |
| СІФ, МО/мл           | 2,85 $\pm$ 0,05  | 1,20 $\pm$ 0,03*  | 2,70 $\pm$ 0,03  | 1,35 $\pm$ 0,03*   | 1,80 $\pm$ 0,03*.* |
| $\alpha$ -ІФН, МО/мл | 320,0 $\pm$ 10,4 | 153,1 $\pm$ 40,2* | 318,0 $\pm$ 40,2 | 154,2 $\pm$ 40,3*  | 205,0 $\pm$ 40,3*  |
| $\gamma$ -ІФН, МО/мл | 48,0 $\pm$ 3,1   | 21,8 $\pm$ 1,9*   | 47,6 $\pm$ 1,9   | 22,1 $\pm$ 1,9*    | 36,1 $\pm$ 1,9*.*  |

Примітки: суттєва різниця ( $P<0,05-0,01$ ) \* – щодо контролю; \*\* – між групами.

Отримані дані можуть свідчити, що чим нижче рівні  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ІФН, тим вища ймовірність розвитку клінічно маніфестних ускладнень (паратонзиллярні абсцеси тощо).

Таким чином, у всіх хворих на ГТ ВБЕ відзначається дисбаланс у системі інтерфероногенезу, що проявлялося суттєвим зменшення титрів СІФ і пригнібленням продукції  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ІФН. Наслідком виснаження системи ІФН є зниження резистентності організму до дії інфекційного агенту, що може приводити до розвитку специфічних ускладнень.

Застосування в комплексному лікуванні хворих ербісолу та циклоферону сприяло поліпшенню інтерфероновому статусу в обстежених хворих основної групи. Перед випискою зі стаціонару поступово зростає рівень сироваткового ІФН у хворих. Але у хворих основної групи, які додатково отримували комбінацію ербісолу та циклоферону, вивчені показники досягали норми, а у хворих групи зіставлення були суттєво нижче від норми. Так, рівень СІФ становив  $(1,80 \pm 0,03)$  МО/мл, тобто був в 1,6 разу нижче норми, рівень  $\alpha$ -ІФН –  $(205,0 \pm 40,3)$  МО/мл, тобто в 1,5 разу нижче за норму, а рівень  $\gamma$ -ІФН був у 1,3 разу нижче за норму і становив  $(36,1 \pm 1,9)$  МО/мл. Відомо, що значне зниження рівня  $\gamma$ -ІФН можна розцінювати як прогностичний критерій розвитку ускладнень.

Таким чином, на підставі отриманих даних відзначено позитивний вплив ербісолу та циклоферону на імунні показники, а саме на стан системи ІФН, що дає підставу рекомендувати комбінацію ербісолу та циклоферону для ширшого використання в умовах інфекційного стаціонару.

### Висновки

1. У хворих на ГТ ВБЕ порушується система інтерферону.

2. Інтерфероновий статус таких хворих характеризується зниженням як  $\alpha$ -, так і  $\gamma$ -інтерферон-продукуючої здатності лейкоцитів.

3. Включення до комплексу лікування хворих на ГТ ВБЕ ербісолу та циклоферону сприяє нормалізації системи інтерферону.

### Література

1. Дифференциальная диагностика и лечение ангины: Метод. рекомендации / В.М. Фролов, А.В. Мякина, И.Б. Ершова. – Луганск, 1991. – 43 с.
2. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангины у жителей промышленного региона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Луганск, 1993. – 23 с.
3. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Петруня А.М., Деменков В.Р. Иммунологические показатели у горнорабочих, страдающих хроническим тонзиллитом, и перспективы проведения

у них иммунокоррекции // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1993. – № 3. – С. 33-37.

4. Фролов В.М., Волянский Ю.Л., Заболотный К.Г. Патогенез и терапия тяжелых форм ангины (клинико-биохимические и иммунологические исследования). – Харьков–Луганск, 1997. – 182 с.

5. Пальчун В.Т. Ангина, хронический тонзиллит, сопутствующие и сопряженные с ними заболевания // Терапевт. архив. – 1988. – № 10. – С. 56-60.

6. Фролов В.М., Деменков В.Р., Петруня А.М. Показатели иммунитета у рабочих коксохимических производств при ангине и хроническом тонзиллите // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1994. – №4. – С. 6-9.

7. Терьошин В.О. Клітинні показники імунітету у дорослих хворих на ангину стрептококової етіології // Український медичний альманах. – 2003. – Том 6, № 3. – С. 155-159.

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

9. Терьошин В.О. Ефективність комбінації ербісолу і тимогену в комплексній терапії ангіни у дорослих // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ–Луганськ–Харків, 2002. – Вип. 6 (45). – С. 109-116.

10. Терьошин В.О. Вплив комбінації глутаргіну та ербісолу на рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих, що перенесли гострий тонзиліт вірусно-бактеріальної етіології // Там само. – Київ–Луганськ–Харків, 2004. – Вип. 4 (57). – С. 67-75.

11. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Методические рекомендации / А.А. Руденко и соавт. – Киев, 2000. – 24 с.

12. Дзюблик И.В., Кривохатская Л.Д., Трофименко Е.П., Ковалюк Е.В. Микрометод определения интерфероновому статусу человека в пробах цельной крови // Лабор. диагностика. – 2001. – №1. – С. 34-37.

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

### INFLUENCE OF ERBISOL AND CYCLOFERON ON INTERFERON SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE TONSILLITIS OF VIRUS-BACTERIAL ETIOLOGY

V.O. Terioshyyn

**SUMMARY.** The influence of erbisol and cycloferon on condition of interferon system has been researched in 53 patients with acute tonsillitis of virus-bacterial etiology who live in conditions of ecologically unfavourable regions. Fixed positive influence of a combination of the given preparations upon  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferon-producing ability of leucocytes, which promotes the patients recovering and prevents the development of complications.

**І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, В.Ф. Пюрик, Л.Р. Грижак**

# ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

Івано-Франківська медична академія, обласна клінічна інфекційна лікарня

*Обстежено 33 ВІЛ-інфікованих пацієнти. Виявлено, що 87,9 % з них мають хронічний вірусний гепатит, переважно гепатит С (30,3 %) та В+С (45,4 %). Активність хронічного гепатиту зростає з поглибленням імунodefіциту, переходом ВІЛ-інфекції в ІІІ і ІV стадію. Гепатит С характеризується вищою реплікативною та цитопатичною активністю, ніж гепатит В+С, має прогресивний перебіг і частіше супроводжується глибокою лімфопенією. Наявність активної герпесвірусної інфекції (цитомегаловірусної, герпесвірусної 1/2 типів і в поєднанні з Епштейна-Барр інфекцією) сприяє поглибленню імунodefіциту та розвитку патології жовчних ходів.*

Поліетіологічні ураження печінки є одними з найпоширеніших патологій у ВІЛ-інфікованих осіб. У цих пацієнтів спостерігаються вірусні гепатити з парентеральним, рідше – з фекально-оральним механізмом передачі; ураження герпесвірусної, токсоплазмової, туберкульозної, мікобактерійної та кандидної природи. Нерідко трапляються токсичні гепатити, які пов'язані зі зловживанням психоактивних речовин, алкоголю, застосуванням протитуберкульозної та антиретровірусної терапії тощо [1, 2].

Не вивченими залишаються питання пато-, імун- та морфогенезу на тлі ВІЛ-інфекції. Не зрозуміло, чи можуть хронічні вірусні гепатити трактуватися як опортуністичні інфекції [3, 4].

## Матеріали і методи

Обстежено 33 ВІЛ-інфікованих пацієнти інфекційної лікарні за 2004 рік (чоловіків – 24, жінок – 9). Стан гепатобіліарної системи оцінювали за допомогою УЗД і біохімічних маркерів гепатиту. Для вивчення особливостей перебігу хронічних гепатитів аналізували їх активність (за показниками АлАТ і АсАТ) у різних групах хворих, які формувалися з числа обстежених за принципом когорт (когорти пацієнтів за етіологією гепатиту (В, С, В+С), за клінічною стадією ВІЛ-інфекції (І, ІІ, ІІІ, ІV стадії), за наявністю герпесвірусних інфекцій (цитомегаловірусної (ЦМВ), герпесвірусної 1/2 типів (HSV1/2), активної і латентної, Еп-

штейна-Барр-вірусної (ЕБВ) та поєднання ЦМВ+ЕБВ). У кожній з цих когорт хворих вираховували середній бал активності гепатиту (А) за формулою:  $A = (1X + 2Y + 3Z)/n$ , де 1 – мінімальна активність гепатиту, 2 – помірна активність, 3 – виражена активність, X, Y, Z – кількість хворих з відповідним балом активності, n – загальна кількість хворих у когорті. Вірусну природу захворювання підтверджували, визначаючи серологічні маркери вірусних гепатитів (HBsAg, анти-HBs(IgG+IgM), анти-HBs-IgM, HBeAg, анти-HCV, анти-HAV IgM). Методом ПЛР встановлювали фазу реплікації вірусу. Герпесвірусні інфекції діагностували шляхом визначення антитіл класів IgM та IgG у реакції твердофазного ІФА. Визначали рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду як показники процесів перекисного окислення ліпідів.

## Результати досліджень та їх обговорення

Серед 33 обстежених виявлено споживачів ін'єкційних наркотиків 31 (чоловіків – 23 і 8 жінок), заражених статевим шляхом було 2.

І клінічну стадію ВІЛ-інфекції діагностовано у 2, ІІ – в 16, ІІІ – у 13, ІV – у 2 хворих (табл. 1). У всіх обстежених виявлено ураження гепатобіліарної системи: гепатомегалію, ущільнення паренхіми та гіперехогенність ультразвукового сигналу печінки, потовщення стінок жовчного міхура. У частини хворих на УЗД візуалізували ущільнення паренхіми підшлункової залози (36,4 %) та була збільшена селезінка (33,3 %). Жовтяниця спостерігалася в 3 (в 1 з гострим ГС і в 2 з хронічним ГС) – 12,1 % з рівнем загального білірубіну 32,2-70,9 мкмоль/л. Активність гепатиту (незалежно від етіології) змінювалася відповідно до стадії ВІЛ-інфекції: у ІІ клінічній стадії переважала мінімальна активність (75,0 %), у ІІІ стадії – помірна активність (53,8 %), у ІV – виражена (50,0 %) і помірна активність (50,0 %). Встановили динаміку середнього балу активності гепатиту залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції:  $A_I = 1,5$ ,  $A_{II} = 1,25$ ,  $A_{III} = 1,53$  і  $A_{IV} = 2,5$ . З причини задовільного імунітету в хворих у І клінічній стадії  $A_I > A_{II}$ , а наростання

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

$A_{III}$  і  $A_{IV}$  пояснюється посиленням патологічних процесів у печінці на тлі поглиблення імунodefіциту й опортуністичних інфекцій.

Шляхом маркерної діагностики встановлено етіологічний спектр і гостроту перебігу уражень печінки: гострий ГС – в 1 хворого (3,0 %), хронічний ГВ – у 3 (9,1 %), хронічний ГС – у 10 (30,3 %), хронічний мікст-гепатит В+С – у 15 (45,5 %), гепатит нез'ясованого походження (ГНП) залишився в 4 пацієнтів (12,1 %).

Цироз печінки діагностовано у 2 пацієнтів (6,1 %) як наслідок ГС (1) і гепатита В+С (1 хворий). Оцінюючи середній бал активності у групах хворих з хронічним гепатитом різної етіології встановлено (табл. 2), що ГС притаманна вища активність ( $A_C=1,73$ ), ніж гепатиту В+С ( $A_{B+C}=1,4$ ) чи ГВ ( $A_B=1,33$ ), і найменший бал активності був у групі з гепатитом нез'ясованого походження ( $A_{ГНП}=1,0$ ).

Хворим на хронічний ГС притаманна клінічно виражена форма з помірною активністю – 54,5 % і рідше – безсимптомна з мінімальною активністю – 36,4 %. Середній бал активності ГС становив  $A_C=1,73$ . В одній пацієнтки розвинувся цироз печінки, ниркова недостатність, сепсис з летальним вислідом впродовж поточного року. У всіх пацієнтів вірусний процес перебував у фазі реплі-

кації (РНК HCV+). Загальна кількість лімфоцитів, яка відображає ступінь імуносупресії [5] в цій групі хворих, становила  $1349,4 \pm 82,0$  в 1 мкл крові.

Мікст-гепатит В+С (табл. 2) у 60,0 % характеризувався мінімальною, а в 40,0 % – помірною активністю. Вірусемія виявлена не в усіх пацієнтів з цієї групи: у 8 – ДНК HBV+ і РНК HCV+ (53,3 %), у 2 – тільки РНК HCV (13,3 %). У 5 хворих (33,3 %) процес був на стадії інтеграції. Хоча в 1 пацієнтки розвинулися ознаки цирозу печінки, але летальних вислідів за поточний рік не було. У пацієнтів з мікст-гепатитом В+С, на відміну від тих, що мали тільки ГС, середня кількість лімфоцитів в 1 мкл крові була вищою ( $1591,2 \pm 104,0$ ,  $P < 0,05$ ). Процеси перекисного окислення ліпідів (за рівнем малонового діальдегіду) у них відбувалися менш активно, ніж у хворих на ГС, в 1,2 разу – ( $3,89 \pm 0,03$ ) проти ( $4,66 \pm 0,03$ ) нмоль/мл,  $P < 0,05$ .

У 23 пацієнтів (69,7 %) виявлено супутню хронічну герпесвірусну інфекцію: ЦМВ-інфекція – у 10 (у 6 – активна і в 4 – латентна, у 5 – поєднана з латентною ЕБВ-інфекцією), простий герпес 1/2 типів – у 7 (у 5 в активній формі). Серед інших опортуністичних недуг спостерігався легеневий туберкульоз – у 8 (24,2 %), бактерійні пневмонії – у 7 (21,2 %), кандидоз – у 14 (42,4 %). У хворих із супутньою ЦМВ-інфек-

Таблиця 1

Кількість хворих з ураженням печінки при ВІЛ-інфекції

| Ураження печінки       | Клінічна стадія ВІЛ-інфекції |    |     |    | Всього хворих з гепатитом |
|------------------------|------------------------------|----|-----|----|---------------------------|
|                        | I                            | II | III | IV |                           |
| Гострий гепатит С      | -                            | 1  | -   | -  | 1                         |
| Хронічний гепатит В    | -                            | 1  | 2   | -  | 3                         |
| Хронічний гепатит С    | 1                            | 6  | 2   | 1  | 10                        |
| Хронічний гепатит В+С  | 1                            | 6  | 7   | 1  | 15                        |
| Хронічний ГНП          | -                            | 2  | 2   | -  | 4                         |
| Цироз печінки          | -                            | 1  | -   | 1  | 2                         |
| Всього ВІЛ-інфікованих | 2                            | 16 | 13  | 2  | 33                        |

Таблиця 2

Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію за ступенем активності гепатиту та фазою вірусної реплікації

| Ступінь активності          | Кількість хворих з хронічним гепатитом |         |           |          |
|-----------------------------|----------------------------------------|---------|-----------|----------|
|                             | В, n=3                                 | С, n=11 | В+С, n=15 | ГНП, n=4 |
| Мінімальний                 | 2                                      | 4       | 9         | 4        |
| Помірний                    | 1                                      | 6       | 6         | -        |
| Виразений                   | -                                      | 1       | -         | -        |
| Середній бал активності (А) | 1,33                                   | 1,73    | 1,4       | 1,0      |
| ДНК HBV                     | 2                                      | -       | -         | -        |
| РНК HCV                     | -                                      | -       | 2         | -        |
| (ДНК HBV+ РНК HCV)          | -                                      | 8       | 7         | -        |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цією середній бал активності хронічних гепатитів (незалежно від етіології) становив 1,5 (при активній ЦМВ – 1,8, при латентній – 1,0). Якщо у хворого було поєднання ЦМВ і ЕБВ, середній бал активності гепатиту становив 1,8. У хворих із супутньою HSV1/2-інфекцією активність хронічного гепатиту (незалежно від етіології) становила 1,38 балу (з активним герпесом – 1,8, з латентним – 1,33). Отже, активність процесів цитолізу при хронічному гепатиті є вищою у хворих із супутніми ЦМВ-, HSV1/2-інфекцією в активній фазі, а також у разі поєднання ЦМВ і ЕБВ-інфекції, навіть без ознак їх активності. Виявлений кореляційний зв'язок між наявністю ЦМВ-, HSV1/2-інфекцій та гіпотонії жовчного міхура, позапечінкових і внутрішньопечінкових жовчовивідних шляхів, що свідчить про тропність і патологічний вплив герпесвірусів на епітелій жовчовивідних протоків на тлі ВІЛ-інфекції.

### Висновки

1. У 87,9 % ВІЛ-інфікованих діагностовано хронічні вірусні гепатити, переважно С і В+С (у 75,7 % пацієнтів).
2. Активність хронічних гепатитів наростає паралельно до глибини імунodefіциту і клінічної стадії ВІЛ-інфекції.
3. Хронічний гепатит С є опортуністичною інфекцією, має виражений цитопатичний ефект, прогресуючий перебіг, часто призводить до цирозу печінки і супроводжується глибшим імунodefіцитом, ніж гепатит В+С.
4. Мікст-гепатит В+С перебігає сприятливіше, з меншою активністю, ніж гепатит С, відносно рідше прогресує в цироз печінки, що можна пояснити інтерференцією вірусів і взаємним гальмуванням їх реплікації.
5. Супутні активні цитомегаловірусна інфекція і герпесвірусна інфекція 1/2 типів, а також у поєднанні з Епштейна-Барр-вірусною інфекцією сприяють поглибленню імунodefіциту та розвитку патології жовчовивідних шляхів.

### Література

1. Шахгильдян В.И., Кравченко А.В., Пархоменко Ю.Г. и др. Поражение печени при вторичных заболеваниях у больных с ВИЧ-инфекцией // Терапевт. архив. – 2002. – Т. 74, № 11. – С. 40-43.
2. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. – 2-е видання, перероблене і доп. – Київ: Здоров'я, 2004. – 534 с.
3. Кириченко П.Д., Кирилюк Т.О. Імунна відповідь у хворих на ВІЛ/НСV-коінфекцію // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 9-13.
4. Diepolder H.M., Zachoval R., Hoffmann R.M. et al. The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C // J. M. Med. – 1996. – V. 74. – P. 583-588.
5. Диагностика вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных // Генодиагностика инфекционных болезней: 5-я Всерос. науч.-практ. конф. (19-21.10.2004 г.). – М., 2004. – Т. 1. – С. 256-258.

### THE PECULIARITIES OF LIVER DAMAGES IN HIV-INFECTED PATIENTS

I.H. Hryzhak, B.M. Dykyj, V.F. Pyuryk, L.R. Hryzhak

*SUMMARY. 33 HIV-infected patients were examined. 87,88 % of them have chronic virus hepatitis; mainly hepatitis C (30,3 %) and B+C (45,4 %). The activity of chronic hepatitis increases with the intensifying of the immunodeficiency when HIV-infection passes into the III and IV stage. Chronic hepatitis C is accompanied by the higher replicative and cytopathic intensity than hepatitis B+C and more frequently is progressed into hepatic cirrhosis. The active herpes virus infection (cytomegalovirus, herpesvirus of 1/2 types and combined with the Epstein-Barr infection) increases the stage of immunodeficiency and development of the biliary passage pathology.*

© Рябоконь О.В., Андрейчин М.А., Колесник Ю.М., 2005  
УДК 616.36-002.2:616.12-008.318]-092:612.8:612.4]-085.244

**О.В. Рябоконь, М.А. Андрейчин, Ю.М. Колесник**

## **ПОКАЗНИКИ НЕЙРОЕНДОКРИННОГО СТАТУСУ ВОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

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

*Встановлено, що у хворих на ХГС монотерапія інтерфероном супроводжується поліпшенням показників нейроендокринного статусу. Підвищення потужності варіабельності ритму серця, що поєднується з підвищенням індексу вегетативного балансу і вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів на фоні інтерферонотерапії, супроводжується формуванням первинної біохімічної, а в деяких хворих і вірусологічної ремісії.*

Актуальність вивчення HCV-інфекції обумовлена високою частотою хронізації, широким розповсюдженням, прогресивним перебігом, частими несприятливими вислідами, труднощами етіотропної терапії. На сьогодні єдиним засобом монотерапії хронічного гепатиту С (ХГС) залишаються інтерферони (ІФН)- $\alpha$  [1]. Відповідно до сучасних уявлень, в адаптації до стресових факторів і в патогенезі багатьох захворювань нейрогормональний фон організму має вирішальне значення, тому що всі процеси, у тому числі мікроциркуляція крові, тканинне дихання та інші метаболічні реакції на клітинному і субклітинному рівнях, інтегруються та координуються нейроендокринними механізмами [2, 3]. На сьогодні практично не вивчений вплив ІФН-терапії на показники нейроендокринної регуляції у хворих на ХГС. Становить інтерес вивчення ролі показників нейроендокринного статусу у хворих на ХГС в оцінці ефективності ІФН-терапії.

Мета роботи – вивчити динаміку спектральних показників варіабельності ритму серця (ВРС), вмісту кортизолу в сироватці крові та депонованих в еритроцитах катехоламінів у хворих на ХГС з різними результатами монотерапії ІФН.

### **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 і 16 жінок). Етіологічно діагноз підтверджений кількаретовим виявленням у сироватці крові антитіл до вірусу гепатиту С (анти-HCVcor IgM, анти-HCV IgG) методом ІФА та HCV RNA методом ПЛР. Маркерів гепатиту В (HBsAg, HBeAg, анти-HBVCcor IgM, DNA HBV) та А (анти-HAV IgM) у крові хворих не було. Всі пацієнти одержали 6-місячний курс монотерапії рекомбінантним інтерфероном- $\alpha 2b$  (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, в крові HCV RNA+. Ефективність протівірусної терапії оцінювали за критеріями, прийнятими Європейською групою з вивчення гепатиту [4].

Хворі були розділені на три групи залежно від результатів ІФН-терапії: 1-а – 15 пацієнтів, що відповіли на ІФН-терапію формуванням первинної повної ремісії (нормалізація активності АлАТ, відсутність у крові HCV RNA), 2-а – 17 осіб, що відповіли на ІФН-терапію формуванням первинної біохімічної ремісії при відсутності вірусологічної відповіді (нормалізація активності АлАТ, збереження в крові HCV RNA), 3-я – 15 хворих, що не відповіли на ІФН-терапію (наявність у крові HCV RNA, підвищена активність АлАТ). В одній пацієнтки спостерігалася лише вірусологічна ремісія при відсутності первинної біохімічної відповіді.

Нині кількісними маркерами вегетативної регуляції є аналіз варіабельності ритму серця (ВРС). Стандарти використання в клінічній практиці ВРС розроблені робочою групою Європейського товариства кардіології та Північноамериканського товариства кардіостимуляції й електрофізіології [5]. Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалографії здійснювали з використанням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab-2000 за стандартною методикою. Аналізували наступні спектральні параметри ВРС: Total power,  $\text{мс}^2$  – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000–0,400 Гц; VLF,  $\text{мс}^2$  – потужність в діапазоні 0,003–0,040 Гц; LF,  $\text{мс}^2$  – потужність в діапазоні 0,040–0,150 Гц; HF,  $\text{мс}^2$  – потужність в діапазоні 0,150–0,400 Гц; LF norm %, HF norm % – відносні показники, що відбивають внесок кожного спект-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рального компоненту в спектр нейрогуморальної регуляції; співвідношення LF/HF – індекс вегетативного балансу.

При дослідженні вмісту кортизолу в сироватці крові використані ELISA-набори для кількісного виміру DRG (Німеччина). Метод імуноферментного аналізу проведений з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія).

Функціональний стан симпатoadреналової системи оцінювали шляхом визначення цитохімічним способом вмісту депонованих в еритроцитах периферичної крові катехоламінів, рівень яких прямопропорційний їх рівню в плазмі [6, 7]. Кількісну оцінку вмісту еритроцитарних катехоламінів (*Cont CA*, ум. од.) проводили з використанням системи цифрового аналізу зображення *VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина)*, що включає в себе мікроскоп *Axioskop (Zeiss, Німеччина)*. Зображення аналізували в автоматичному режимі з використанням пакета статистичних програм *VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина)*.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програми «*Microsoft Excel*». Оцінювали середні значення (*M*), середні помилки середньої арифметичної (*m*), коефіцієнти кореляції (*r*), достовірність результатів оцінювали за допомогою критерію Стюдента, вираховували відсоток відхилення показників від відповідних у групах порівняння.

### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень виявлено, що через 6 міс. ІФН-терапії у всіх хворих поліпшувалися показники нейроендокринного статусу. При цьому у пацієнтів з повною первинною ремісією та первинною біохімічною ремісією при відсутності вірусологічної відповіді, порівняно з показниками до початку лікування, зареєстроване достовірне збільшення потужності ВРС у всіх досліджуваних ділянках спектру: загальної потужності *Total power*

(+62,8 і 52,6 % відповідно), потужності спектру впливу гуморальних систем *VLF* (+64,5 і 56,5 %), симпатичної *LF* (+91,3 і 77,6 %) і парасимпатичної активності *HF* (+46,6 і 35,9 %). Збільшення потужності ВРС у досліджуваних ділянках спектру в пацієнтів обох груп супроводжувалося відновленням вегетативного балансу, про що свідчило достовірне, порівняно з відповідними показниками до початку лікування, зменшення частки парасимпатичних впливів *HF norm* (–9,1 і –9,5 %) і достовірне збільшення індексу вегетативного балансу *LF/HF* (+46,6 і 35,9 %) при тенденції до підвищення частки симпатичних впливів *LF norm* у загальному спектрі вегетативної регуляції. До того ж, про активацію симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової систем свідчило й достовірне збільшення вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів (+42,6 і +29,1 %) при тенденції до підвищення вмісту кортизолу в сироватці крові (табл. 1). При цьому у пацієнтів зі збереженням після ІФН-терапії підвищеної активності АлАТ та HCV RNA+ (3-я група), порівняно з відповідними показниками до лікування, зареєстроване достовірне підвищення лише потужності в спектрі дуже низьких частот *VLF* (+23,9 %), що поєднується з достовірним збільшенням вмісту депонованих в еритроцитах катехоламінів *Cont CA* (+10,6 %) при тенденції до підвищення потужності в інших ділянках спектру ВРС (табл. 1).

Аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків високого ступеня між показником *Total power* з *VLF* ( $r=+0,86, 0,80, 0,74$ ) і *LF* ( $r=+0,86, 0,82, 0,76$ ), а також середнього ступеня між показниками *Cont CA* з *Total power* ( $r=+0,56, 0,48, 0,48$ ) і *LF* ( $r=+0,58, 0,52, 0,48$ ) відповідно у хворих на ХГС 1-ї, 2-ї та 3-ї груп.

Таблиця 1

Спектральні параметри ВРС у хворих на ХГС з різними результатами ІФН-терапії ( $M \pm m$ )

| Параметр                             | Хворі на ХГС до ІФН-терапії (n=48) | Хворі на ХГС після ІФН-терапії (n=47) |                  |
|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
|                                      |                                    | 1-а група (n=15)                      | 2-а група (n=17) |
| <i>Total power</i> , мс <sup>2</sup> | 1510,91±110,84                     | 2459,63±131,92*                       | 2306,25±138,11*  |
| <i>VLF</i> , мс <sup>2</sup>         | 475,36±28,15                       | 781,75±31,18*                         | 744,13±40,11*    |
| <i>LF</i> , мс <sup>2</sup>          | 402,74±30,09                       | 773,01±35,44*                         | 715,34±30,91*    |
| <i>LF norm</i> , %                   | 47,05±1,15                         | 50,63±1,87                            | 49,11±1,69       |
| <i>HF</i> , мс <sup>2</sup>          | 521,43±31,71                       | 764,38±34,24*                         | 708,74±32,87*    |
| <i>HF norm</i> , %                   | 50,89±1,12                         | 46,25±1,68*                           | 46,04±1,51*      |
| <i>LF/HF</i>                         | 1,08±0,09                          | 1,42±0,13*                            | 1,40±0,11*       |
| Кортизол, ng/ml                      | 124,60±14,98                       | 152,41±16,54                          | 148,63±15,02     |
| <i>Cont CA</i> , ум. од.             | 7,09±0,14                          | 10,11±0,16*                           | 9,15±0,13**      |

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показниками хворих до лікування; \*\* – з показниками хворих на ХГС 1-ї групи ( $P<0,05-0,001$ ).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівняльному аналізі досліджуваних показників нейроендокринного статусу у хворих на ХГС після закінчення 6-місячного курсу ІФН-терапії виявлено, що у пацієнтів з повною первинною (1-а група) і біохімічною (2-а група) ремісією зареєстроване достовірне підвищення загальної потужності спектру, потужності спектру впливу гуморальних систем, симпатичної та парасимпатичної активності, вмісту депонованих в еритроцитах катехоламінів, порівняно з показниками пацієнтів без біохімічної та вірусологічної ремісії (3-я група).

Виявлене в нашому дослідженні у хворих на ХГС з повною первинною та біохімічною ремісією достовірне підвищення потужності ВРС у всіх досліджуваних ділянках спектру *Total power*, VLF, LF, HF, що поєднується з достовірним збільшенням вмісту депонованих в еритроцитах катехоламінів, які є основною ефекторною ланкою симпатичного відділу вегетативної нервової системи, свідчить про підвищення в результаті ІФН-терапії запасів енергії регуляторних систем організму, їх стійкості до стресових факторів, балансу в галузях регуляції, якості забезпечення цими системами захисних і компенсаторно-приспосувальних процесів. Вищевказані зміни в параметрах нейровегетативної регуляції на фоні ІФН-терапії, на нашу думку, багато в чому визначили формування первинної повної ремісії у хворих 1-ї групи та біохімічної – у пацієнтів 2-ї групи.

Відповідно до сучасних уявлень, неспецифічною основою всіх адаптивних реакцій є зміни енергетичного обміну, що визначає подальший ланцюг регуляторних метаболічних і структурних змін в організмі, від яких багато в чому залежить тяжкість та результат захворювання [2, 8]. ВРС відбиває універсальну реакцію організму у відповідь на стрес і дозволяє судити про ступінь адаптаційної реакції організму на той або інший вплив у цілому [5, 8]. Неспецифічна стрес-реакція реалізується через дію стресорних гормонів симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем – катехоламінів і глюкокортикоїдів [3]. Високий рівень ВРС (у певних межах) відображає міру запасів енергії регуляторних систем організму, якість забезпечення ними захисних і компенсаторно-приспосувальних процесів, ресурсів для видужання при хворобах [5, 8-10]. За даними літератури [11], особи з більшою потужністю в спектрі LF демонструють вищу адаптацію до стресу, а зміна потужності LF корелює зі змінами концентрації катехоламінів крові [12], які відіграють важливу роль у модуляції тривалої адап-

тації до різних фізіологічних і патологічних стимулів [6]. Недостатність активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи у поєднанні з парасимпатичними зрушеннями [13] можуть розглядатися як причина затримки клінічного видужання. При цьому прогноз хвороби визначається насамперед зменшенням ВРС [10].

### Висновки

1. У хворих на ХГС монотерапія інтерфероном супроводжується поліпшенням показників нейроендокринного статусу.

2. Підвищення потужності ВРС у досліджуваних ділянках спектру, що поєднується з підвищенням індексу вегетативного балансу та вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів на фоні ІФН-терапії, супроводжується формуванням первинної біохімічної, а у деяких хворих і вірусологічної ремісії.

3. Динаміка досліджуваних параметрів нейроендокринного статусу на фоні ІФН-терапії свідчить про важливу роль нейроендокринних механізмів регуляції противірусного захисту хворих на ХГС.

### Література

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Перспективи та особливості застосування деяких препаратів  $\alpha 2a$  інтерферону в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 34-44.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. – М., 1997. – 196 с.
3. Безрукова Г.А., Спирин В.Ф. Патофизиологические аспекты развития профессиональных заболеваний и их лабораторная диагностика // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 11. – С. 7-13.
4. 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.
5. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – V. 17. – P. 354-381.
6. Мордар А.І. Депонування і транспорт катехоламінів еритроцитами крові в нормі і патології (клініко-експериментальне дослідження: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 1996. – 47 с.
7. Bouvier M., Farley L., de Champlain O. Red blood cell catecholamine levels in normotensive and DOCA salt hypertensive rat // Amer. J. Physiol. – 1987. – V. 253. – P. 270-275.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 499 с.

9. Murata K., Araki S., Yokoyama K. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability // J. Auton. Nerv. Syst. – 1994. – V. 48, N 2. – P. 105-111.

10. Stefenelli T., Bergler Klein J., Globits. Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure // Eur. Heart. J. – 1992. – V. 13, N 7. – P. 902-907.

11. Lane J.D., Adcock R.A., Burnett R.E. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress // Psychophysiology. – 1992. – V. 29, N 4. – P. 461-470.

12. Moriguchi A., Otsuka A., Kohara K. Evaluation of orthostatic hypotension using power spectral analysis // Am. J. Hypertens. – 1993. – V. 6, N 3, Pt 1. – P. 198-203.

13. Василенко Е.П. Клинико-патогенетическое значение вегетативных нарушений при вирусном гепатите А у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1988. – 16 с.

## PARAMETERS OF NEUROENDOCRINOL- GIC STATUS IN ESTIMATION OF INTERFERON-THERAPY EFFICIENCY AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

O.V. Ryabokon, M.A. Andreychyn, Yu.M. Kolesnyk

**SUMMARY.** As a result of the carried out researches it is revealed, that at patients with a chronic hepatitis C monotherapy by interferon is accompanied by improvement of the neuroendocrinologic status parameters. The increase of heart rate variability capacity in researched areas of the spectrum, combined with the increase of an index of vegetative balance and the maintenance of deposited erythrocyte catecholamines against a background of interferon-therapy is accompanied by formation of primary biochemical, and in some patients virologic remission.

© Кузнецов С.В., Басок О.С., 2005  
УДК 616.98:579.842.14]-053.4-085.37

**С.В. Кузнецов, О.С. Басок**

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КІПФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА САЛЬМОНЕЛЬОЗ

Харківський державний медичний університет

*Наведено результати дослідження імунного стану 64 дітей, хворих на сальмонельоз, 24 з яких отримували в комплексній терапії кіпферон. Встановлено підвищення ефективності терапії хворих з попередньо визначеними порушеннями імунної відповіді, що дозволяє досягти швидшого видужання та запобігти розвитку загострень і ускладнень хвороби.*

Високі показники захворюваності та смертності від сальмонельозу, швидке розповсюдження збудників, стійких до нових антибактерійних препаратів, диктують необхідність пошуку та розробки нових, ефективних методів його лікування [1-4].

Механізм розвитку патологічного процесу при сальмонельозі, де важливе значення має своєчасність та адекватність імунної відповіді, складний і ще не до кінця вивчений. В останні роки увага вчених привернута головним чином до клітинних ре-

акцій імунної системи та особливо проблем міжклітинних взаємодій, які обумовлені інтерлейкінами (ІЛ) [5-7]. Однак джерела літератури, присвячені вивченню ІЛ при кишкових інфекціях, зокрема при сальмонельозній інфекції, не численні, а результати досліджень суперечливі [8, 9]. Вчені вважають, що подальше поглиблене вивчення саме цих механізмів патогенезу дозволить обґрунтувати нові напрямки удосконалення терапії хворих на сальмонельоз і підвищити її ефективність [10, 11].

Мета роботи – удосконалення терапії дітей, хворих на сальмонельоз, на підставі вивчення їх імунного стану.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Під спостереженням перебу-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вало 64 дитини віком від 1 міс. до 3 років, хворих на кишкову форму сальмонельозу. До 1-ї групи увійшли 20 дітей з гострим перебігом сальмонельозу, до 2-ї – 20 хворих із затяжним хвилеподібним перебігом недуги, які отримували стандартну терапію, до 3-ї – 24 дитини із затяжним хвилеподібним перебігом хвороби, які отримували комплексну терапію з використанням у рекомендованій інструкцією дозі препарату «Кіпферон» виробництва «АЛФАРМ», Росія, який включає сироваткові імуноглобуліни людини класів G, M, A та рекомбінантний інтерферон- $\alpha$  2.

Діагноз сальмонельозу встановлювали за сукупністю клініко-анамнестичних, епідеміологічних і лабораторних даних. При бактеріологічному дослідженні випорожнень у 57 хворих виділено *S. typhimurium*, у 7 – *S. enteritidis*. Захворювання перебігало переважно у середньотяжкій (51 дитина) та тяжкій (13) формах.

Визначали у сироватці периферичної крові кількісний вміст IL-4, IL-6 під час госпіталізації дітей і далі в динаміці хвороби. Дослідження IL проводили за допомогою стандартних наборів реагентів *ProCon*, виробництва «Протеиновый контур» (С.-Петербург), твердофазним імуноферментним методом. Крім того вивчали експресію поверхневих антигенів основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові із застосуванням моноклональних антитіл і рівень сироваткових імуноглобулінів за методикою Манчіні.

З метою порівняння рівнів IL було обстежено 16 здорових дітей (група контролю), які суттєво не відрізнялись за віком, статтю, преморбідним фоном та іншими показниками від хворих групи спостереження.

Терапевтичну ефективність кіпферону оцінювали на підставі порівняння тривалості інтоксикації, симптомів пошкодження травного каналу та динаміки імунних показників у дітей, що отримували препарат, та решти хворих.

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

### Результати досліджень та їх обговорення

При ретельному дослідженні кількісного вмісту інтерлейкінів крові хворих було виявлено неодна-

кові їх значення (табл. 1). У більшості дітей 1-ї групи (16), визначали помірне підвищення IL в гострий період хвороби, у 4 дітей цієї групи – високий рівень про- та протизапальних IL, у 14 хворих 2-ї групи – навпаки, низький вміст усіх IL та у 6 – високий рівень прозапальних IL при низькому рівні протизапальних. За високий рівень IL приймали підвищення порівняно з контрольною групою у 3 рази і більше. Низькі рівні IL визначали при показниках, які дорівнювали або були нижче рівнів здорових. Про помірне підвищення показників говорили, коли вміст IL не перевищував показники здорових дітей більш ніж у три рази.

При аналізі клінічних і лабораторних даних було виявлено, що у дітей 1-ї групи 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 з залишками неперетравленої їжі, із значними домішками слизу, прожилками крові. Виявляли ознаки ексікозу I-II ступеня. На тлі етіотропної та патогенетичної терапії стан хворих поліпшився, знизилась температура тіла, зменшились симптоми інтоксикації та прояви ексікозу, зменшилась частота випорожнень, поліпшилась травна здатність кишечника, покращився апетит, нормалізувались лабораторні гематологічні показники. Повторне бактеріологічне обстеження випорожнень не виявило збудників сальмонельозу. Ці діти були виписані додому у середньому на 10-14-у добу із клініко-лабораторним видужанням.

Але у дітей 2-ї групи з низькими рівнями всіх IL (14 хворих) і низьким рівнем протизапальних при високому рівні прозапальних IL (6 хворих) після короткого сприятливого періоду на 5-7-у добу наставало погіршення загального стану, спостерігались хвилі субфебрилітету, знову з'явилися симптоми інтоксикації. Випорожнення свідчили про наявність патологічного процесу – були рідкі, з

Таблиця 1

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

| Показник | Тип інтерлейкінового реагування  |                                    |                               |                                 | Контрольна група (n=16) |
|----------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|          | нормореактивний (n=16)           | гіперреактивний (n=4)              | гіпореактивний (n=14)         | дисоціативний (n=6)             |                         |
| IL-4     | 78,21 $\pm$ 1,77 <sup>1,4</sup>  | 121,31 $\pm$ 6,82 <sup>1,3,4</sup> | 26,23 $\pm$ 1,56 <sup>4</sup> | 44,51 $\pm$ 4,51                | 25,24 $\pm$ 2,41        |
| IL-6     | 121,14 $\pm$ 2,38 <sup>1,4</sup> | 231,64 $\pm$ 8,90 <sup>1,3,4</sup> | 34,89 $\pm$ 2,14 <sup>4</sup> | 159,10 $\pm$ 19,62 <sup>1</sup> | 34,56 $\pm$ 2,35        |

Примітки (тут і далі): достовірність ознаки (<0,05) P<sup>1</sup> – стосовно контрольної групи; P<sup>2</sup> – гіперреактивного типу; P<sup>3</sup> – гіпореактивного; P<sup>4</sup> – дисоціативного.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ознаками недостатнього перетравлення, домішками слизу, 5-7 разів на добу. При повторному бактеріологічному обстеженні випорожнень тривало виділення сальмонел, зберігались порушення у показниках периферичної крові. При ультразвуковому дослідженні хворих визначали збільшення печінки. У цих дітей було діагностовано затяжний хвилеподібний перебіг сальмонельозу. Хворим призначали повторний курс антибіотиків. Діти були виписані зі стаціонару на 18-26-у добу.

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

Для нормореактивного типу інтерлейкінового реагування було характерно зниження CD3, CD14 та CD19, що відповідало I ступеню недостатності; незначне підвищення CD4, CD8 і CD4/CD8 та значне підвищення CD16, що відповідало III ступеню гіперфункції, підвищення усіх імуноглобулінів – I ступеня (табл. 2).

Гіперреактивний тип інтерлейкінового реагування характеризувався зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів I ступеня, збільшення CD4, CD8, CD4/CD8, CD19 – I ступеня, а також CD14 і CD16 – III ступеня, підвищення усіх імуноглобулінів – I ступеня.

У групі дітей з гіпореактивним типом інтерлейкінового реагування відмічали зниження CD3,

CD4, CD4/CD8, CD14, CD19, що відповідало імунній недостатності I ступеня; несуттєве підвищення CD8. Також реєстрували підвищення CD16 – 2 ступеня та зниження усіх типів Іг I ступеня.

Для останньої групи з дисоціативним інтерлейкіновим типом було притаманно зниження CD3, CD4, CD4/CD8, CD19 – I ступеня; незначне підвищення CD8 і CD14, а також підвищення CD16 – II ступеня, зниження усіх типів Іг I ступеня, за винятком ІгМ.

Найзначніші порушення імунних показників були виявлені в групі дітей з гіпореактивним типом інтерлейкінового реагування. У цих пацієнтів реєстрували недостатність Т-клітинної ланки імунітету поряд з недостатністю В-лімфоцитів, зниження кількості моноцитів/макрофагів на тлі підвищення тільки NK-клітин, а також достовірну ( $P<0,05$ ) недостатність ІгА, ІгМ, ІгG.

При обстеженні 24 хворих дітей 3-ї групи в дебюті сальмонельозу було визначено гіпореактивний та дисоціативний типи їх інтерлейкінового реагування, що давало підставу очікувати у них розвиток затяжної хвилеподібної форми недуги. На підставі отриманих даних вирішили призначити цим дітям коригуючу імуноотропну терапію. Застосовували кіпферон з моменту госпіталізації в дозі для дітей молодше 1 року життя – по 1 супозиторію одноразово в день, від 1 до 3 років – 2 супозиторії – вранці та ввечері, після акту дефекації впродовж 5-6 днів.

Аналіз отриманих даних показав, що у дітей, які отримували кіпферон, результати лікування були ліпші, ніж у решти пацієнтів, що отримували стандартну терапію.

Суттєво скоротилась середня тривалість інтоксикації: у хворих 3-ї групи вона не перевищувала

Таблиця 2

Вміст імунних клітин та імуноглобулінів периферичної крові у гострий період сальмонельозу залежно від початкових рівнів інтерлейкінів ( $M \pm m$ )

| Показник  | Тип інтерлейкінового реагування |                             |                           |                         | Контрольна група (n=16) |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
|           | нормореактивний (n=16)          | гіперреактивний (n=4)       | гіпореактивний (n=14)     | дисоціативний (n=6)     |                         |
| CD3 (%)   | 53,85±0,13 <sup>1,4</sup>       | 58,30±0,36 <sup>3,4</sup>   | 50,36±0,08 <sup>1,4</sup> | 54,47±0,10 <sup>1</sup> | 60,60±1,20              |
| CD4 (%)   | 36,93±0,11 <sup>1,4</sup>       | 40,78±0,10 <sup>1,3,4</sup> | 33,45±0,13 <sup>1,4</sup> | 35,46±0,16              | 36,30±0,75              |
| CD8 (%)   | 27,12±0,08 <sup>1,2,3</sup>     | 30,32±0,13 <sup>1,3,4</sup> | 28,48±0,10 <sup>1</sup>   | 28,60±0,41 <sup>1</sup> | 25,70±0,68              |
| CD4/CD8   | 1,36±0,01 <sup>3,4</sup>        | 1,35±0,01 <sup>3,4</sup>    | 1,17±0,01 <sup>4</sup>    | 1,24±0,02               | 1,30±0,12               |
| CD14 (%)  | 8,22±0,07 <sup>1,4</sup>        | 24,27±0,51 <sup>1,3</sup>   | 10,55±0,10 <sup>1,4</sup> | 15,27±0,11 <sup>1</sup> | 13,30±0,73              |
| CD16 (%)  | 18,35±0,12 <sup>1,4</sup>       | 22,40±0,12 <sup>1,3,4</sup> | 16,54±0,09 <sup>1,4</sup> | 18,30±0,12 <sup>1</sup> | 11,30±0,58              |
| CD19 (%)  | 13,46±0,09 <sup>1,4</sup>       | 22,40±0,10 <sup>1,3,4</sup> | 9,49±0,20 <sup>1,4</sup>  | 12,57±0,15 <sup>1</sup> | 17,30±0,79              |
| IgA (г/л) | 0,61±0,01 <sup>3,4</sup>        | 0,60±0,01 <sup>3</sup>      | 0,40±0,03 <sup>1,4</sup>  | 0,57±0,02               | 0,58±0,02               |
| IgM (г/л) | 0,67±0,01 <sup>1,3,4</sup>      | 0,70±0,01 <sup>1,3,4</sup>  | 0,50±0,03 <sup>1,4</sup>  | 0,65±0,01               | 0,62±0,03               |
| IgG (г/л) | 7,39±0,31 <sup>3,4</sup>        | 7,63±0,15 <sup>3,4</sup>    | 6,36±0,11 <sup>1</sup>    | 6,55±0,07 <sup>1</sup>  | 7,22±0,24               |

3-4 днів, тоді як у 2-й групі становила 7-9 днів. Зменшилась тривалість таких ознак захворювання, як температурна реакція, в'ялість, блідість шкірних покривів. Ознаки ексікозу в групі спостереження реєстрували впродовж 2-3 днів порівняно з попередньою групою – 5-6 днів. Швидше поліпшувався загальний стан хворих, що отримували кіпферон, відновлювався апетит, нормалізувалася маса тіла.

Коригуюча терапія найсуттєвіше впливала на строки нормалізації випорожнень. Якщо до початку терапії кратність дефекацій становила 10-16 разів на добу, то на 2-3-й день лікування кіпфероном вона зменшувалась вдвічі, а на 5-й день становила 2-3 рази.

У групі спостереження не було загострень хвороби та нашарування інτερкурентної патології, тоді як при стандартній терапії у дітей розвинувся важкий хвилеподібний перебіг хвороби.

Тривалість перебування пацієнтів основної групи у стаціонарі зменшувалась в середньому на 4-6 днів і становила 12-14 днів на відміну від 16-18 днів у хворих групи порівняння.

Імунологічне обстеження в динаміці патологічного процесу виявило значне підвищення загальної кількості Т- і В-лімфоцитів і помірне підвищення решти клітинних показників у хворих, що отримували кіпферон, а також достовірне ( $P < 0,05$ ), порівняно з контрольною групою, підвищення IgA, IgM та IgG. У групі дітей, які проходили стандартну терапію, відмічене незначне підвищення усіх досліджуваних показників, які однак не досягали значень контрольної групи.

### Висновки

1. Застосування комбінованого імунобіологічного препарату кіпферон у дітей, хворих на сальмонельоз, підвищує ефективність комплексної терапії.

2. У хворих з попередньо виявленими порушеннями імунної відповіді кіпферон дозволяє досягти швидшого клінічного видужання та поліпшення імунологічних показників і запобігти розвитку загострень та ускладнень хвороби.

### Література

1. Учайкин В.Ф. Лечение острых кишечных инфекций у детей с использованием пробиотиков // Медицинская газета. – 2002. – № 79. – С. 10.
2. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Детские инфекции. – 2003. – № 4. – С. 3-7.

3. Крамарев С.О. Аналіз стану дитячої інфекційної служби України за 2001 рік. – МОЗ України. – 30.07.02. – № 4. – С. 25-231.

4. Деркач С.А., Копча В.С., Носатенко А.І. та ін. Антибіотикорезистентність збудників гострих кишкових інфекцій, виділених у східному й західному регіонах України // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 22-26.

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

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

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

8. Мощич О.П., Крамарев С.О. Фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни 1 та 6 при гострих кишкових інфекціях у дітей // Матер. VI з'їзду інфекціоністів України (25-27.09.2002, Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 52-53.

9. Субботина М.Д., Воробьев М.М., Иванова Р.А., Чернова Т.М. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов при кишечных инфекциях у детей // Материалы первого конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2002. – С. 182-183

10. Мотавкина Н.С., Чубенко Г.И., Сильчук Н.В. Иммунный статус у детей с кишечными инфекциями различной этиологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 91-97.

11. Борисов А.А., Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Внедрение в педиатрическую практику готовых лекарственных форм перспективного индуктора цитокинов циклоферона // Материалы 2-го конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2003. – С. 17-18.

### EFFICIENCY OF USE OF KIPFERON IN COMPLEX THERAPY OF EARLY AGE CHILDREN WITH A SALMONELLOSIS

S.V. Kuznetsov, O.S. Basok

**SUMMARY.** The results of research of immune condition of 64 children with salmonellosis, 24 of which received «Kipferon» in complex therapy, are submitted. The increase of therapy efficiency in patients with the predefined infringements of the immune response is established that allows to achieve faster recovery and to prevent the development of aggravations and complications of the disease.

О.М. Ольховська, К.Є. Столяров

## КАРДИОСУМІСНА ПОРТАЛЬНА ГЕМОДИНАМІКА ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Харківський державний медичний університет

*У 96 дітей раннього віку, хворих на гострі бактерійні кишкові інфекції, вивчено стан центральної гемодинаміки і кровообігу в судинах портальної системи. Встановлено особливості та залежність між змінами центральної і портальної гемодинаміки при різних формах кишкової інфекції.*

Гострі кишкові інфекції займають одне з провідних місць в інфекційній патології дітей раннього віку [1, 2].

Досі розшифрована етіологія багатьох захворювань травного каналу, встановлено особливості їх клінічної картини та лабораторно-інструментальної діагностики. У той же час питання патогенезу і терапії хворих залишаються дискусійними.

Відомо, що у завершенні будь-якої хвороби не останню роль відіграє стан серцево-судинної системи пацієнта, її здатність до підтримання адекватного центрального та регіонарного кровообігу. Загальноприйнято, що печінка має величезне значення у формуванні клінічної картини і наслідках гострих кишкових інфекцій (ГКІ), особливо у дітей раннього віку. А якщо врахувати, що печінковий кровоплин складає приблизно 25 % загального серцевого викиду [3], то можна з упевненістю говорити про значимість стану портальної гемодинаміки у ланцюгу патогенетичних механізмів ГКІ інфекційного походження. Разом з тим, досліджень у цьому напрямку ще недостатньо і стосуються вони переважно дітей старшого віку або дорослих при дифузній і хронічній патології печінки [4, 5]. Відомостей про стан центральної та периферичної гемодинаміки при інфекційній патології травного каналу у дітей в доступній нам літературі немає.

Мета роботи – вивчити стан центральної гемодинаміки і кровообігу в судинах портальної системи у дітей раннього віку при гострих бактерійних кишкових інфекціях.

### Матеріали і методи

Обстежено 96 дітей віком 6 міс. – 3 роки, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній дитячій інфекційній клінічній лікарні м. Харкова. Шляхом клініко-епідеміологічного, бактеріологічного та серологічного обстеження хворих шигельоз діагностовано у 39, кишковий сальмонельоз – у 31, ешерихіоз – у 15. В 11 дітей кишкова інфекція була зумовлена умовно-патогенною флорою, серед якої провідна роль належала протейам і клебсієлам. Провідним у клініці був синдром гастроентероколіту. Враховуючи односпрямованість розвитку патологічного процесу при кишкових інфекціях бактерійного генезу, кінцевим результатом якого в клініці є загальноінтоксикаційний синдром різного ступеня та місцеві прояви з боку кишечника, ми вважали можливим виділити групи спостереження за ступенем тяжкості хвороби. У 30 дітей кишкова інфекція мала легкий ступінь, у 34 – середній, у 32 – тяжкий. В якості контролю були досліджені ультразвукові показники центральної гемодинаміки і портального кровоплину 30 здорових дітей, аналогічних за статтю та віком.

Центральну гемодинаміку досліджували ультразвуковим методом у М-режимі секторним датчиком 5,0 МГц за загальноприйнятою методикою. Визначали: частоту серцевих скорочень (ЧСС), кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-сistolічний (КСР) розміри та кінцево-сistolічний (КДО) і кінцево-діастолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, ударний об'єм лівого шлуночка (УО), хвилинний об'єм кровообігу (ХО), фракцію викиду (ФВ), передньо-заднє скорочення короткої осі лівого шлуночка (ДС, %), серцевий індекс (СІ), загальний периферичний опір (ЗПО). Портальну гемодинаміку досліджували за допомогою імпульсного доплера конвексним датчиком 3,5-5,0 МГц: діаметр судини (D), максимальна (V max), мінімальна (V min) швидкість кровоплину в судинах, об'ємний кровоплин (Q), індекс резистентності (IR) і пульсаційний індекси (PI). Досліджували ворітну вену (Вв) і загальну печінкову артерію (ЗПа). Статистичну обробку матеріалів робили за допомогою комп'ютерної програми Statistic 5.0.

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати отриманих досліджень центральної гемодинаміки і гемодинаміки в судинах портальної системи у дітей наведено у таблицях 1 і 2.

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки при гострих кишкових інфекціях у дітей раннього віку ( $M \pm m$ )

| Показник                               | Контрольна група  | Ступінь тяжкості хвороби |                  |                   |
|----------------------------------------|-------------------|--------------------------|------------------|-------------------|
|                                        |                   | легкий                   | середній         | тяжкий            |
| ЧСС (за 1 хв)                          | 111 $\pm$ 9       | 112 $\pm$ 10             | 148 $\pm$ 8*     | 160 $\pm$ 6*      |
| КДР (мм)                               | 2,99 $\pm$ 0,47   | 2,96 $\pm$ 0,46          | 2,68 $\pm$ 0,26  | 2,51 $\pm$ 0,31   |
| КСР (мм)                               | 1,82 $\pm$ 0,32   | 1,80 $\pm$ 0,31          | 1,61 $\pm$ 0,16  | 1,75 $\pm$ 0,20   |
| КДО (мл)                               | 36,12 $\pm$ 13,30 | 36,09 $\pm$ 13,20        | 27,08 $\pm$ 6,52 | 23,13 $\pm$ 6,97  |
| КСО (мл)                               | 10,67 $\pm$ 4,61  | 10,65 $\pm$ 4,59         | 7,42 $\pm$ 1,88  | 9,26 $\pm$ 2,64   |
| УО (мл)                                | 25,50 $\pm$ 9,50  | 25,48 $\pm$ 9,50         | 19,66 $\pm$ 4,64 | 13,87 $\pm$ 4,23  |
| ХО (л/хв)                              | 2,75 $\pm$ 0,96   | 2,78 $\pm$ 0,97          | 2,73 $\pm$ 0,72  | 2,22 $\pm$ 0,83   |
| СІ (л/хв $\times$ м <sup>2</sup> )     | 4,80 $\pm$ 1,49   | 4,82 $\pm$ 1,50          | 4,78 $\pm$ 0,66  | 3,84 $\pm$ 0,97   |
| ФВ (%)                                 | 69,98 $\pm$ 0,52  | 69,94 $\pm$ 0,51         | 72,67 $\pm$ 0,48 | 59,79 $\pm$ 0,53* |
| ДС (%)                                 | 38,35 $\pm$ 9,35  | 38,33 $\pm$ 9,34         | 40,04 $\pm$ 0,04 | 30,19 $\pm$ 0,66  |
| ЗПО (дін/с $\times$ см <sup>-5</sup> ) | 2253 $\pm$ 256    | 2254 $\pm$ 257           | 2219 $\pm$ 256   | 3216 $\pm$ 278*   |

Примітка (тут і далі). \* – достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Показники портальної гемодинаміки при гострих кишкових інфекціях у дітей раннього віку ( $M \pm m$ )

| Судина | Показник     | Контрольна група | Ступінь тяжкості хвороби |                   |                   |
|--------|--------------|------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|        |              |                  | легкий                   | середній          | тяжкий            |
| Вв     | D (мм)       | 4,95 $\pm$ 0,25  | 4,95 $\pm$ 0,25          | 4,97 $\pm$ 0,28   | 5,75 $\pm$ 0,25*  |
|        | V max (см/с) | 16,15 $\pm$ 0,56 | 16,17 $\pm$ 0,56         | 25,35 $\pm$ 0,95* | 36,80 $\pm$ 1,40* |
|        | V min (см/с) | 9,89 $\pm$ 0,39  | 9,90 $\pm$ 0,39          | 11,00 $\pm$ 0,80  | 26,75 $\pm$ 2,55* |
|        | Q (л/хв)     | 0,14 $\pm$ 0,03  | 0,14 $\pm$ 0,03          | 0,28 $\pm$ 0,05   | 0,53 $\pm$ 0,08*  |
|        | PI (ум. од)  | 0,48 $\pm$ 0,02  | 0,48 $\pm$ 0,02          | 0,77 $\pm$ 0,04*  | 0,32 $\pm$ 0,06*  |
|        | IR (ум. од)  | 0,38 $\pm$ 0,02  | 0,38 $\pm$ 0,02          | 0,56 $\pm$ 0,02*  | 0,28 $\pm$ 0,04*  |
| ЗПа    | D (мм)       | 1,90 $\pm$ 2,32  | 1,90 $\pm$ 2,32          | 1,92 $\pm$ 2,32   | 1,88 $\pm$ 2,32   |
|        | V max (см/с) | 56,60 $\pm$ 0,41 | 56,60 $\pm$ 0,41         | 69,00 $\pm$ 0,60* | 33,70 $\pm$ 1,70* |
|        | V min (см/с) | 14,60 $\pm$ 0,61 | 14,60 $\pm$ 0,61         | 19,05 $\pm$ 0,75* | 5,25 $\pm$ 1,05*  |
|        | Q (л/хв)     | 0,09 $\pm$ 0,02  | 0,09 $\pm$ 0,02          | 0,15 $\pm$ 0,05   | 0,06 $\pm$ 0,04   |
|        | PI (ум. од)  | 1,15 $\pm$ 0,03  | 1,15 $\pm$ 0,03          | 1,13 $\pm$ 0,03   | 1,45 $\pm$ 0,02*  |
|        | IR (ум. од)  | 0,73 $\pm$ 0,02  | 0,73 $\pm$ 0,02          | 0,72 $\pm$ 0,01   | 0,84 $\pm$ 0,04*  |

Легкий ступінь ГКІ не супроводжувався вірогідними відмінностями показників центральної гемодинаміки від показників контрольної групи (табл. 1). При середньому ступеню кишкової інфекції достовірно знижувались ( $P < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою КДР, КСР, КДО, КСО, що, у свою чергу, призводило до зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) – суттєвого зниження УО. Але скорочувальна функція ЛШ, хоч і не достовірно, мала тенденцію до підвищення. Це, на наш погляд, було пов'язано з компенсаторною функцією міокарду ЛШ. ХО і СІ дещо знижувались ( $P > 0,05$ ), залишаючись у цілому в межах показників контрольної групи. Це досягалось компенсаторним підвищенням ЧСС. Спостерігалось незначне зниження ЗПО ( $P > 0,05$ ), що, можливо, було

обумовлено деякою перевагою медіаторів запалення над проявами гіповолемії, що супроводжувалось вазодилатацією.

При тяжкому ступеню кишкових інфекцій зниження КДР, КСР, КДО, КСО було ще значнішим ( $P > 0,05$ ). Суттєво страждала систолічна функція ЛШ, що проявлялось у зниженні УО ( $P > 0,05$ ) як порівняно з показниками контрольної групи, так і з показниками дітей, хворих на середньотяжкі форми ГКІ. Спостерігалось порушення скорочувальної функції міокарду ЛШ, а показники ФВ і % ДС суттєво знижувались. Значне підвищення ЗПО ( $P < 0,05$ ) у цих хворих пов'язано з вазоконстрикцією, якою супроводжується значна гіповолемія.

При дослідженні портальної гемодинаміки (табл. 2) у групі дітей з легким ступенем ГКІ відмінно-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стей від показників контрольної групи не виявлено. При середньому ступеню тяжкості ГКІ підвищувались максимальна та мінімальна швидкість потоку крові у Вв і ЗПа ( $P < 0,05$ ) і, як наслідок, підвищення об'ємного кровоплину ( $P < 0,05$ ) в цих судинах. У ворітній вені зростали індекси PI та IR ( $P < 0,05$ ), що вказувало на внутрішньопечінковий опір венозному кровоплину. У ЗПа ці ж індекси дещо знижувались, але відмінності їх від показників контрольної групи були статистично несуттєвими ( $P > 0,05$ ). У хворих на тяжкі форми ГКІ спостерігалось суттєве підвищення швидкості об'ємного кровоплину у ворітній вені ( $P < 0,05$ ). Треба зауважити, що це відбувалось як за рахунок підвищення максимальної швидкості потоку в судині ( $P < 0,05$ ), так і внаслідок збільшення її діаметру ( $P < 0,05$ ). Еластичні властивості Вв і внутрішньопечінковий опір венозному кровоплину знижувались, про що свідчило зменшення PI та IR відповідно ( $P < 0,05$ ). Швидкість об'ємного кровоплину в ЗПа зменшувалась ( $P > 0,05$ ) при зростанні PI та IR ( $P < 0,05$ ), що відповідало наявності підвищеного судинного опору артеріальному кровоплину.

Таким чином, встановлена залежність між змінами центральної і портальної гемодинаміки дозволить більш диференційовано підходити до патогенетичної терапії дітей, хворих на різні форми ГКІ бактерійного генезу.

### Висновки

1. Легкий ступінь кишкових інфекцій бактерійного генезу не супроводжується суттєвими змінами центральної і портальної гемодинаміки внаслідок збереження компенсаторних механізмів організму хворого.

2. При середньому ступеню тяжкості бактерійних ГКІ зниження систолічної функції ЛШ компенсується підвищенням ЧСС і силою скорочення міокарду (ФВ і % ДС). ЗПО має тенденцію до деякого зниження. При цьому зростає («централізується») як венозний, так і артеріальний кровоплин у портальному каналі з підвищенням опору в системі ворітної вени.

3. Тяжкі форми бактерійних кишкових інфекцій з ознаками ексікозу супроводжуються значною декомпенсацією систолічної функції ЛШ зі зниженням основних її показників (УО, ФВ, % ДС) і підвищенням ЗПО. Зміни портальної системи кровообігу характеризуються венозним повнокров'ям зі зниженням еластичності Вв та падінням опору кровоплину. Дефіцит артеріального потоку в ЗПа супроводжується зростанням її судинного опору.

### Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Горелов А.В. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 41-45.
3. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. – М.: Видар-М, 2000. – С. 25.
4. Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Иванов А.П. и др. Состояние периферической и центральной гемодинамики у детей с хроническими болезнями печени // Ультразвуковая диагностика. – 1977. – № 1. – С. 5-11.
5. Маисая К., Мизандари М., Мтварадзе А. и др. Особенности артериальной гемодинамики внутренних органов при циррозе печени // Медицинская визуализация. – 2001. – № 2. – С. 55-58.

### CARTRIAL CENFERMENT PRRTAL HEMODYNAMICS AT EARLY-AGE CHILDREN WITH INTESTINAL INFECTIONS

O.M. Olkhovska, K.E. Stoliarov

**SUMMARY.** At 96 children of early age with acute bacterial intestinal infections the state of central hemodynamics and circulation in vessels of portal system was investigated. The features and dependence between the changes of central and portal hemodynamics at the different forms of intestinal infection was determined.

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.935-053.2:616.15+612.112.94

**А.І. Бобровицька, С.В. Кузнєцов, Л.Я. Манжела, Н.П. Кучеренко,  
Т.С. Копійченко**

## **ЗАГАЛЬНИЙ РЕАКТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ**

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького,  
Харківський державний медичний університет

*Вивчено загальний реактивний потенціал організму у 110 дітей, хворих на шигельоз Флекснера 2а. Встановлено, що шигельоз у дітей раннього віку супроводжується різким зрушенням лейкоцитограми вліво до паличкоядерних – 52,6 %, що свідчить про наявність тяжкого токсикозу. У період реконвалесценції шигельозу в дітей спостерігається підвищення клітинно-фагоцитарного показника, який вказує на збереження запального процесу і потребує корекції терапії.*

Широке розповсюдження в Україні гострих кишкових інфекцій, відсутність тенденції до зниження рівня захворюваності, схильність до спалахів, значні економічні збитки, які ними спричиняються, дають підставу вважати проблему своєчасної діагностики, диференціальної діагностики, лікування цих хвороб одним з пріоритетних завдань для працівників практичної охорони здоров'я [1-3].

Серед гострих кишкових інфекцій у дітей старшого віку головне місце займає шигельоз, як у вигляді спорадичних випадків, так і епідемічних спалахів. Епідемічною особливістю шигельозу є його поліетіологічність і зміна етіологічної структури в історичному аспекті – з початку 90-х років на території нашої держави і країн ближнього зарубіжжя спостерігається зміна збудника шигельозу з *S. sonnei* на *S. flexneri*. Цим значною мірою пояснюються відповідні клініко-епідеміологічні та патанатомічні особливості – зростання захворюваності на шигельоз Флекснера на 46,8 % [4, 5].

У загальній структурі захворюваності на шигельоз частка дітей досягає 60-70 %. Серед хворілих переважають діти дошкільного віку при визначальному контактано-побутовому шляхові інфікування. Харчовий шлях зараження припадає на дітей старшого віку. Найчастіше шигельоз передається через молочні продукти й молоко. Причиною збільшення випадків харчового шигельозу є

порушення санітарно-епідеміологічних і гігієнічних норм у процесі виробництва, транспортування, зберігання й реалізації молочних продуктів [1, 6].

Мета роботи – об'єктивне визначення ступеня тяжкості шигельозу в дітей шляхом вивчення загального реактивного потенціалу організму.

### **Матеріали і методи**

Діагностика шигельозу у дітей при аліментарному шляху зараження становить великі труднощі, тому що симптоматологія початкового періоду захворювань різної етіології характеризується схожими клінічними проявами. Разом з тим вона цілком можлива за умови уважного огляду хворих, правильного збирання анамнезу захворювання та епідеміологічних даних. Остаточний діагноз шигельозу ми встановлювали за сукупністю епідеміологічних, клінічних, бактеріологічних і серологічних даних.

У динаміці спостерігали за 110 дітьми віком від 1 до 17 років. Дітей перших 3 років життя було 20,9 %, від 3 до 7 – 65,4 %, старших 7 років – 13,7 %. Загальний реактивний потенціал організму оцінювали за показниками якісно-кількісної характеристики гемограм: клітинно-фагоцитарного показника (КФП), імунолімфоцитарного потенціалу (ІЛП), навантажувально-еритроцитарного коефіцієнта (НЕК), алергічної налаштованості організму (АНО).

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Під час бактеріологічного дослідження у 99 (90 %) дітей була виділена дизентерійна паличка Флекснера тип 2а, в 11 (10 %) діагноз установлений за даними серологічного дослідження – реакція аглютинації позитивна з антигеном у титрі 1:200 та 1:400. Захворювання в усіх дітей було пов'язано з вживанням молочних продуктів – сиру і сметани. Інкубаційний період хвороби коливався у межах від 2 до 24 год, в середньому становив  $(7,2 \pm 1,3)$  год. Супутні захворювання були вияв-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лені у 86 (78,2 %) дітей: хронічний тонзиліт – у 58 (52,3 %), холецистит – у 18 (16,4 %), ГРВІ – в 11 (10,0 %).

Діти госпіталізувалися переважно в ранній термін хвороби: у першу добу – 92 (83,6 %) дітей, на другу – 11 (10,0 %), через три доби – 7 (6,4 %). Легкий ступінь недуги встановлено у 58 (52,7 %) дітей, середній – у 47 (42,7 %) і тяжкий – у 5 (4,6 %). Домінував легкий і середній ступінь тяжкості – 95,4 %, що обумовлено своєчасним звертанням батьків за медичною допомогою та проведенням етіопатогенетичної терапії вже в першу добу недуги. Температура тіла в 11 (10,0 %) хворих зберігалася нормальною, у 48 (43,7 %) підвищувалася до 39,5 °С, у 26 (23,6 %) – до 39,5 °С, у 20 (18,2 %) – до 39,9 °С, у 5 (5,0 %) – до 40 °С. Нормалізація температури тіла настала в першу добу від початку хвороби у 74 (74,8 %) дітей, на другу – у 20 (20,2 %), на третю – у 5 (5,0 %). Інтоксикаційний синдром зберігався (2,3±0,9) доби і проявлявся нудотою у 94 (85,4 %) дітей, одноразовим блюванням – у 48 (43,6 %), дворазовим блюванням – у 18 (16,3 %). Колітний синдром був у всіх дітей, що свідчить про наявність типових форм шигельозу. Спазм сигмоподібної кишки спостерігався у 98 (89,1 %) хворих, тенезми – у 76 (69,1 %), зяяння ануса – у 7 (6,3 %). Колітні випорожнення були у 32 (29,1 %), ентероколітні – у 78 (70,9 %), домішки крові – у 36 (32,7 %) дітей. Нормалізація випорожнень настала до (4,7±1,7)-го дня хвороби. Копрологічне дослідження виявило присутність у полі зору слизу у великій кількості, лейкоцитів (5-12 в полі зору), еритроцитів (2-5).

Гемограма характеризувалася наявністю еритроцитів у межах (4,33±0,09) Т/л, гемоглобіну – (127,00±2,73) г/л, лейкоцитів – (7,49±0,37) Г/л, еозинофілів – (2,32±0,80) %, паличкоядерних лейкоцитів – (29,70±2,74) %, сегментоядерних – (38,10±2,92) %, лімфоцитів – (23,30±2,31) %, моноцитів – (7,04±1,13) %, ШОЕ – (14,40±1,19) мм/год, тобто спостерігався нормоцитоз з різко вираженим зрушенням лейкоцитограми уліво до паличкоядерних. При цьому мав значення віковий фактор. Так, у дітей перших 3 років життя на тлі нормоцитозу реєструвався нейтрофіліоз (66,46±3,23) % з різко вираженим зрушенням до паличкоядерних – 52,6 % у загальній кількості гранулоцитів.

У дітей віком від 3 до 7 років також на тлі нормоцитозу виявлявся нейтрофіліоз – (74,08±1,44) % зі зрушенням до паличкоядерних – (30,86±2,28) %, які склали 41,65 % у групі гранулоцитарних лейкоцитів. Санація організму у дітей

дошкільного віку здійснювалася переважно молодими, функціонально незрілими гранулоцитами – макрофагами.

Шигельоз у дітей старшого віку супроводжувався лейкопенією, нейтрофіліозом – (66,51±1,46) %, однак паличкоядерне зрушення було слабо вираженим, тобто санація організму від етіологічного агента відбувалася, головним чином, за рахунок зрілих гранулоцитів – макрофагів (кількість паличкоядерних у групі гранулоцитів склала тільки 16,3 %).

Цю різноспрямованість лейкоцитограми підтверджують і показники загального реактивного потенціалу організму. У дітей дошкільного віку вищим був навантажувально-еритроцитарний коефіцієнт, який склав 1,08±0,03 (діти віком 1-3 роки), 1,11±0,05 (3-7 років) проти 0,74±0,06 у дітей старших 7 років. Клітинно-фагоцитарний показник з віком наростав і досягав 844,55±17,90, 1071,72±21,30 і 1336,50±13,60 відповідно. Імунолімфоцитарний потенціал (587,85±23,70) у дітей старших 7 років перебував на рівні показника у здорових дітей (618,20±17,80) при  $P>0,05$ . У дітей дошкільного віку він був нижчим і становив 371,54±13,90 (1-3 роки), 291,58±19,20 (3-7 років). Найбільшою виявилася алергічна налаштованість організму в дітей перших 3 років життя (484,26±22,50) і у дітей старших 7 років (517,85±19,80), в той час як у дітей віком від 3 до 7 років вона була в межах показників здорових дітей (337,0±14,9).

Для прогнозування тяжкості хвороби та оцінки глибини запального процесу визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації, який склав 1,64±0,10 (діти 1-3 років), 1,46±0,30 (3-7 років) та 0,86±0,20 (старші 7 років), що узгоджується з показниками загального реактивного потенціалу.

Лікування шигельозу в усіх дітей було комплексним і поетапним з урахуванням тяжкості хвороби, віку дитини й фази інфекційного процесу. Найважливішим компонентом у комплексному лікуванні шигельозу була дієта. При легких формах хвороби (52,7 %) продукти харчування, оброблені механічно, призначались відповідно до віку дитини. При цьому виключали овочі та фрукти. Загальний об'єм їжі в перші два дні зменшували на 15-20 % від фізіологічної норми. Діти, які мали середньотяжку форму хвороби (42,7 %), отримували дієту зі зменшенням добового об'єму їжі на 20-30 % протягом перших 2-3 днів. При поліпшенні загального стану хворого та зникненні симптомів інтоксикації об'єм їжі швидко доводився до

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фізіологічної норми, урізноманітнювався асортимент харчування. При тяжкому ступеню хвороби (4,6 %) об'єм їжі в перші 2-3 дні від початку недуги зменшували на 40-50 %.

Антибіотикотерапію здійснювали не при усіх формах. Курс лікування не перевищував 7 днів. Добрий терапевтичний ефект спостерігали при використанні левоміцетину сукцинату натрію, ампіциліну та цефалоспоринов II-III покоління – цефазоліну, цефтриаксону у дітей з тяжким і середнім ступенем тяжкості шигельозу у вікових дозах парентерально. Для лікування дітей з легким ступенем призначали ніфуроксазид, а також препарат налідиксової кислоти – невіграмон.

В якості патогенетичної терапії застосовували дезінтоксикаційні засоби: 10 % розчин глюкози, реополіглюкін, неогемодез, альбумін і плазму. Дітям з легким і середнім ступенем шигельозу здійснювали оральну регідратацію в 2 етапи. Перший етап тривав 4-6 год, орієнтовальний об'єм глюкозо-сольового розчину становив 40-50 мл/кг маси тіла. Другий етап (підтримуюча терапія) проводили у тому ж об'ємі протягом 18-20 год. Крім цього призначали ентеросорбенти – смекту, поліфепан, а також ферментні препарати (абомін, креон), еубіотики, вітаміни B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, C. Захворювання в усіх дітей закінчилось видужанням, середнє перебування на ліжку склало (13,2±1,7) дня.

На тлі комплексної терапії нормалізувалися показники загального реактивного потенціалу, зокрема, навантажувально-еритроцитарний коефіцієнт, імунно-лімфоцитарний потенціал, а також алергічна налаштованість організму. Клітинно-фагоцитарний показник залишався збільшеним і перевищував рівень у здорових дітей (471,9±12,5) на 24,7 % (діти 1-3 років), на 49,4 % (3-7 років) та на 21,9 % (старші 7 років), що свідчило про наявність запального процесу та потребувало призначення фізіотерапії – УВЧ на сонячне сплетіння, еубіотиків, бактеріофагів та ін.

### Висновки

1. При своєчасному звертанні батьків за медичною допомогою і проведенні етіопатогенетичної терапії в першу добу захворювання мало легкий і середній ступінь тяжкості (95,4 %).

2. Шигельоз у дітей перших 3 років життя супроводжується різким зрушенням лейкоцитогра-

ми вліво до паличкоядерних (52,6 %), що свідчить про нездатність організму повноцінно захищатися від етіологічного агента.

3. Наявність у дітей в період ранньої реконвалесценції шигельозу підвищеного клітинно-фагоцитарного показника вказує на збереження запального процесу і потребує призначення фізіотерапії, еубіотиків, ферментів.

### Література

1. Кучеренко Н.П. Особливості сучасного перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей першого року життя в умовах дисбіозу кишечника та шляхи їх корекції: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Сімферополь, 2003. – 35 с.
2. Николаева Л.Г. Острые кишечные инфекции и дисбактериоз // Ліки України. – 1999. – № 6. – С. 28-29.
3. Луцук О.С., Копча В.С., Івахів О.Л. Удосконалення лікування хворих на гостру дизентерію // Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 156-158.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 824 с.
5. Краснов М.І. Клініка гострої дизентерії в поєднанні з гострими кишковими захворюваннями, спричиненими умовно-патогенними ентеробактеріями // Актуальні питання клінічної інфектології. Матеріали V з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 150-153.
6. Острые кишечные инфекции у детей: Метод. рекомендації / Бобровицкая А.И., Крамарев С.А. – Донецк, 2001. – 67 с.

### GENERAL REACTIVE POTENTIAL OF ORGANISM OF CHILDREN WITH SHIGELLOSIS

A.I. Bobrovytska, S.V. Kuznetsov, L.Ya. Manzhela, N.P. Kucherenko, T.S. Kopychenko

**SUMMARY.** The general reactive potential of an organism is studied in 110 children (with shigellosis *Flexneri phylum 2a*). It is established, that shigellosis at children of early age in 52,6 % cases is accompanied by the sharply expressed shift of leukocytogram to the left up to relating stab neutrophiles, that testifies to availability of severe toxicosis. During of convalescence period of shigellosis in children the increase of cellular-phagocytic parameter is observed, which indicates the availability of inflammatory process and demands the correction of therapy.

М.Д. Чемич

# ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ШИГЕЛЬОЗУ

Сумський державний університет

*Досліджено особливості шигельозу при епідемічному спалаху, спричиненому *S. sonnei* (243 хворих). У структурі уражених переважали діти, серед госпіталізованих дорослих – жінки. Вивчено структуру 85 епідосередків. Встановлено основний шлях передачі – харчовий. Переважна кількість пацієнтів мала середньотяжкий ступінь хвороби. Найчастіше діагностували гастроентероколітну форму, яка переважала у жінок, у чоловіків – колітна.*

Кишкові захворювання є найактуальнішою проблемою інфекційної патології. Шигельоз займає в цій групі хвороб чільне місце. Питання епідеміології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування шигельозу вимагають постійного вивчення, формування нових підходів. Відбувається поступова зміна етіологічної структури шигельозу [1, 2]. Причини зміни етіології, а відповідно і причини еволюції шигельозного процесу, залишаються недостатньо розкритими. Про це свідчать намагання прогнозувати близькі та віддалені напрямки змін епідемічного процесу і клінічного патоморфозу цього захворювання [3-6]. Постійно реєструються епідемічні спалахи [7] з утягуванням великої кількості людей: у Сумській області – у 1996, 1999, 2000, 2001 рр. Залишаються недостатньо вивченими особливості епідемічного шигельозу.

Мета роботи – вивчити епідеміологічні, клінічні та лабораторні особливості сучасного епідемічного шигельозу.

## Матеріали і методи

Обстежено 243 хворих на шигельоз. Захворювання мали епідемічний характер. Досліджували анамнестичні та клінічні дані, лабораторні показники. Вивчали загальний аналіз крові (аналізатор *Cobas-Micros*), показники гемоглобіну (Hb) та гематокриту (Ht), об'єму еритроцитів (MCV), вмісту (MCH) та концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC); біохімічний аналіз крові (аналізатор *Cobas-E-Mira*). Розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Кальф-

Каліфа [8], гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), а також індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) та лімфоцитарний індекс (ЛІм) [9]. Аналіз результатів здійснювали на ЕОМ з використанням програми *Microsoft Excel*.

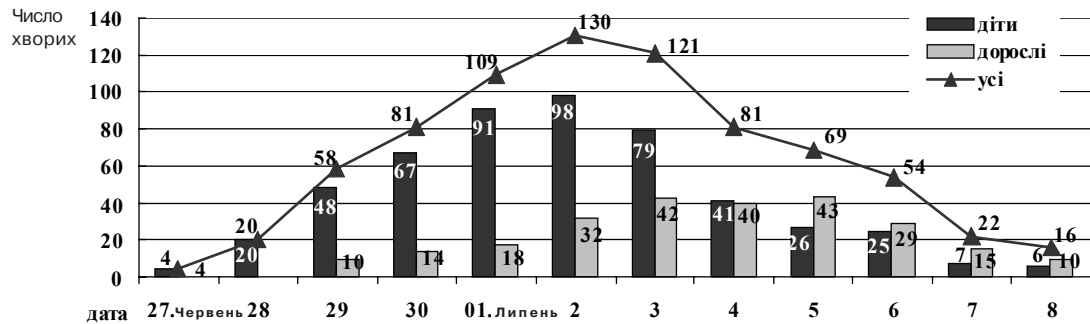
## Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі епідемічного спалаху шигельозу (ЕШ) встановлено, що протягом 12 днів за медичною допомогою звернулось 765 осіб, з них 512 дітей та 253 дорослих. Госпіталізовано у стаціонари 654 особи, для 111 організовано стаціонар на дому. Протягом 6 днів (мал. 1) спостерігався стрімкий ріст кількості захворілих на ЕШ, найбільше їх число звернулось за допомогою на 6-й день від початку спалаху. У наступні 6 днів відбулось поступове зниження кількості захворілих на ЕШ зі значним падінням на 11-12-й дні. Слід відмітити, що при наростанні спалаху у щоденній структурі переважали діти і лише при значному зменшенні кількості захворілих з 9-го дня почали переважати дорослі особи. В подальшому зберігалась ця тенденція та щоденно протягом місяця реєструвалось від 10 до 30 хворих на ЕШ.

Обстежено 243 хворих на ЕШ, середній вік ( $25 \pm 1$ ) рік, до групи включені дорослі пацієнти, в яких не було супутньої хронічної патології органів травлення та інших захворювань. Діагноз ЕШ був встановлений на підставі епідеміологічних і клінічних даних, бактеріологічне підтвердження діагнозу досягнуте у 230 (94,7 %) пацієнтів. У всіх виділена *S. sonnei*. Найбільш ймовірно, причиною масових захворювань на ЕШ стало споживання сметани АТ ШММК. Встановлено, що культури *S. sonnei*, виділені від хворих, носіїв, працівників молокозаводу та зі сметани, ідентичні за культуральними, біохімічними, серологічними властивостями й антибіотикограмами.

Найбільше хворих на ЕШ звернулося за стаціонарною допомогою в 1-й та 2-й дні захворювання незалежно від ступеня тяжкості та статі. При легкому ступеню в першу добу госпіталізовано

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Динаміка захворювань на шигельоз.

дещо більшу кількість хворих, ніж при середньотяжкому (1-а доба – 46,6 та 40,0 %, 2-а доба – 33,0 та 42,1 % відповідно). Час госпіталізації не залежав від клінічної форми: при колітній формі ЕШ легкого ступеня хворі госпіталізовувались на  $(1,98 \pm 0,18)$ -й день, при гастроентероколітній – на  $(1,73 \pm 0,14)$ , при ентероколітній – на  $(1,89 \pm 0,28)$ -й дні, при середньотяжкому ступеню – відповідно на  $(2,00 \pm 0,13)$ ,  $(1,82 \pm 0,12)$  і  $(1,82 \pm 0,12)$ -й дні.

Факторами передачі при ЕШ, на які найчастіше вказували хворі, були сметана та інші молочні продукти у 145 обстежених, у кожного п'ятого це були фрукти й овочі, спожиті з додаванням сметани (47). Кожний десятий пацієнт вказував на контакт з подібними хворими (25). Контактували з подібними хво-

рими переважно чоловіки з різним ступенем тяжкості ЕШ та жінки з легким ступенем. Незначна частина обстежених думала, що захворювання спричинили спожиті м'ясні продукти (6), некип'ячена вода (2). Не вказували на будь який фактор передачі 18 хворих.

Зареєстровано 85 осередків, в яких було 173 хворих, індекс осередковості склав 0,11. При легкому ступеню ЕШ було 34 осередки, що склало 33,0 % від кількості захворілих цього ступеня, або 14,0 % від усіх, з них серед жінок – 18 осередків (22,5 %), серед чоловіків – 16 (37,2 %). При середньотяжкому ступеню ЕШ зареєстровано 51 осередок (36,4 % від кількості захворілих цього ступеня, або 21,0 % від усіх), з них серед жінок – 30 осередків (36,6 %), серед чоловіків – 21 (36,2 %).

Таблиця 1

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації при ЕШ у гострому періоді залежно від ступеня тяжкості та клінічної форми

| Група                                          |                    |          | ЛПІ            | ГПІ            | ІЗЛК           | Ілімф            |
|------------------------------------------------|--------------------|----------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Здорові                                        | Чоловіки           |          | 0,73±0,06      | 0,73±0,06      | 1,73±0,09      | 0,534±0,030      |
|                                                | Жінки              |          | 0,68±0,08      | 0,68±0,07      | 1,39±0,07      | 0,633±0,040      |
|                                                | Разом              |          | 0,70±0,05      | 0,70±0,05      | 1,53±0,07      | 0,587±0,030      |
|                                                |                    |          |                |                |                |                  |
| Хворі на ЕШ різної тяжкості,<br>клінічні форми | легкий,<br>n=103   | Коліт    | 0,89±0,04*     | 0,94±0,05*     | 1,71±0,09      | 0,535±0,050      |
|                                                |                    | ЕК       | 0,73±0,07      | 0,78±0,05      | 1,55±0,06      | 0,551±0,040      |
|                                                |                    | ГЕК      | 0,72±0,05      | 0,80±0,04      | 1,66±0,08      | 0,512±0,030      |
|                                                |                    | Разом    | 0,79±0,04      | 0,85±0,03*     | 1,64±0,08      | 0,533±0,040      |
|                                                | середній,<br>n=140 | Коліт    | 1,70±0,11*,*** | 1,79±0,12*,*** | 4,48±0,18*,*** | 0,227±0,050*,*** |
|                                                |                    | ГЕК      | 1,77±0,09*,*** | 1,85±0,09*,*** | 2,60±0,12*,*** | 0,373±0,040*,*** |
|                                                |                    | Разом    | 1,74±0,08*,*** | 1,82±0,09*,*** | 3,54±0,13*,*** | 0,301±0,040*,*** |
|                                                | разом,<br>n=243    | Чоловіки | 1,01±0,08*     | 1,08±0,09*     | 2,04±0,15*     | 0,482±0,040*     |
|                                                |                    | Жінки    | 1,31±0,09*,**  | 1,38±0,10*,**  | 2,78±0,16*,**  | 0,401±0,030*,**  |
|                                                |                    | Разом    | 1,16±0,08*     | 1,23±0,09*     | 2,41±0,13*     | 0,440±0,030*     |

Примітки (тут і далі): \* – різниця відносно норми достовірна; \*\* – відносно даних у чоловіків; \*\*\* – відносно даних відповідних клінічних форм легкого ступеня ( $P < 0,05$ ).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед обстежених переважали хворі жіночої статі (58,4 %). Середній вік був однаковий. Переважна кількість пацієнтів мала середньотяжкий ступінь ЕШ – 140 (57,6 %) осіб, легкий ступінь встановлений у 103 (42,4 %) хворих. Статевий склад не залежав від ступеня тяжкості. При порівнянні вікової структури залежно від ступеня тяжкості та статі встановлено наступне: при легкому ступеню така залежність відсутня, при середньотяжкому пацієнти чоловічої статі були молодшими – (29,35±2,13) року – жінки, (20,97±1,77) року – чоловіки,  $P < 0,001$ .

У хворих на ЕШ найчастіше діагностували гастроентероколітну форму – в 109 (44,9 %), колітну – в 95 (39,1 %), гастроентеритну – в 21 (8,6 %), ентероколітну – в 18 (7,4 %) пацієнтів. Встановлено переважну реєстрацію колітної форми серед осіб чоловічої статі (47,5 % чоловіків та 33,1 % жінок), тоді як ентероколітну (відповідно у 3,9 і 9,8 %) та гастроентеритну (5,0 і 11,3 %) форми вдвічі частіше діагностували у жінок. Гастроентероколітну форму реєстрували однаково часто – 43,6 і 45,8 %.

Серед клінічних форм ЕШ при легкому ступеню недуги найчастіше діагностували колітну (38,8 %) та гастроентероколітну (34,0 %), а ентероколітну – вдвічі (17,5 %) і гастроентеритну – в чотири рази (9,7 %) рідше, ніж попередні форми. Привертає увагу відсутність ентероколітної форми при середньому ступеню, також значна кількість пацієнтів з гастроентероколітом (52,9 %) та колітом (39,3 %). Хворих з гастроентеритом була лише десята частина (7,8 %). У чоловіків як при легкому, так і при середньому ступеню частіше, ніж у жінок, була колітна форма шигельозу. Навпаки, гастроентерит виявляли частіше у жінок незалежно від ступеня тяжкості. Гастроентероколіт при легкому ступеню частіше був у чоловіків, при середньотяжкому – у жінок.

Практично у всіх хворих легкого ступеня ЕШ незалежно від клінічної форми були підвищення температури (у 99,0 %), тахікардія (у 97,1 %), діарея (у 97,1 %). У 3/4 пацієнтів виявляли больовий синдром, спазм сигми, слабкість. Кожен другий госпіталізований скаржився на біль голови, патологічні домішки у калі, у кожного п'ятого була збільшена печінка. При легкому ступеню гастроентероколітної форми, крім закономірного, переважного реєстрування нудоти, блювання та болю в епігастрії, найчастішими були скарги на запаморочення, підвищення температури тіла, у всіх виявляли тахікардію. Найбільшу кількість скарг мали хворі з колітом, у яких переважали діарея, біль у гіпогастрії, біль голови. Також частіше, ніж при інших клінічних формах, вони вказували на домішки слизу й крові

в калі. Слабкість і біль у мезогастрії частіше відмічали хворі з ентероколітом. При об'єктивному обстеженні болі в животі, ознаки зневоднення, гарячку, домішки слизу та еритроцитів у калі (лабораторно) виявляли у хворих з ентероколітом. Спазм сигми та наявність лейкоцитів у калі були більш характерними для осіб з колітом.

Клінічна симптоматика при легкому ступеню ЕШ під час госпіталізації не залежала від статі й клінічної форми. Частота випорожнень коливалась від 5 до 6 разів на добу, підвищення температури було в межах 38 °С, тахікардія не виражена. При вимірюванні артеріального тиску виявляли помірну гіпотензію, показники знаходились на одному рівні, за винятком систолічного показника при гастроентероколіті, який був нижчим, ніж у хворих з колітом, хоча кількість пацієнтів із систолічним показником артеріального тиску нижче 100 мм рт. ст. була більшою при ентероколітній та гастроентероколітній формах. Збільшення печінки було помірним і не перевищувало 2 см.

При епідемічному спалаху середньотяжкого шигельозу не реєстрували ентероколітної форми. З клінічних симптомів у всіх хворих були діарея, гарячка, тахікардія. Найчастішими були скарги на біль у гіпогастрії (у 82,1 %), слабкість (у 82,1 %), біль голови (у 69,3 %), запаморочення (у 60,7 %). При об'єктивному огляді найчастіше виявляли больовий синдром при пальпації живота (у 90,7 %), спазм сигмоподібної кишки (у 82,1 %), наявність домішок слизу в калі (у 74,3 %).

Гастроентероколіт супроводжувався в усіх хворих блюванням, нудотою, болями в епігастрії. У більшості випадків при цій формі ЕШ були скарги на біль у мезогастрії, біль голови, слабкість, запаморочення. При огляді частіше виявляли збільшення печінки, ознаки зневоднення. При коліті ж частіше виявляли притаманні цій формі симптоми: біль у гіпогастрії, спазм сигми, домішки у калі слизу, лейкоцитів, еритроцитів.

Ступінь клінічної симптоматики при середньотяжкому перебігу ЕШ не залежав від клінічної форми – за винятком підвищення температури, яке було значне у хворих з гастроентероколітною формою. Слід відзначити, що більше ніж у половини хворих систолічний показник артеріального тиску був нижче 100 мм рт. ст.

Порівняно з чоловіками більша кількість жінок мала всю масу скарг за винятком болю в мезогастрії та наявності патологічних домішок у калі. Об'єктивна симптоматика також переважала у пацієнтів жіночої статі, лише спазм сигмоподібної кишки частіше

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

виявлявся у чоловіків. Відзначено більший відсоток скарг при гастроентероколіті у хворих чоловіків на нудоту, біль в епігастрії, домішки слизу і крові в калі, решта ж скарг та об'єктивні зміни переважали у жінок. При коліті у чоловіків переважали скарги на болі в мезогастрії та гіпогастрії, патологічні домішки в калі, запаморочення. Здійснюючи внутрішньогруповий аналіз різних клінічних форм у хворих чоловіків, бачимо, що частота виявлення клінічних симптомів, особливо об'єктивних змін, переважає при коліті. У жінок при коліті кількість скарг була меншою, ніж при гастроентероколіті, і, навпаки, об'єктивна симптоматика переважала при коліті.

Ендогенна інтоксикація при ЕШ у загальної маси хворих була досить вираженою, на що вказує підвищення інтегративних показників ЛПІ, ГПІ, ІЗЛК, причому в жінок ці показники досягали вищих значень, ніж у чоловіків. Ілімф, навпаки, знижувався у жінок більш інтенсивно (табл. 1). Інтоксикаційний синдром при легкому ступені ЕШ за інтегративними показниками (ЛПІ, ГПІ) був виражений лише при колітній формі, при легкому ступені ентероколіту та гастроентероколіті зміни з боку формули крові були незначні. Середньотяжкий шигельоз супроводжувався вираженим інтоксикаційним синдромом, про що свідчило збільшення ЛПІ, ГПІ, ІЗЛК та зменшення Ілімф у всіх хворих. Підвищення перших трьох інтегративних показників ендогенної інтоксикації було достовірним порівняно з відповідними клінічними формами легкого ступеня. Це ж стосується й Ілімф. При коліті середнього ступеня тяжкості інтегративні показники достовірно зміню-

вались (ІЗЛК – підвищувався, а Ілімф – знижувався) відносно показників при гастроентероколіті.

Вивчення гематологічних показників у гострому періоді ЕШ (табл. 2) виявило зменшення об'єму еритроцитів у всіх хворих, яке не залежало від клінічної форми та ступеня тяжкості. Відбувалось також збільшення гемоглобіну, середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах у всіх хворих при легкому та середньотяжкому ступенях тяжкості шигельозу. Гематокрит підвищувався у хворих при коліті, гастроентероколіті середнього ступеня ЕШ та ентероколіті легкого ступеня. Виявлені зміни свідчать про згущення крові внаслідок втрати рідини, які більш інтенсивні при середньому ступені ЕШ.

Встановлена чітка прямопропорційна залежність симптоматики від ступеня тяжкості епідемічного шигельозу. Така залежність спостерігається при реєстрації більшості клінічних симптомів за винятком діареї, болю голови та слабкості. Останні спостерігались практично в однаковій кількості хворих незалежно від ступеня тяжкості. Скарги на нудоту (при легкому ступені – у 38,8 %, при середньому – в 55,0 % хворих), блювання (у 40,8 і 60,7 % відповідно), запаморочення (у 34,0 і 60,7 %), біль в епігастрії (у 40,8 і 55,0 %), мезогастрії (у 48,5 і 60,0 %), гіпогастрії (у 72,8 і 82,1 %), домішки слизу (у 44,7 і 56,4 %) та крові в калі (у 14,6 і 23,6 %) значно частіше виявляли при середньому ступені ЕШ ( $P < 0,05-0,01$ ).

З об'єктивних змін у хворих при ЕШ залежності частоти симптомів від ступеня тяжкості не було щодо гарячки (яка спостерігалась практично у всіх хворих), при визначенні частоти пульсу (він був також

Таблиця 2

Гематологічні показники у гострому періоді ЕШ залежно від ступеня тяжкості та клінічної форми

| Група                                          |                                 |          | MCV, мкм    | MCH, пг     | MCHC, г/л    | Ht, л/л      | Hb, г/л      |
|------------------------------------------------|---------------------------------|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Здорові                                        |                                 |          | 88,32±0,47  | 30,45±0,24  | 316,39±1,59  | 0,390±0,004  | 126,11±1,62  |
| Хворі на ЕШ різної тяжкості,<br>клінічні форми | Легкий<br>ступінь,<br>n = 103   | Коліт    | 79,91±0,89* | 32,00±0,74* | 329,01±1,19* | 0,400±0,008  | 131,88±1,84* |
|                                                |                                 | ЕК       | 80,36±0,95* | 31,15±0,84  | 330,12±1,24* | 0,410±0,009* | 130,84±1,85* |
|                                                |                                 | ГЕК      | 81,25±0,96* | 31,01±0,45  | 329,44±0,94* | 0,400±0,009  | 131,48±1,95* |
|                                                |                                 | Разом    | 80,51±0,81* | 31,39±0,55  | 329,52±0,98* | 0,400±0,008  | 131,41±1,78* |
|                                                | Середній<br>ступінь,<br>n = 140 | Коліт    | 81,10±0,86* | 32,15±0,34* | 330,06±1,01* | 0,410±0,004* | 134,77±1,84* |
|                                                |                                 | ГЕК      | 83,99±0,51* | 33,91±0,28* | 333,01±1,15* | 0,420±0,006* | 136,54±1,66* |
|                                                |                                 | Разом    | 82,55±0,44* | 33,03±0,29* | 331,54±0,93* | 0,420±0,004* | 135,66±1,34* |
|                                                | Разом,<br>n=243                 | Чоловіки | 81,15±0,38* | 31,88±0,39* | 330,00±0,94* | 0,410±0,005* | 134,16±1,20* |
|                                                |                                 | Жінки    | 81,49±0,51* | 32,20±0,41* | 330,67±0,98* | 0,410±0,003* | 132,04±1,28* |
|                                                |                                 | Всього   | 81,32±0,41* | 32,04±0,34* | 330,33±0,81* | 0,410±0,004* | 133,10±1,14* |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

прискорений у всіх хворих). Спазмовану сигмоподібну кишку однаково часто пальпували як при легкому, так і при середньому ступеню тяжкості. Гепатомегалія (при легкому ступеню – у 20,4 %, при середньому – в 40,0 % хворих), симптоми зневоднення (у 24,3 і 44,3 % відповідно), больовий синдром (у 85,4 і 90,7 %), наявність патологічних домішок у калі (слизу – у 54,4 і 74,3 %, лейкоцитів – у 41,7 і 49,3 %, еритроцитів – у 25,2 і 37,1 %) значно частіше виявляли при середньому ступеню тяжкості недуги ( $P < 0,05-0,01$ ).

Яскравість клінічної симптоматики при госпіталізації хворих на ЕШ залежала від ступеня тяжкості. Це чітко простежується при порівнянні частоти блювання і діареї, ступеня підвищення температури та збільшення печінки, які були значно вищі при середньому ступеню тяжкості ( $P < 0,01$ ).

Зміни з боку серцево-судинної системи також залежали від ступеня тяжкості за винятком частоти серцевих скорочень, яка була помірно підвищена у всіх хворих. Спостерігали чітке зниження, порівняно з легким перебігом, як систолічного, так і діастолічного показника артеріального тиску при середньому ступеню тяжкості хвороби ( $P < 0,01$ ). Слід відзначити, що при середньому ступеню хвороби значно переважала кількість хворих, у яких систолічний показник був нижче 100 мм рт. ст. ( $P < 0,01$ ).

### Висновки

1. При ЕШ у структурі хворих переважають діти. Вони уражаються вдвічі частіше, ніж дорослі. Серед госпіталізованих дорослих переважають жінки. Вік дорослих пацієнтів до 30 років. Основний шлях передачі збудника – харчовий. Контактний шлях передачі притаманний чоловікам, що підтверджує переважна кількість їх в епідосередках. Факторами передачі в основному були сметана, молочні продукти. Слід відзначити високу осередкованість при різних ступенях ЕШ. Етіологічним чинником при ЕШ була тільки *S. sonnei*.

2. Госпіталізація хворих при ЕШ відбувалася на 1-2-й день захворювання і не залежала від статі та клінічної форми. Переважав середньотяжкий ступінь Ш. Частіше за інші реєстрували гастроентероколітну форму і незначну кількість ентероколітної при легкому та відсутності її при середньому ступеню тяжкості. Колітну форму діагностували частіше у чоловіків. Встановлена чітка залежність основних клінічних симптомів від ступеня тяжкості недуги. Крім загальноновідомих симптомів шигельозу встановлено наявність гепатомегалії, яка може бути критерієм ступеня тяжкості. Ендогенна інтоксикація значніша

у жінок. Гематологічні показники підтверджували згущення крові внаслідок втрати рідини та можуть бути об'єктивною ознакою зневоднення.

### Література

1. Луцук О.С. Сучасне лікування шигельозів // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 2. – С. 59-61.
2. Рямова Е.Л., Тельминов А.В., Земеров В.Б. и др. Клинико-патоморфологические особенности дизентерии Флекснера // Інфекційні хвороби в практиці терапевта. – Харків, 2001. – С. 227-228.
3. Савицкая К.И., Миронов А.Ю., Аваш Ю.Б. и др. Мониторинг возбудителей острых кишечных инфекций в регионе Московской области // Журн. микробиол. – 2002. – № 6. – С. 10-13.
4. Сергеев В.И., Сарометов Е.В., Комков Б.Д., Скородин А.Н. Роль различных путей передачи возбудителей при вспышках дизентерии Зонне и Флекснера, зарегистрированных в последние годы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 18-20.
5. Солодовников Ю.П. Водные эпидемии (крупные вспышки) дизентерии Зонне – миф или реальность? // Журн. микробиол. – 1998. – № 5. – С. 112-118.
6. Юшук Н.Д., Бродов Л.Е. Дифференциальная диагностика и лечение острых кишечных инфекций // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2000. – № 5. – С. 13-16.
7. Лапушенко О.В., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. Стан захворюваності на інфекційні та паразитарні хвороби в Україні у 2003 році // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 4-8.
8. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачеб. дело. – 1941. – № 1. – С. 31-35.
9. Васильев В.С., Комар В.И., Шейко М.И. Оценка тяжести интоксикации при острых инфекционных болезнях // Здравоохранение Белоруссии. – 1984. – № 3. – С. 46-49.

### CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND LABORATORY FEATURES OF EPIDEMIC SHIGELLOSIS

M.D. Chemych

**SUMMARY.** The research of shigellosis features at epidemic flash caused by *S. sonnei* is carried out. The children prevailed in the structure of being stroked. Among the hospitalized adults the women prevailed. It was investigated the structure of 85 epidemiological centres. The basic way of transfer was established to be alimentary one. The prevailing quantity of patients had a medium-severe degree of shigellosis. The gastroenterocolitic form, which prevailed at women, was diagnosed most of all. At men it was a colitis form.

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

Ю.М. Валецький

## АЛГОРИТМКОРЕКЦІЇНЕЕФЕКТИВНОГОЛІКУВАННЯ ХВОРИХНАВПЕРШЕДІАГНОСТОВАНИЙТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання

*Розроблено алгоритм корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень й апробовано його на 45 пацієнтах. Доведено доцільність і вивчено ефективність його використання.*

На початку 90-х років XX століття у багатьох країнах світу, включаючи й Україну, різко погіршилася ситуація з туберкульозу. У квітні 1993 р. ВООЗ проголосила туберкульоз глобальною небезпекою [1-3]. З 1995 р. в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу, яка прогресує й сьогодні [4]. Для контролю за епідемією туберкульозу застосовується багато різних протитуберкульозних заходів, серед яких найефективнішим вважається лікування хворих [4-8]. Це зумовлено тим, що лікування не тільки позбавляє хворих від недуги, але й завдяки припиненню бактеріовиділення суттєво зменшує кількість джерел збудника, що перериває епідемічний ланцюг передачі туберкульозної інфекції та позитивно впливає на епідемічну ситуацію з туберкульозу [9-14]. Опубліковані поодинокі дослідження стосуються причин неефективного лікування хворих на туберкульоз [4, 15, 16], проте недостатньо узагальнені причини неефективного лікування в сучасних умовах соціально-економічної кризи та епідемії туберкульозу в Україні, а також досконало не розроблені шляхи корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Мета дослідження – покращити результати лікування хворих шляхом розробки та застосування алгоритму корекції неефективного лікування (АКНЛ) хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

### Матеріали і методи

Розроблено алгоритм корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень й апробовано його у 45 хворих (1-а група – основна). Для порівнян-

ня сформовано контрольну групу з 95 хворих (2-а група). Віково-статевий і соціально-професійний склад представників обох груп був однаковим ( $P > 0,05$ ). Всі досліджувані були віком від 19 до 75 років (у середньому  $34,4 \pm 5,6$ ), проживали у Волинській області в 1990-2004 рр. Співвідношення чоловіків до жінок було 2,6:1. За клінічними формами туберкульозу та поширеністю патологічних змін у легенях при виявленні недуги хворі обох груп були ідентичні ( $P > 0,05$ ). У хворих обох груп після закінчення основного курсу антимікобактерійної терапії (АМБТ) з приводу вперше діагностованого туберкульозу не досягнутий клінічний ефект. Усім спостережуваним проводили традиційні методи обстеження, а також анкетування. Матеріал дослідження зазнавав математико-статистичної обробки на персональному комп'ютері з використанням програми *Excel-2000* в середовищі *Windows-98* (С.Н. Лапач та ін., 2000).

### Результати досліджень та їх обговорення

АКНЛ включає в себе 7 кроків і психологічну прийнятність лікування. Перший крок – рання діагностика й прогностична оцінка неефективного лікування хворого. Річ у тому, що згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 [17] неефективним лікуванням вважається факт, коли завершений повний основний курс антимікобактерійної терапії, але бактеріовиділення не припинилося, каверни не загоїлися, а у хворого, який не виділяв МБТ і не мав деструкції, інфільтрація і туберкульозні вогнища не розсмокталися (чи не ущільнилися), тобто не досягнуте виліковування після завершення основного курсу терапії. У цій дефініції сумніву немає, однак це надто пізно – лікувати 6-8 міс. й лише тоді вирішити, що лікування неефективне. Ми вважаємо, що слід розрізняти неефективне лікування: I – інтенсивної фази антимікобактерійної терапії і II – фази продовження антимікобактерійної терапії.

Зазначена дефініція у наказі МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 свідчить про неефективну II

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фазу антимікобактерійної терапії. Ми її теж використовували у своїй практиці й діагностували у 25 (55,6 %) хворих 1-ї групи. Аналіз показав, що у зазначених хворих була також неефективна I (інтенсивна) фаза антимікобактерійної терапії, яка не була сприйнята лікарями належним чином.

Неефективну I (інтенсивну) фазу антимікобактерійної терапії діагностували у 20 (44,4 %) хворих, в яких через 2 міс. інтенсивного лікування бактеріовиділення тривало, залишалася виражена інтоксикація, резистентні МБТ виявлені у 7 (35,0 %) хворих, причому в 9 (45,0 %) пацієнтів розвинувся засів довкола основного вогнища, а у 3 (15,0 %) – у здорових відділах легень. Позитивної клініко-рентгенологічної динаміки після інтенсивної фази лікування не виявлено у 19 (95,0 %) хворих. В 1 (5,0 %) особи, як виявилось при ретроспективному аналізі, рентгенолог помилково записав покращання, якого насправді не було. Отже, зазначені ознаки з найбільшою часткою ймовірності дозволяють діагностувати неефективну інтенсивну фазу лікування і вже після її завершення передбачити неефективну фазу продовження, що мало місце у 19 (95,0 %) із 20 хворих 2-ї групи.

Характерно, що у 25 (55,6 %) хворих 1-ї групи, в яких було діагностовано неефективне лікування у фазі продовження, при аналізі виявилася неефективною й інтенсивна фаза лікування, бо у них через 2 міс. інтенсивної терапії бактеріовиділення тривало, залишалася виражена інтоксикація, розвинувся засів довкола основного вогнища або в здорових відділах легень, не було позитивної клініко-рентгенологічної динаміки після інтенсивної фази лікування, резистентні МБТ виявлені у 4 (16,0 %) хворих. Однак, цим ознакам лікарі не придали уваги, бо до завершення лікування залишалося ще 4 міс. або більше й вони помилково вважали, що до цього часу все мине.

Отже, для корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень його слід передбачити після інтенсивної фази лікування й чим раніше розпочата корекція неефективного лікування, тим кращий очікується ефект ( $r=0,59$ ,  $P<0,02$ ).

Другий крок – це виявлення причин неефективного лікування кожного конкретного хворого. Мають значення лише ті причини, які можна усунути. Адже у хворого, в якого діагностовано неефективне лікування в I чи II фазі, ми не можемо вплинути, наприклад, на таку групу причин, як несвоєчасна діагностика туберкульозу, бо це факт, який можна використати для впливу на інших осіб, а не на ту,

яка вже отримала певний курс лікування. До таких причин віднесені: відсутність необхідних АМБП – 72 (51,4 %) хворих, соціально-дезадаптований спосіб життя – 5 (3,6 %), незбалансоване харчування – 98 (70,0 %), відсутність моніторингу лікування – 85 (60,7 %), помилки діагностики хіміорезистентності – 49 (35,0 %), ускладнення туберкульозу – 4 (2,9 %), тяжкі супутні недуги – 79 (56,4 %), виснаження пацієнта – 39 (27,9 %), імунодефіцитний стан – 92 (65,7 %), виражена інтоксикація – 102 (72,9 %), непереносність АМБП – 56 (40,0 %), алергізація організму – 61 (43,6 %), масивне бактеріовиділення – 41 (29,3 %), резистентність мікобактерій туберкульозу до АМБП – 13 (9,3 %), неконтрольована АМБТ – 132 (94,3 %), мала кількість або малі дози АМБП – 59 (42,1 %), лікування без урахування резистентності – 38 (27,1 %), відсутність патогенетичних ліків – 95 (67,9 %), неадекватна терапія ускладнень туберкульозу – 2 (1,4 %), недостатнє лікування супутньої патології – 66 (47,1 %), не використання хірургічного лікування – 55 (39,3 %), порушення лікарняного режиму – 73 (52,1 %), перервана терапія – 30 (21,4 %), не завершене лікування – 37 (26,4 %). Отже, кількість причин на 1 хворого була майже однаковою: 9,24 у 1-й групі та 10,18 – у 2-й групі.

Третій крок – усунення причин неефективного лікування, яке науково обґрунтовано проводилося лише у 45 хворих 1-ї групи. Так, відсутність необхідних АМБП до 2000 р., коли ще не було централізованих тендерних закупівель, компенсували у 3 (6,7 %) осіб закупівлею їх за цільові кошти, виділені управлінням охорони здоров'я Волинської облдержадміністрації.

Незбалансоване харчування 32 (71,1 %) пацієнтів і соціально-дезадаптований спосіб життя 2 (4,4 %) коригували, госпіталізуючи хворих у стаціонар, а потім – у санаторій, де вони отримували краще харчування і були під наглядом медичних працівників.

Відсутність моніторингу терапії у 27 (60,0 %) осіб, помилки діагностики хіміорезистентності – у 6 (13,3 %) сприяли запізнілому діагностуванню неефективного лікування. Цей дефект коригували інтенсифікацією антимікобактерійної терапії в обох фазах.

У 13 (28,9 %) виснажених пацієнтів застосовували парентеральне харчування. Виразена інтоксикація у 33 (73,3 %) подолана шляхом парентеральної детоксикаційної терапії. Імунодефіцитний стан 30 (66,7 %) хворих самолікувався внаслідок раціонального етіотропного лікування у 21 (70,0 %) й лише у 9 (30,0 %) – застосовували імуномодулятори (спленін, тимоген, декарис) у терапевтичних дозах. Непереносність антимікобак-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

терійних препаратів у 18 (40,0 %) минула після вживання їх у 2 прийоми після їжі. Підвищена алергізація організму у 20 (44,4 %) пацієнтів була подолана вживанням глюконату кальцію, діазоліну, тавегілу в терапевтичних дозах. Масивне бактеріовиділення у 13 (28,9 %) хворих було показанням до застосування 5-го препарату стрептоміцину в інтенсивній фазі I категорії лікування.

Неконтрольована антимікобактерійна терапія у 42 (93,3 %) осіб 1-ї групи, мала кількість або малі дози препаратів – у 19 (42,2 %), лікування без обстеження на резистентність – у 12 (26,7 %), не призначення патогенетичних середників – у 31 (68,9 %), неправильне лікування кровохаркання – в 1 (2,2 %), недостатнє лікування супутньої патології – у 21 (46,7 %) були відразу усунені після їх виявлення. Ускладнення туберкульозу кровохарканням в 1 (2,2 %) хворого 1-ї групи і тяжкі супутні недуги – у 25 (55,6 %) й недостатнє лікування супутньої патології у 21 (46,7 %) потребували інтенсифікації антимікобактерійної терапії та застосування гемостатичної терапії у першому випадку й лікування супутньої патології як за кошти протитуберкульозного диспансеру, так і хворого. Резистентність мікобактерій туберкульозу до антимікобактерійних препаратів у 4 (8,9 %) осіб призвела до їх заміни на інші – I та II ряду – по 2 (50,0 %) хворих. З 18 (40,0 %) пацієнтів, яким було показане хірургічне лікування, на нього погодилися 17 (94,4 %) осіб 1-ї групи.

Запобіжні заходи щодо порушення лікарняного режиму у 23 (51,1 %) хворих 1-ї групи, перерване лікування – у 10 (22,2 %), не завершене лікування – у 12 (26,7 %) включали застосування раціональної й роз'яснювальної психотерапії з елементами сугестії, видачу пайків амбулаторним хворим.

Четвертий крок – корекція антимікобактерійної терапії та її інтенсифікація серед осіб 1-ї групи – проводилася в таких напрямках:

- продовження I фази лікування на  $(1,56 \pm 0,12)$  міс. – у 19 (42,2 %) пацієнтів;
- продовження II фази лікування на  $(2,03 \pm 0,19)$  міс. – у 21 (46,7 %);
- інтенсифікація I та II фази шляхом призначення додаткового антимікобактерійного препарату – у 16 (35,6 %), тобто змінена I категорія була у 13 (28,9 %), III категорія – у 3 (6,7 %) хворих;
- застосування II категорії після невдачі за I та III категоріями – у 15 (33,3 %);
- заміна препаратів замість тих, до яких діагностована резистентність – у 4 (8,9 %);
- інтенсифікація патогенетичної терапії – у 31 (68,9 %);

- застосування хірургічного лікування – у 17 (37,8 %) хворих;

П'ятий крок – застосування патогенетичної терапії здійснювалося у всіх пацієнтів, хоча інтенсифікація патогенетичної терапії була у 31 (68,9 %) хворого.

Шостий крок – хірургічне лікування осіб з неефективною антимікобактерійною терапією проведено у 17 (37,8 %).

Сьомий крок – протирецидивна антимікобактерійна терапія проводилася усім раніше неефективно лікованим представникам 1-ї групи, оскільки ми вважаємо факт неефективного лікування показанням до протирецидивного лікування.

Реалізуючи АКНЛ, слід зважати на психологічну прийнятність лікування, яка повинна супроводжувати усі кроки алгоритму корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Це означає, що не слід призначати велику кількість таблеток та ін'єкцій, як це було у 29 (64,4 %) осіб, через що 9 (31,0 %) з них налякалися і відмовлялися від лікування, 12 (41,4 %) – викидали патогенетичні ліки через неконтрольоване лікування. У 16 (35,6 %) осіб лікування було психологічно прийнятне, оскільки їм призначали оптимальну кількість ліків, щоб зменшити непомірне медикаментозне навантаження.

## Висновки

1. Припинення бактеріовиділення у 1-й групі наставало в 1,45 разу частіше, ніж у 2-й групі (84,6 проти 58,2 %;  $P < 0,01$ ); загоєння деструкції та каверн – в 1,24 разу частіше (88,9 проти 71,6 %;  $P < 0,01$ ); успішне лікування – в 1,27 разу частіше (93,3 проти 73,8 %;  $P < 0,001$ ); частота загострення туберкульозу – в 4,27 разу рідше (4,4 проти 18,9 %;  $P < 0,02$ ); частота прогресування туберкульозу – в 8,06 разу рідше (2,2 проти 17,9 %;  $P < 0,01$ ); загальна летальність (0,0 проти 6,3 %;  $P > 0,05$ ), у т.ч. післяопераційна летальність (0,0 % із 17 оперованих проти 10,0 % із 10 оперованих;  $P > 0,05$ ).

2. Зазначені переваги алгоритму корекції неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень свідчать про доцільність його застосування за відсутності ефекту від специфічної терапії.

## Література

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

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Groups at risk: WHO Report on the tuberculosis epidemic. – Geneva: WHO, 1996. – 28 p.
3. Rieder H.L., Watson J.M., Raviglione M.C. et al. Epidemiological tuberculosis control in Europe. – Geneva: WHO, 1998. – 31 p.
4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
5. Петренко В.М. Лечение больных туберкулезом // Доктор. – 2002. – № 4. – С. 25-28.
6. Бялик Й.Б., Петренко В.М., Литвиненко Н.А. та ін. Ефективність різних режимів індивідуалізованої антибактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень з бактеріовиділенням // Укр. хіміо-терапевтичний журнал. – 2002. – № 1. – С. 27-23.
7. Процюк Р.Г. Профилактика туберкулеза // Доктор. – 2002. – № 4. – С. 29-34.
8. Maher D., Chaulet P., Spinaci S., Harries A. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. – 2<sup>th</sup> ed. – WHO/TB, 1997. – 77 p.
9. Мельник В.М. Эпидемиологическое значение эффективности лечения больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 5-9.
10. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом: Пер. с англ. – М.: Весь мир, 2001. – 192 с.
11. Styblo K. Epidemology of Tuberculosis. – The Hague: WHO, 1991. – 457 p.
12. Beaglehole R., Bonita R., Kjellström A. Basic epidemiology. – Geneva: WHO, 1993. – 259 p.
13. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical Epidemiology. The essentials: 3<sup>th</sup> Ed. – Philadelphia: W&W, 1996. – 346 p.
14. Dolin P. Tuberculosis Epidemiology from a Gender Perspective // Gender and Tuberculosis. An International Research Workshop: Report from the workshop at the Nordic School of Public Health (Göteborg, May 24–26, 1998). – Stockholm: Elanders Gotab, 1998. – P. 29-40.
15. Мельник В.М., Валецький Ю.М., Манохина О.Ю., Дорошенко П.М. Причини неефективного лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Журнал практичного лікаря. – 2004. – № 4. – С. 17-20.
16. Жук Н.А. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 4. – С. 34-39.
17. Наказ МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». – К., 2003. – С. 3-41.

### **ALGORITHM OF CORRECTION OF UNEFFECTIVE MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH THE FIRST DIAGNOSED TUBERCULOSIS**

Yu.M. Valetsky

**SUMMARY.** *The algorithm of correction of ineffective medical treatment of patients with the first diagnosed white plague was elaborated and it was approved on 45 patients. The expediency and efficiency of its application was proved.*

© Юнявічюс І., Шурна А., Лайшконіс А., 2005  
УДК 616.314-051:614.89(474.5)

**І. Юнявічюс, А. Шурна, А. Лайшконіс**

## **ВИКОРИСТАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ЗАХИСТУ НА РОБОЧОМУ МІСЦІ ДОНТОЛОГАМИ ЛІТВИ**

Каунаський медичний університет, Литва

*У статті висвітлено використання нових технологій в одонтологічній практиці, пов'язаних з утворенням аерозолів, які мають важливе значення в інфікуванні на робочому місці. Описано використання литовськими спеціалістами індивідуальних засобів захисту.*

Сучасна одонтологічна робота неможлива без препарування зубів борами, що обертаються по-

вітряною турбіною і охолоджуються стисненим повітрям і водою. Ціна цього прогресу – небезпека перенесення інфекційних хвороб, що розповсюджуються повітряно-краплинним шляхом і через кров, медичному персоналу, який працює в одонтологічній клініці [1-3]. Хоча більшість пацієнтів на здоров'я не скаржиться і ніяких видимих ознак хвороби не має, проте зазвичай у ротовій порожнині кожного з них міститься бага-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

то різних мікроорганізмів – збудників інфекційних хвороб. Гроші, збережені на індивідуальному захисті, ніколи не компенсують витрати на лікування і втрачене здоров'я. З другого боку, індивідуальні запобіжні заходи потрібні, оскільки багато пацієнтів замовчують стан свого здоров'я або оцінюють його неадекватно. В інкубаційному періоді або при субклінічному перебігу інфекційної хвороби чітких ознак, які свідчили б про ту чи іншу форму хвороби, немає. Часто під час одонтологічних інтервенцій уражаються м'які тканини ротової порожнини. Суміш крові та слини може стати причиною хвороб, що поширюються через кров [4]. У таблиці 1 наведено хвороби, спричинені патогенними бактеріями й вірусами, що передаються аерозольним шляхом [5].

Склад аерозолі – частинки зубної тканини, крапельки крові й слини різної величини. Від величини крапель залежить швидкість і дальність їх розповсюдження у довкіллі. Дрібний аерозоль, який утворився під час роботи з швидкісними обертовими інструментами, що складається з крапельок вологи і дрібних твердих частинок, найчастіше діаметром менше 50 мкм, протягом багатьох годин може залишатися в повітрі. При вдиханні такий аерозоль може потрапити в найдрібніші частинки легень. Частинки аерозолі діаметром 10-15 мкм осідають у верхніх дихальних шляхах, а діаметром 0,5-5 мкм – у нижніх дихальних шляхах і можуть спричинити вірусні респіраторні захворювання [6, 7]. Крапельки води набагато більші, ніж частинки аерозолі, можуть

Таблиця 1

Бактерії та віруси – збудники інфекційних хвороб, що передаються аерозольним шляхом

| Бактерія                                       | Розмір (мкм)    | Хвороба                                                        | Вірус                                                     | Розмір (нм) | Хвороба                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                   | 0,5-1,5         | Пневмонія, гнійничкові хвороби шкіри, остеомієліт та ін.       | Віруси грипу А, В, С                                      | 80-120      | Грип                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                  | 0,5-2           | Паротит, ангіна, отит, синусит, пневмонія, ревматизм, нефрит   | <i>Paramyxovirus</i>                                      | 150-300     | Ларинготрахеобронхіт, бронхіоліт, пневмонія                                                                                                                                                                        |
| <i>Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)</i> | 0,8             | Пневмонія, синусит, бронхіт, менінгіт та ін.                   | <i>Poliovirus morbilli virus</i>                          | 150-300     | Кіп                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                   | 0,8             | Кон'юнктивіт                                                   | <i>Adenovirus</i>                                         | 80-100      | Очні інфекції, ГРВІ                                                                                                                                                                                                |
| <i>Neisseria meningitidis (Meningococcus)</i>  | 0,8             | Менінгіт, менінгококцемія, фарингіт, назофарингіт              | <i>Rhinovirus</i>                                         | 28-30       | Близько половини всіх ГРВІ                                                                                                                                                                                         |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>             | 0,5×1,5-8       | Дифтерія                                                       | <i>Rubivirus</i>                                          | 45-75       | Краснуха                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Bordetella pertussis</i>                    | 0,2-0,4×2-10    | Кашлюк                                                         | Родина <i>Coronaviridae</i>                               | 50-220      | ГРВІ                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>              | 1-10×0,2-0,6    | Туберкульоз                                                    | <i>HBV, HCV, HDV</i>                                      | 30-60       | Гепатити В, С, D .                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                   | 0,6-6,0×0,3-1,0 | Госпітальні інфекції дихальних шляхів                          | Родина <i>Herpesviridae</i> : типи <i>HHV 1, 3, 4 i 5</i> | 18-200      | Хвороби рота та очні інфекції ( <i>HHV-1</i> ), вітряна віспа ( <i>HHV-3 – VZV</i> ), інфекційний мононуклеоз ( <i>HHV-4 – Epstein-Barr</i> ), пневмонія, ретиніт, гастроентерит і гепатити ( <i>HHV-5 – CMV</i> ) |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                  | 1-1,5           | Менінгіт, середній отит, синусит, пневмонія, хронічний бронхіт |                                                           |             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                   | 0,1-1,2         | Бронхіт, ларингіт, отит                                        |                                                           |             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                    | 0,15-0,2        | Пневмонія, ГРЗ                                                 |                                                           |             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                   | 1-1,5×1,5-2,5   | Пневмонія, бронхіт, синусит, середній отит, кон'юнктивіт       | ВІЛ                                                       | 80-110      | ВІЛ-інфекція/СНІД                                                                                                                                                                                                  |
|                                                |                 |                                                                | Родина <i>Coxsackie</i>                                   |             | Герпангіна                                                                                                                                                                                                         |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

містити не тільки велике число збудників, але й частинки крові. Розбризані крапельки води, неминучі при роботі одонтолога, виявляються на відстані 2 м навколо робочого місця [8]. Як в частинках аерозолі, так і в крапельках води можуть міститися інфекційні агенти, оскільки діаметр бактерій не перевищує 10  $\mu\text{m}$ , а діаметр вірусів ще менший.

Забруднений бактеріями і вірусами аерозоль передусім осідає на руках, обличчі, голові, одязі лікаря й асистента, а також вкриває навколишні поверхні [9]. Таким чином, медичний персонал стає безсимптомним розповсюджувачем інфекції навіть за межами своєї роботи. Мікроорганізми, розповсюджені повітряно-краплинним шляхом, становлять небезпеку не тільки для безпосередньо працюючих з пацієнтом, але й для інших людей.

Аерозоль, слизова оболонка рота, забруднені від рук медичного персоналу поверхні та інструменти можуть бути як первинними, так і другорядними факторами передачі інфекції. Персонал, торкнувшись до такої первинної поверхні (аерозоль, слина, кров), може перенести інфекцію на одонтологічний наконечник та інші інструменти. Дезінфекція поверхонь, звісно ж, проводиться, однак це можливо не у всіх випадках або не завжди очищаються деякі поверхні, наприклад, дверні ручки чи ручки ящиків. Таким чином, інфекція з одних поверхонь може потрапити на інші [10].

Вже в перші хвилини препарування зубів забрудненість повітря приміщень зростає [11]. Якщо не застосовуються індивідуальні засоби захисту, інфіковані частинки можуть потрапити в дихальні шляхи, на слизову оболонку очей, пошкоджену поверхню шкіри медичних працівників.

Мета роботи – визначити утворення аерозолі і напрями його розповсюдження під час препарування твердих тканин зуба за допомогою сучасних інструментів і з'ясувати розповсюдження аерозолі на працюючого лікаря та в докільлі при препаруванні зубів верхньої і нижньої щелепи для металокерамічних коронок.

### Матеріали і методи

При препаруванні твердих тканин зубів у ротову порожнину вприскують суміш повітря, стиснутого в 2 атм., і води, яку спрямовує бір, що дуже швидко обертається. Застосовувавши сфокусоване освітлення потужністю 500 Вт і зробивши знімки фотоапаратом Мінолта 300Е при вільному ході зубного бора, була зафіксована видима аерозольна хмара заввишки 1,5 м (мал. 1).



Мал. 1. Знімок аерозолі, утвореного під час препарування твердих тканин зуба.

За допомогою одонтологічного обладнання (УС-30/300), через турбінний наконечник (НТС-300-04) розбризкувана охолоджуюча вода була зафарбована синім чорнилом. Для металокерамічної коронки препарували третій (23) зуб верхньої щелепи і третій зуб нижньої щелепи (33) людського фантому. Зробивши фотознімки після препарування, було встановлено напрям основної хмари аерозолі (мал. 2 і 3).



Мал. 2. Слід аерозольної хмари після препарування зуба нижньої щелепи (33) для металокерамічної коронки.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



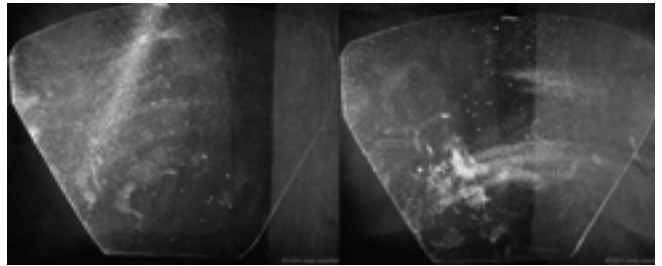
Мал. 3. Слід аерозольної хмари після препарування зуба верхньої щелепи (23) для металокерамічної коронки.

Використовуючи спеціальне освітлення фотографували захисні лицеві щитки одонтолога після препарування одного зуба для літої коронки, застосовуючи стандартне охолодження зубів сумішшю повітря-вода. Всього виконано фотоаналіз 43 щитків: 30 з них – застосовуючи звичайне відсмоктування вмісту рота, а 13 – звичайне відсмоктування і турбопомпу.

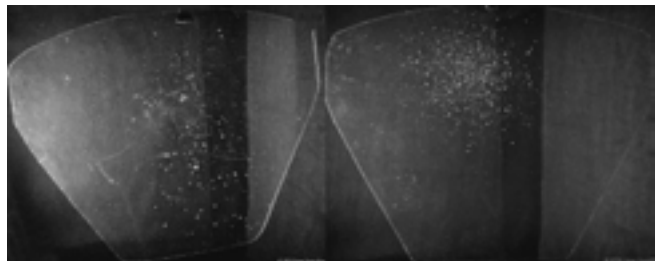
### Результати досліджень та їх обговорення

На зроблених фотознімках видно, що при препаруванні зуба нижньої щелепи велика частина аерозолі дісталася одягу пацієнта, а при препаруванні зуба верхньої щелепи аерозолем було забруднене лице пацієнта, а також одяг та обличчя одонтолога.

Аналізуючи отримані знімки (мал. 4 і 5), встановили, що після кожної інтервенції, незалежно від того, який зуб і на якій щелепі препарувався, на щитках залишалися сліди білих частинок твердих тканин зуба, а на деяких – і червоні кров'яні плями. Використання турбопомпи не мало суттєвого впливу. Тільки при використанні маленької помпи залишалися сліди дрібних і великих крапель, а при використанні турбопомпи переважа-



Мал. 4. Вигляд захисних лицевих щитків після препарування одного зуба для літої коронки при використанні маленької помпи.



Мал. 5. Вид захисних лицевих щитків після препарування одного зуба для літої коронки при використанні турбопомпи.

ли сліди великих крапельок. Мікробіологічне дослідження вмісту цих крапель не робили, оскільки це не було завданням нашого експерименту, проте можна припустити, що результати такого дослідження були б позитивними. Було помічено, що забрудненість лицевого захисного щитка залежить від положення турбінного наконечника під час препарування зуба, заповнення дна порожнини рота рідиною і від здатності помпи щонайшвидше видаляти рідину.

Бажаючи з'ясувати як одонтологи турбуються про своє здоров'я і здоров'я своїх пацієнтів під час одонтологічних процедур, у 2002 р. ми провели опитування одонтологів великих міст Литви. У ньому добровільно брали участь 200 спеціалістів. В анкеті були запитання про те, коли, як і які індивідуальні заходи захисту застосовують одонтологи у своїй повсякденній роботі.

Отримані дані показали, що 44 % стоматологів захисними окулярами на роботі не користувалися, а 30 % – використовували їх тільки іноді. Захисні маски для обличчя постійно використовував кожний п'ятий лікар (20 %), а періодично, у тому числі й у разі підозри на хворобу пацієнта – 63 %. Це свідчить про те, що стоматологи ще не оцінюють ризик заразитися на роботі, ще рідко

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

використовують індивідуальні засоби захисту. При анкетному опитуванні в Канаді у 1995 р. встановлено, що 95 % стоматологів використовують рукавички, 82 % – маски, а при роботі з розбризкувальними інструментами 82 % лікарів надягають захисні окуляри [12]. Ймовірність нещасного випадку при використанні всіх засобів захисту суттєво зменшується.

### Висновки

1. У ротовій порожнині пацієнтів, яким проводять різні одонтологічні процедури, міститься багато патогенних мікроорганізмів, здатних спричинити інфекційні хвороби.

2. При використанні сучасної одонтологічної техніки, коли під час препарування твердих тканин зуба застосовується охолодження сумішшю вода-повітря, утворюється водний аерозоль, в якому можуть бути патогенні мікроорганізми, що забруднюють обличчя одонтолога та пацієнта, а також довкілля.

3. Одонтологи Литви ще недостатньо дотримуються професійних правил безпеки, оскільки постійно із захисними окулярами працюють тільки 26 %, а з лицевими захисними масками – тільки 20 % фахівців.

4. Під час одонтологічних інтервенцій необхідно обов'язково використовувати захисні щитки обличчя й маски, що захищають дихальні шляхи медичного персоналу.

5. Для зменшення продукування дрібного й стійкого аерозолю, який утворюється під час препарування зубів, необхідно додатково використовувати турбопомпу та ефективну вентиляцію приміщень.

### Література

1. Gillian M., McCarthy M. Risk of transmission of viruses in the dental office // J. Can. Dent. Assoc. – 2000. – V. 66. – P. 554-556.
2. John M. Risk of bacterial transmission in dental practice // Ibid. – 2000. – V. 66. – P. 550-552.

3. Sreenivasan P.K., Gittins E. Effects of low dose chlorhexidine mouthrinses on oral bacteria and salivary microflora including those producing hydrogen sulfide // Oral Microbiol. Immunol. – 2004. – V. 19. – P. 309-313.

4. Georgescu C.E., Skaug N., Patrascu I. Cross infection in dentistry // Roum. Biotechnol. – 2002. – V. 7, N 4. – P. 861-868.

5. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 352 с.

6. Serdar Toroglu M., Cenk Haytac M. Evaluation of aerosol contamination during debonding procedures // Angle Orthodontist. – 2001. – V. 71, N 4. – P. 299-305.

7. Miller R.L. Characteristics of blood-containing aerosols generated by common powered dental instruments // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. – 1995. – V. 56. – P. 670-676.

8. Azza Mahmoud Tag El-Din, Nagwa Abd El-Hady Ghoname. Efficacy of rubber dam isolation as an infection control procedure in paediatric dentistry // Angle Orthodontist. – 1997. – V. 3, Issue 3. – P. 530-539.

9. Bennett A.M., Fulford M.R., Walker J.T. Microbial aerosols in general dental practice // Brit. Dental J. – 2000. – V. 18. – P. 189-193.

10. Rodney S. How effective is your surface disinfectant // Texas Dental J. – 1999. – N 1. – P. 82-84.

11. Leggat P.A., Kedjarune U. Bacterial aerosols in the dental clinic: a review // Intern. Dental J. – 2001. – V. 51, N 1. – P. 132-136.

12. Gillian M., McCarthy M. Universal Precautions // J. Can. Dent. Assoc. – 2000. – V. 66. – P. 556-557.

### USAGE OF INDIVIDUAL MEANS OF PROTECTIVE AT WORKING PLACE BY LITHUANIAN DENTISTS

I. Yuniavichius, A. Shurna, A. Layshkonis

**SUMMARY.** The article investigates the usage of new technologies in odontological practice which results in the formation of aerosols which play an important role in the spreading of infections at the odontologist's work place. The usage of individual protective means by Lithuania odontologists is described.

І.А. Пловецька

## ІМУНОКОРИГУЮЧИЙ ПРЕПАРАТ АМІЗОН ЯК ЗАСІБ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПРАЦІВНИКІВ ВИРОБНИЦТВА МЕДИЧНОГО СКЛА

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

*Вивчали показники імунітету працівників основних професій виробництва медичного скла, які з профілактичною метою отримували вітчизняний препарат амізон. Особи, яким була проведена профілактика захворювань грипу та ГРВІ амізonom, протягом півроку не зверталися за медичною допомогою з цієї нозології. Зростала концентрація розеткоутворюючих лімфоцитів і фагоцитуючих нейтрофілів порівняно з групою основних професій, яка амізон не отримувала. Імунокоригуюча дія амізону проявлялась у вирівнюванні показників імунного статусу та наближенні їх до числових значень контрольних даних.*

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються в клініці інфекційних захворювань як засіб патогенетичної терапії патологічних станів, що супроводжуються надмірною гарячкою, інтенсивним запаленням і вираженим больовим синдромом [1, 2].

Однак, НПЗП мають небажані побічні ефекти, перш за все, подразнюючий вплив на слизову оболонку травного каналу, аж до ульцерогенної дії (утворення ерозій та виразок). Більшість НПЗП можуть пригнічувати кістково-мозковий кровообіг та картину периферичної крові з розвитком лейкопенії та анемії. Через це жодний із зазначених препаратів не може повною мірою задовольнити потреби хворої, а тим більше – здорової людини, особливо якщо йдеться про профілактичне застосування [1-3].

Вказаних побічних реакцій позбавлений вітчизняний препарат амізон – засіб з протівірусним, знеболюючим, протизапальним, жарознижуючим та імуномодуючим ефектами (патент України № 6752) [1, 2]. У терапевтичних дозах препарат не викликає ускладнень і не має несприятливих побічних ефектів, позбавлений алергічної дії.

Властивість амізону як перорального індуктора ендogenous інтерферону робить його придат-

ним для широкого застосування з метою профілактики масових інфекційних захворювань вірусної етіології, наприклад, грипу та ГРВІ [1, 3].

Як відомо, вірусні інфекції є одним з показників стану імунної системи, особливо в працівників, які перебувають у шкідливих умовах виробництва [4, 5].

Метою дослідження було вивчення показників імунного статусу працівників виробництва медичного скла в період очікуваної епідемії грипу та профілактики амізonom.

### Матеріали і методи

Вивчали показники імунного статусу у 78 працівників основних професій (І-а група). Контролем була група заводоуправління – 22 особи. Показники імунограм цього контингенту Е-РУЛ (розеткоутворюючі лімфоцити), Е-РУН (розеткоутворюючі нейтрофіли) визначали за допомогою загальноприйнятих методик [5] імуноглобуліни класів А, G, М, – методом радіальної дифузії в гелі [3]. Імунологічні дослідження здійснювали на базі центральної науково-дослідної лабораторії УМСА.

З профілактичною метою в осінньо-зимовий період 35 працівникам основних професій (2-а група) виробництва медичного скла призначали амізон по 0,25 г щоденно протягом 5 днів, після чого вивчали імунний статус цих працівників за вищеприписаною методикою.

Технологічний процес виробництва медичного скла включає декілька етапів. На дільниці цеху № 1 відбувається змішування та збирання шихти, розтарювання шихти складальниками. На цьому етапі діють такі чинники виробництва: низька температура повітря взимку, протяги, висока запиленість, фізичні перевантаження. До складу шихти входять сода, пісок, селітра, бура, крейда, глинозем. Гранична допустима концентрація (ГДК) соди становить 2 мг/м<sup>3</sup>, тоді як її рівень на робочому місці становить 20-65 мг/м<sup>3</sup>, ГДК піску – 1 мг/м<sup>3</sup>, на робочому місці – 8-18 мг/м<sup>3</sup>.

Готова шихта або бите скло завантажуються в піч для варки. Подрібнення скла, при якому працівники зазнають впливу вібрації, здійснюють засипальники шихти. Темпе-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ратура поблизу печі досягає 40 °С, концентрація пилу шихти становить 5-6 мг/м<sup>3</sup> при ГДК – 1 мг/м<sup>3</sup>.

Зварене в печі скло через спеціальний отвір витягують працівники з виготовлення скляних трубок і дроту, які зазнають впливу високої температури (50 °С), короткочасно – інфрачервоного випромінювання, пилу скла (до 2-3 мг/м<sup>3</sup>), шуму (до 83 дБ).

Таким чином, шкідливими факторами цеху № 1 є пил піску, соди, скла, низька й висока температура повітря, вібрація, інфрачервоне випромінювання, шум, фізичне перевантаження.

У цеху № 1 склотрубку пакують і відправляють у цех № 2 для виробництва ампул, де оператором склоформуючих машин здійснюється оплавка склотрубки, формування ампул. У виробничому процесі також беруть участь налагоджувальники розміру продукції і слюсарі з ремонту технічного обладнання. На цій ділянці цеху діють такі шкідливі фактори: променеве тепло, висока температура (38 °С), шум (до 87 дБ), пил скла (до 3 мг/м<sup>3</sup> при ГДК 1 мг/м<sup>3</sup>).

Отже, в цеху № 2 є такі шкідливості: променеве тепло, висока температура, пил скла, фізичне перевантаження.

Готові ампули надходять на наступну ділянку, де вимірюють пробірки та піпетки водою, а спеціальним калібром відбирають склотрубки, пакують ампули для транспортування до споживача. Умови праці на цьому етапі наближаються до нормальних.

### Результати досліджень та їх обговорення

Як показали дослідження, в групі основних професій, які з профілактичною метою отримували амізон, відбулося суттєве зростання концентрації Т-Е-РУЛ в 1,36 разу порівняно з групою основних професій, яка амізон не отримувала (табл. 1). Достовірних змін між контрольною групою та групою, яка отримувала амізон з профілактичною метою, не було.

Концентрація фагоцитуючих нейтрофілів достовірно зростала в 1,14 разу в групі основних про-

Таблиця 1

Показники клітинного та гуморального імунітету працівників виробництва медичного скла залежно від виробничих чинників і профілактичної дії амізону (M±m)

| Показник                              |     | Група             |                            |                            |
|---------------------------------------|-----|-------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                       |     | контрольна (n=22) | основних професій 1 (n=78) | основних професій 2 (n=35) |
| Лейкоцити, Г/л                        |     | 9,85±0,22         | 9,43±0,18                  | 9,34±0,33                  |
| Лімфоцити                             | %   | 23,75±1,61        | 21,70±0,75                 | 22,62±1,18                 |
|                                       | Г/л | 2,53±0,21         | 1,93±0,06                  | 2,04±0,13                  |
| Т-Е-РУЛ                               | %   | 55,92±3,46        | 46,60±1,97*                | 62,50±3,28**               |
|                                       | Г/л | 1,34±0,15         | 0,90±0,05*                 | 1,23±0,07**                |
| Е-РУЛ                                 | %   | 56,58±2,31        | 52,21±1,55                 | 60,00±2,33                 |
|                                       | Г/л | 1,05±0,29         | 0,55±0,03                  | 0,76±0,06                  |
| Е-РУН                                 | %   | 52,75±2,97        | 47,24±2,02                 | 52,03±3,57                 |
|                                       | Г/л | 0,73±0,09         | 0,50±0,03                  | 0,85±0,25                  |
| Е-РУЛ (Т-хелпери)                     | %   | 50,00±2,81        | 46,81±1,63                 | 52,41±2,71                 |
|                                       | Г/л | 0,74±0,11         | 0,52±0,05                  | 0,65±0,05                  |
| Е-РУЛ (теофілін-чутливі)              | %   | 7,33±2,49         | 4,72±2,11                  | 7,50±3,12                  |
|                                       | Г/л | 0,14±0,03         | 0,10±0,02                  | 0,11±0,07                  |
| М-РУЛ, В-лімфоцити,                   | %   | 22,75±2,62        | 25,80±1,54                 | 20,79±1,37                 |
|                                       | Г/л | 0,50±0,07         | 0,54±0,06                  | 0,38±0,04                  |
| Нульові клітини, Г/л                  |     | 21,33±4,26        | 20,57±2,09                 | 15,88±3,27                 |
| Індекс напруження                     |     | 0,97±0,06         | 0,80±0,09                  | 1,06±0,11                  |
| IgA, г/л                              |     | 1,67±0,11         | 1,86±0,07                  | 1,62±0,08                  |
| IgG, г/л                              |     | 9,59±0,69         | 7,90±0,80                  | 10,33±0,45                 |
| IgM, г/л                              |     | 1,41±0,11         | 1,45±0,08                  | 1,37±0,09                  |
| Концентрація фагоцитуючих нейтрофілів |     | 59,29±3,41        | 50,74±1,95*                | 58,00±2,71**               |

Примітки: \* – достовірність різниці між контрольною групою та групою основних професій 1; \*\* – між групою основних професій 1 та групою основних професій 2 (P<0,05).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фесій, яким призначали з профілактичною метою амизон, порівняно з групою основних професій, які з профілактичною метою амизон не вживали.

При обстеженні працівників, які отримували амизон з профілактичною метою, привертало увагу те, що зменшилася кількість скарг, притаманних для продромальних явищ ГРВІ та грипу: загальна слабкість, біль голови, підвищення температури тіла. Через півроку, коли ми оглянули тих же працівників основних професій, які під час епідемії грипу отримували амизон, виявилось, що захворювань бронхо-легеневої системи протягом зимово-осіннього періоду в них не було.

### Висновки

1. У працівників виробництва медичного скла основних професій під час профілактики грипу та ГРВІ амизоном відбулися суттєві позитивні зрушення в показниках клітинного імунітету, наближаючись до числових значень контрольних даних.

2. Вживання амизону з профілактичною метою в період очікуваної епідемії грипу значно зменшило ризик захворювань у тих працівників, які отримували цей препарат.

### Література

1. Бухтіарова Т.А. Амизон – новий неопіоїдний анагетик з протизапальними, жарознижувачими та інтерферогенними властивостями // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 69-70.
2. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Опыт клинического применения нового украинского препарата «Амизон» // Журн. практичного лікаря. – 1999. – № 4. – С. 47-49.
3. Фролов В.М. Новый украинский препарат «Амизон» в лечении и профилактике инфекционных болезней // Новости фармакологии и медицины. – 2000. – № 2(13). – С. 7.

4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Аксенов О.А. и др. Экспрессия гуморальных факторов защиты при разных типах иммунного ответа на острую респираторную вирусную инфекцию у детей // Иммунология. – 1996. – № 5. – С. 48-51.

5. Пловецька І.А. Розповсюдженість захворювань органів дихання серед працівників скляної промисловості // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2001. – № 5. – С. 273-277.

6. Посібник з експериментально-клінічних досліджень біології та медицини / За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 1996. – 271 с.

7. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фриммеля. – М.: Медицина, 1998. – 472 с.

### IMMUNOCORRECTING PREPARATION AMIZON AS A MEANS OF CHEMOPROPHYLACTICS OF VIRUS DISEASES IN WORKERS OF MEDICAL GLASS MANUFACTURE

I.A. Plovetska

*SUMMARY. There were studied the immunity indices of workers of the main professions at medical glass manufacture who took home preparation amizon with a prophylactic purpose. The workers who were undergone prophylactic measures of broncho-pulmonary system with amizon did not call for medical aid concerning this nosology. It was marked the growth of T-E-RUL and phagocytosing neutrophils concentration compared with the group of the main professions, which did not take amizon. Thus, the home preparation amizon has immunocorrecting action: the indices of immune status of these workers had positive dynamics in prophylactic measures with the use of preparation amizon that was expressed in smoothing out the immune status indices and coming to the control data.*

**Ю.М. Андрейчин, Л.Г. Андрейчина, І.С. Іщук, Н.Г. Шпікула**

# АНТИБАКТЕРІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ ПНЕВМОНІЯХ ДІТЕЙ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
міська клінічна лікарня № 2, міський пологовий будинок

*...Якщо лікарі призначають ліки, про які вони знають дуже мало, тоді про хворих вони не знають нічого...*

*Вольтер*

Якщо ще 5 років тому на фармацевтичному ринку України було сертифіковано не більше 30-40 антибіотиків, то нині їх кількість досягає 200 і продовжує зростати. Разом з тим, більшість лікарів мають недостатньо можливостей для одержання кваліфікованої наукової інформації, у них з'являються прогалини в знаннях про нові антибактерійні засоби, механізми їхньої дії, показання та протипоказання до призначення, фармакокінетику, побічні дії. У зв'язку з цим як у дитячих поліклініках, так і в стаціонарах використовується не більше 20-30 найменувань препаратів.

Відомо, що майже у половині випадків антибіотики використовуються необґрунтовано. Певною мірою це пов'язують із недостатньою обізнаністю спеціалістів, а в окремих ситуаціях – із залученням до призначення лікування фельдшерів і фармацевтів. Наприклад, у Великобританії ця практика дуже поширена, оскільки діяльність фармацевтів і медичних сестер коштує набагато менше, ніж кваліфікованого лікаря. У нас, як правило, антибіотики призначає все ж лікар, проте у питаннях самолікування ми, на жаль, непереможні. Результати досліджень показують, що 80 % сімей мають у домашніх аптечках антибіотики, причому 30 % з них – з простроченим терміном придатності. Часто пацієнти, попри призначення лікаря, продовжують приймати застарілі препарати тільки тому, що вони «вже колись їм допомогли». Отже, професійне інформування населення про небезпеку такого «лікування» є однією із складових частин боротьби з явищем резистентності мікроорганізмів. Однак це питання потрібно вирішувати дійсно професійно, адже масова реклама лікарських засобів, що з'явилась останнім часом на телебаченні та радіо, ні в якому разі не сприяє поінформованості громадян, а, навпаки, збільшує вірогідність неадекватного прийому меди-

каментів. Повною мірою це стосується і застосування антибіотиків у педіатрії.

Викликає здивування те, що багато лікарів досі віддають перевагу таким морально застарілим препаратам, як гентаміцин (заборонений в амбулаторній практиці практично в усьому світі), ампіокс (оксацилін, що входить до його складу, майже не впливає на позалікарняну флору), ампіцилін, що викликає масу побічних реакцій (алергію, порушення біоценозу кишечника і т.д.).

Більшість антибіотиків, рутинно застосовуваних у поліклініках при лікуванні пневмоній у дітей, не відповідають міжнародним протоколам. Так, незважаючи на численні повідомлення про те, що аміноглікозиди не володіють реальною антипневмококовою активністю, погано проникають у бронхіальний секрет [1, 2] і, більше того, не передбачені існуючими рекомендаціями, у великій кількості лікувальних установ України гентаміцин, як і раніше, залишається препаратом вибору при лікуванні позалікарняної пневмонії (ПЛП) у дітей.

Серед АБП для амбулаторного лікування ПЛП провідне місце в сучасних рекомендаціях займає амоксацилін [3, 4]. Однак лікарі віддають перевагу ампіциліну, що володіє варіабельною фармакокінетикою при прийомі усередину і викликає часті небажані реакції з боку травного каналу [5]. Натомість й досі рідко використовуються активні стосовно мікроорганізмів, що продукують β-лактамази, інгібіторо- захищені пеніциліни (амоксацилін/клавуланат) і пероральні цефалоспорины II покоління.

Першим кроком у лікуванні пневмоній завжди є рішення про початок антибактерійної терапії.

Незважаючи на значні успіхи клінічної мікробіології, етіотропна терапія, принаймні на початковому етапі, залишається емпіричною та, напевно, буде такою в найближчому майбутньому.

На пневмонію хворіють діти усіх вікових категорій, однак їх етіологія може значно відрізнятися. Урахування віку дозволяє істотно звузити коло ймовірних збудників пневмонії і тим самим підвищити точність емпіричного вибору антибіотика (табл. 1).

# ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 1

Антибактерійна терапія позалікарняної пневмонії (за В.К. Таточенко, 2000 [6], з доповненнями)

| Вік, форма                                                                                                                           | Етіологія                                                                                                                                    | Антибіотики                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      |                                                                                                                                              | стартова схема                                                                                                                                                 | альтернативна схема                                                                                                                                        |
| 1-6 міс., типова, не-тяжка (фебрильна температура, інфільтративна тінь на рентгенограмі)                                             | <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респіраторні віруси (РС, парагрип) | Оральна: захищені амінопеніциліни (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/ сульбактам)                                                                              | Оральна або парентерально: цефалоспорины I-II покоління (цефутоксим, цефадроксил, цефазолін)                                                               |
| 1-6 міс., типова, ускладнена                                                                                                         | <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>            | Парентерально: цефалоспорины III-IV покоління (цефотаксим, цефтазидим, цефепім) або амоксацилін/клавуланат+ аміноглікозиди (амікацин, нетилміцин)              | Парентерально: амоксацилін/клавуланат + аміноглікозиди; лінкозаміни; карбапенеми (у дітей старше 3 міс.)+ аміноглікозиди                                   |
| 1-6 міс., атипова, нетяжка, афебрильна, з дифузним процесом на рентгенограмі                                                         | <i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , рідше <i>M. pneumocysticus</i>                                         | Оральна: сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, джозаміцин)                                                                                | Оральна: сульфаметоксазол/триметоприм                                                                                                                      |
| 1-6 міс., атипова, ускладнена                                                                                                        | <i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>                                                                          | Внутрішньовенно: спіраміцин, еритроміцин                                                                                                                       | Внутрішньовенно: фторхінолони (за життєвими показаннями)                                                                                                   |
| 6 міс. - 6 років, типова неускладнена (інтоксикація I ступеня, фебрильна температура, гомогенна тінь на рентгенограмі)               | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , віруси (РС, парагрип, грип, аденовіруси)                                                       | Оральна: амоксацилін/клавуланат або амоксацилін                                                                                                                | Оральна або парентерально: цефалоспорины I-II покоління (цефадроксил, цефутоксим); сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, далозаміцин) |
| 6 міс. - 6 років, типова ускладнена (інтоксикація II-III ступеня, дихальна недостатність II-III ступеня), плеврит, деструкція легень | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , віруси (РС, парагрип, грип, аденовіруси)                                                       | Внутрішньовенно: цефалоспорины II-IV покоління (цефтриаксон, цефотаксим, цефепім)+аміноглікозиди (амікацин, нетилміцин); амоксацилін/клавуланат+аміноглікозиди | Внутрішньовенно: амінопеніциліни+оксацилін; ванкоміцин; карбапенеми+ аміноглікозиди; фторхінолони (за життєвими показаннями)                               |
| 6 міс. - 6 років, атипова неускладнена (інтоксикація I ступеня, субфебрильна температура, гомогенна тінь на рентгенограмі)           | <i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>                                                                          | Оральна: сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, далозаміцин)                                                                               | Оральна: сульфаметоксазол/ триметоприм; лінкоміцин                                                                                                         |
| 6 міс. - 6 років, атипова ускладнена (інтоксикація II-III ступеня, дихальна недостатність II-III ступеня)                            | <i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>                                                                          | Внутрішньовенно: спіраміцин, еритроміцин                                                                                                                       | Внутрішньовенно: фторхінолони (за життєвими показаннями)                                                                                                   |
| 7-18 років, типова неускладнена (інтоксикація I ступеня, фебрильна температура, гомогенна тінь на рентгенограмі)                     | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , віруси (РС, парагрип, грип, аденовіруси)                                                       | Оральна: амоксацилін/клавуланат або амоксацилін; цефалоспорины I-II покоління (цефадроксил, цефутоксим)                                                        | Оральна: сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, далозаміцин); доксициклін                                                              |

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Так, найчастішими збудниками вродженої пневмонії є стрептококи групи В, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Listeria spp.* та *S. aureus*. Препаратами вибору в такому разі слід вважати амоксацилін (амоксацилін/клавуланат чи ампіцилін/сульбактам) у поєднанні з аміноглікозидом (амікацин, нетилміцин). Альтернативною схемою може бути комбінація одного із сучасних аміноглікозидів з цефотаксимом чи цефепімом.

Пізню вроджену пневмонію зазвичай спричинюють *P. aeruginosa*, *S. aureus* та родина *Enterobacteriaceae*. У таких випадках перевагу слід віддавати поєднанню аміноглікозиду з цефтазидимом, цефоперазоном або антисиньогнійним пеніциліном. Якщо ж виникає потреба виключити аміноглікозид, повноцінною заміною буде комбінація цефепіму з одним із карбапенемів.

У віковій групі 0-6 міс. близько 50 % пневмоній мають внутрішньолікарняне походження, тоді як позалікарняні пневмонії відносно рідкі. Звичайно вони пов'язані з інфікуванням від дорослого і розвиваються на тлі респіраторно-вірусної інфекції, що полегшує бактерійну інвазію. У 1/4 дітей пневмонія пов'язана з дисфагією і рефлюксом, що веде до звичної аспірації їжі, у 7-10 % пневмонія є першою маніфестацією системного захворювання, наприклад, первинного імунodefіциту чи муковісцидозу. В якості збудників виступають частіше золотистий стафілокок і кишкова паличка, рідше – *Moraxella catarrhalis*. У дітей зі звичною аспірацією їжі більш ніж у половині випадків виділяються й інші представники кишкової флори, часто з множинною стійкістю. У першому півріччі істотна (до 20 %) роль збудників, що викликають пневмонію внаслідок інфікування в перинатальному періоді. Серед них найчастіше діагностуються хламідійні пневмонії, що перебігають як афебрильні, з дифузними змінами на рентгенограмі. У другому півріччі життя хламідійні пневмонії практично не трапляються, рідше виявляються аспіраційні пневмонії.

При позалікарняних бактерійних пневмоніях у дітей 6 міс. – 4 років найчастішим збудником є пневмокок. Пневмокок лідирує й у старших дітей, але виділення даної вікової групи виправдане тим, що саме в ній спостерігаються пневмонії, спричинені *H. influenzae*. Ріст захворюваності пневмоковими пневмоніями починається наприкінці першого року життя, що збігається з падінням до найнижчих рівнів титрів протипневмокових антитіл, отриманих трансплацентарно.

Протягом 1-3-го року життя захворюваність на пневмокову пневмонію максимальна (13-25 на

1 000 дітей на рік), причому серед пневмоній, ускладнених деструкцією легеневої тканини, також переважають пневмококові.

У дошкільному й особливо шкільному віці зростає значення мікоплазм, що обумовлюють близько половини всіх пневмоній. У підлітків варто враховувати можливу роль *C. pneumoniae* як збудника пневмонії (що перебігає звичайно з вираженими змінами в ротоглотці та з шийним негнійним лімфаденітом) [7].

Зупинимось лише на загальній характеристиці груп антибіотиків, які доцільно призначати в таких випадках без зазначення більшості доз препаратів, з якими варто ознайомитися в інструктивних матеріалах.

Як відомо, основу сучасної хіміотерапії складають β-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми та монобактами), які мають бактерицидний ефект завдяки порушенню утворення клітинної стінки.

**Бензилпеніцилін** швидко виводиться з організму, у зв'язку з чим потребує частого введення (від 6 до 8 разів на добу залежно від тяжкості хвороби). Великі його дози (20-30 млн ОД на добу) застосовуються при лікуванні тяжких інфекцій, зокрема менінгіту, інфекційного ендокартиту, газової гангрені. Середні дози препарату (10-18 млн ОД на добу) призначаються при лікуванні аспіраційної пневмонії або абсцесу легень, викликаних стрептококами групи А чи анаеробними коками, а також у комбінації з аміноглікозидами при лікуванні ентерокової інфекції (ендокартит). Малі дози бензилпеніциліну (4-8 млн ОД на добу) застосовуються при лікуванні пневмокової пневмонії.

Дітям, недавно лікованим антибіотиками, краще призначити так звані захищені пеніциліни, наприклад, амоксацилін/клавуланат, що завдяки наявності клавуланової кислоти стійкий до β-лактамази.

Однією з найбільш поширених груп пеніцилінів у нашій країні залишаються **амінопеніциліни**. Ампіцилін і амоксацилін характеризуються однаковим спектром антимікробної активності. При цьому ампіцилін існує у формах для парентерального і перорального застосування, амоксацилін вводиться лише внутрішньо. Ампіцилін погано всмоктується при призначенні *per os* (біодоступність становить 20-40 %), через що в крові створюються не зовсім адекватні концентрації. Крім цього, на абсорбцію препарату може суттєво впливати прийом їжі. Біодоступність амоксацилі-

ну становить 70-80 %, він краще всмоктується, незалежно від прийому їжі, створюючи в крові і тканинах вищі концентрації [3].

**Антисиньогнійні пеніциліни.** Залежно від хімічної структури виділяють карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін) і уреїдопеніциліни (піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін). Антимікробна активність карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів однакова, за винятком *Klebsiella spp.* Ці пеніциліни активні щодо *P. aeruginosa*. За дією на синьогнійну паличку ці препарати можна розмістити таким чином: азлоцилін = піперацилін > мезлоцилін = тикарцилін > карбеніцилін.

Антисиньогнійні пеніциліни не слід призначати у вигляді монотерапії через можливий швидкий розвиток стійких штамів. При введенні їх не можна змішувати в розчині з аміноглікозидами.

Необхідно пам'ятати, що всі ін'єкційні форми цих препаратів містять натрій. При призначенні великих доз карбеніциліну відбувається значне надходження натрію до організму та збільшення ризику розвитку гіпокаліємії, що слід враховувати у хворих з хронічною серцевою і нирковою недостатністю. Схильність до кровотеч обумовлена розвитком дисфункції мембран тромбоцитів і частіше спостерігається при застосуванні карбоксипеніцилінів. При лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю або перед операціями перевагу слід надавати уреїдопеніцилінам, а не карбоксипеніцилінам, через ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Карбеніцилін і уреїдопеніциліни (піперацилін, мезлоцилін) застосовують у високих дозах (400-500 мг/кг/день) тільки при внутрішньолікарняних інфекціях. Це ж стосується і азтреонаму, тикарциліну, карбапенемів (меропенему та іміпенему) [8].

**Карбапенеми** мають найширший спектр антимікробної дії серед усіх антибактерійних препаратів. Вони високоактивні щодо більшості грамнегативних бактерій, анаеробів, деяких грампозитивних коків (стрептококи, пневмококи), актиноміцетів і помірно активні щодо стафілококів та ентерококів (крім *E. faecium*), лістерій. Меропенем активніший за іміпенем щодо грамнегативних представників роду *Enterobacteriaceae* і *P. aeruginosa* та поступається іміпенему по дії на грампозитивні коки.

Карбапенеми є антибіотиками резерву і призначаються для лікування тяжких госпітальних інфекцій різної локалізації і сепсису. Ефективні при лікуванні інфекцій у реанімації і у хворих з агранулоцитозом. При загрозливих для життя інфекціях невідомої етіології карбапенеми можуть призначатися як засоби I ряду емпіричної монотерапії.

**Цефалоспорины I покоління** активні переважно щодо грампозитивних коків (стафілококи, стрептококи, пневмококи). Препарати руйнуються  $\beta$ -лактамазами грамнегативних бактерій, але стабільні до  $\beta$ -лактамаз, що продукуються стафілококами. При лікуванні госпітальних інфекцій (сечовивідних шляхів, при сепсисі та пневмонії) цефалоспорины I покоління доцільно застосовувати лише у комбінації з іншими антибактерійними препаратами, активними щодо грамнегативних мікроорганізмів (аміноглікозида, фторхінолони).

**Цефалоспорины II покоління** мають підвищену активність щодо грамнегативних бактерій і ширший спектр дії порівняно із засобами I покоління. Препарати стійкі до  $\beta$ -лактамаз, що продукуються *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*. За дією на грампозитивні коки вони подібні до цефалоспоринів I покоління. Деякі препарати (цефокситин, цефметазол і цефотетан) активні щодо анаеробних бактерій, у тому числі *B. fragilis*.

Цефалоспорины II покоління (цефуроксим і цефамандол) застосовуються в лікуванні тяжких інфекцій, викликаних *H. influenzae*, в тому числі у новонароджених і дітей перших місяців життя (пневмонія, гострий гематогенний остеомієліт, артрит), а також у комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами для емпіричної терапії госпітальних інфекцій різної локалізації і сепсису.

**Цефалоспорины III покоління** мають вищу активність *in vitro* щодо грамнегативних бактерій (родина *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), ніж цефалоспорины II покоління. Крім того, деякі препарати цієї групи активні щодо синьогнійної палички; за силою дії на *P. aeruginosa* вони розміщуються у такій послідовності: цефтазидим > цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим > цефтизоксим.

На відміну від більш ранніх цефалоспоринів, препарати III покоління проникають через гематоенцефалічний бар'єр і як альтернативні засоби можуть використовуватися для лікування інфекцій центральної нервової системи, викликаних грамнегативними бактеріями.

**Цефалоспорины IV покоління** характеризуються високою ефективністю щодо грамнегативних бактерій, у тому числі *P. aeruginosa*, і подібною до цефалоспоринів I, II покоління активністю щодо метицилінчутливих стафілококів.

Препарати цієї групи з'явилися у клінічній практиці недавно, їх місце в лікуванні бактерійних інфекцій потребує уточнення. Основна галузь застосування – тяжкі госпітальні інфекції, викли-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кані полірезистентними штамми бактерій. У контрольованих клінічних дослідженнях показана ефективність цефпірому і цефпіміу при емпіричній монотерапії тяжких госпітальних інфекцій: пневмонії, сепсису, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, перитоніту, а також інфекцій у хворих в реанімації, при агранулоцитозі.

Комбіновані препарати, які містять  $\beta$ -лактами та інгібітори  $\beta$ -лактамаз. Найґрунтовніше вивчені й широко використовуються комбіновані препарати амінопеніцилінів і інгібіторів  $\beta$ -лактамаз (ко-амоксиклав, ампіцилін/сульбактам).

Ко-амоксиклав нині вважається препаратом вибору при лікуванні позалікарняних інфекцій дихальних шляхів у дітей, як гострих, так і хронічних [8].

**Антибіотики тетрациклінового ряду.** Препарати тетрациклінового ряду мають здатність накопичуватись у кістках, викликаючи забарвлення та іноді гіпоплазію зубних тканин. Слід пам'ятати, що антибіотики цієї групи не слід призначати дітям до 8-річного віку, вагітним і годуючим матерям, а також пацієнтам з нирковою недостатністю [3, 6].

**Аміноглікозиди.** Для дітей доцільно використовувати лише аміноглікозиди III генерації. Ця група антибактерійних препаратів активна переважно щодо аеробної грамнегативної флори родини *Enterobacteriaceae*, причому до амікацину можуть бути чутливими багато штамів стафілококів, стійких до аміноглікозидів інших генерацій. Треба враховувати, що активність аміноглікозидів знижується в умовах гіпоксії та ацидозу [1].

**Макроліди** поділяються на природні (першої генерації) – еритроміцин та напівсинтетичні (другої генерації) – кларитроміцин, спіраміцин, диритроміцин, азитроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин тощо. Спектр дії макролідів подібний до дії бензилпеніциліну, тому вони використовуються за наявності алергії до останнього.

Поряд з відомими макролідами (еритроміцин, олеандоміцин) усе більшої ролі набувають макроліди нової генерації, що в останні роки складають ефективну альтернативу пеніцилінам і цефалоспоринам. Сучасні макроліди активні не лише проти збудників типової пневмонії (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), але й щодо збудників атипичної пневмонії (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*). Особливістю фармакокінетики цієї групи антибіотиків є здатність накопичуватись у тканинах (зокрема, паренхімі легень, слизовій оболонці бронхів тощо), трахеобронхіальному секреті. При цьому створюються високі концентрації препаратів в

альвеолярних макрофагах і нейтрофілах. Безпечність макролідів нової генерації робить можливим їх застосування при алергії до  $\beta$ -лактамів, а також у хворих, які приймають серцеві глікозиди та теофілін, оскільки, на відміну від еритроміцину, вони не змінюють концентрацію останніх у крові. Майже всі нові макроліди характеризуються низьким рівнем накопичення у кров'яному руслі. Винятком є лише рокситроміцин, що робить його препаратом вибору при лікуванні захворювань легень, які супроводжуються бактеріємією [8].

Ступінь проникнення антибіотиків у клітину вважається основною властивістю при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника. Серед відомих на сьогодні антибіотиків тільки макроліди та фторхінолони створюють у клітинах терапевтично високі концентрації.

Природно, при пневмоніях з важким перебігом перевагу варто надавати внутрішньовенному застосуванню антибіотиків (еритроміцину фосфат, спіраміцин, кларитроміцин). Для розведення спіраміцину і кларитроміцину слід застосовувати 5 % розчин глюкози. Після внутрішньовенного введення макролідів іноді розвиваються флебіти.

Еритроміцин-основа часто викликає диспепсичні явища. Більш прийнятні (але не за ціною) сиропи з ефірами еритроміцину (стеарат, естолат та ін.). Олеандоміцин викликає менше побічних дій, але не впливає на гемофільну паличку. Джозаміцин, мідекаміцин, рокситроміцин ефективні при більшості форм. Найбільш надійно пригнічують ріст *H. influenzae* еритроміцин і азитроміцин, але відпускна ціна останнього значно вища.

Можна відзначити мінімальну вартість еритроміцину і доксицикліну. Дорожче обходиться курсова терапія мідекаміцином, спіраміцином і рокситроміцином. Найбільш дорогими макролідами є джозаміцин, кларитроміцин і азитроміцин [9, 10].

**Фторхінолони** (ципрофлоксацин і офлоксацин) використовуються тільки в дорослих і не рекомендовані дітям через можливий вплив на росткові хрящі (в експерименті). Допустиме використання цих препаратів у дітей лише при найбільш тяжких резистентних інфекціях, зокрема при синьогнійній (наприклад, у хворих на муківісцидоз).

Препарати III та IV поколінь фторхінолонів характеризуються вищою активністю щодо грампозитивних мікроорганізмів і, перш за все, *S. pneumoniae* (грепафлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин), тому вони можуть призначатися при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів.

Окремі фторхінолони III та IV поколінь (тровафлоксацин, моксифлоксацин та клінафлоксацин), маючи широкий спектр дії, впливають також на анаеробну флору та метицилінрезистентні стафілококи. Враховуючи це, зазначені препарати у перспективі можуть стати засобами вибору для емпіричної терапії найбільш тяжких інфекцій – позагоспітальної пневмонії з тяжким перебігом, сепсису, змішаних аеробно-анаеробних інтраабдомінальних і ранових інфекцій, а також інфекцій у хворих з гарячкою та нейтропенією.

Однак слід пам'ятати, і це зазначено в сучасних американських та європейських рекомендаціях з лікування позагоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, що фторхінолони, навіть з антипневмококовою активністю, мають призначатися лише пацієнтам групи ризику, а не для емпіричної терапії у всіх хворих на бронхіт або пневмонію. У протилежному випадку можливий розвиток стійкості до антибіотиків реанімаційного резерву уже на рівні дільничної ланки медичної допомоги.

При призначенні фторхінолонів необхідно враховувати можливість їх фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами. Перш за все, цей ризик існує при пероральному прийомі препаратів. Такі засоби, як антациди, сукральфат, солі вісмуту, кальцію, препарати заліза зменшують доступність фторхінолонів, що може призвести до зниження ефективності останніх. Деякі фторхінолони викликають підвищення концентрації теофіліну в крові, що характерно для ципрофлоксацину. Водночас офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин не змінюють фармакокінетику теофіліну [3, 6].

**Левоміцетин** викликає незворотну апластичну анемію незалежно від дози і тривалості призначення. У зв'язку з цим його рекомендується призначати тільки в критичних ситуаціях лікування тяжких інфекцій.

Окремого розгляду заслуговує призначення антибіотиків недоношеним дітям. У таких випадках переважно відразу використовують препарати другого ряду, спрямовані на подолання стійких штамів (аміноглікозиди і цефалоспорины III-IV покоління, сучасні макроліди). У дітей періоду новонародженості навіть за життєвими показаннями не допустиме використання засобів, яким властива висока токсичність (тетрацикліни і фторхінолони). Препарати третього ряду (препарати резерву) застосовують при вкрай тяжких формах захворювань з полірезистентною флорою (карбапенеми) [6].

Одним із завдань оптимізації антибіотикотерапії є скорочення її тривалості. Якщо антибіотик при-

значений правильно, то позитивна динаміка, хоча б щодо окремих показників, помітна вже на 3-ю добу. А через 7-10 діб етіотропну терапію інфекційно-запального процесу можна закінчувати. Якщо ж динаміки на 3-ю добу немає, то необхідна корекція терапії. Її слід проводити з урахуванням бактеріологічних даних. Ефективність другого курсу знову оцінюється на 3-ю добу, і за позитивної клінічної відповіді він триває 7-10 діб. При адекватному виборі засобів потреба у третій зміні антибіотиків виникає рідко. Отже, тривалість раціонального курсу антибіотикотерапії становить у більшості випадків 10 діб при вдалому стартовому лікуванні та збільшується до 13 за необхідності заміни препарату [3, 6].

Таким чином, сучасний арсенал антибіотиків постійно поповнюється новими, ефективними та відносно безпечними представниками і навіть класами препаратів. Найбільш відчутний прогрес у створенні нових антибіотиків спостерігався на початку 80-х років збіглого століття, коли у клініці з'явилися цефалоспорины III покоління, фторхінолони, інгібіторзахищені пеніциліни, трохи пізніше – напівсинтетичні макроліди. Друга хвиля відкриттів у світі антибіотиків намітилася у середині 90-х, коли чітко сформувалася неухильна тенденція до зростання резистентності основних збудників госпітальної та позалікарняної інфекції, а також збільшення в етіологічній структурі грамнегативних бактерій з множинною стійкістю до антибактерійних засобів.

Серед останніх найбільше занепокоєння викликають штами окремих ентеробактерій, зокрема *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, які продукують плазмідні β-лактамази розширеного спектру (ESBL). Штами-продуценти ESBL не чутливі до цефалоспоринов II, III, а іноді і IV покоління, а також стійкі до антипсевдомонадних пеніцилінів, аміноглікозидів, фторхінолонів. Найнадійнішим режимом терапії в даному випадку є карбапенеми – іміпенем і меропенем. Ці препарати добре зарекомендували себе у багаторічній практиці, однак їх недоліком є короткий період напіввиведення, що збільшує кратність застосування.

Перспективною розробкою останніх років вважається новий карбапенемовий антибіотик ертапенем, спектр активності якого відповідає іміпенему, та водночас препарат має тривалий період напіввиведення і може призначатись один раз на добу. Надії у лікуванні позагоспітальних інфекцій, викликаних мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій, пов'язують також із впровадженням у клінічну практику нового інгібіторзахи-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

щеного цефалоспориноу – комбінованого препарату сульперазону, що містить антипсевдомонадний цефалоспорин III покоління цефоперазон та інгібітор  $\beta$ -лактамаз сульбактам у співвідношенні 1:1 (1 г цефоперазону + 1 г сульбактаму). Клінічна значущість такої комбінації полягає у розширенні спектру активності цефоперазону проти штамів *Enterobacteriaceae*, які продукують ESBL, тому що сульбактам інактивує ці ферменти.

Нерідко пневмонії у дітей поєднуються із захворюванням ЛОР-органів: гострим гнійним середнім отитом, запаленням різних придаткових пазух носа.

У таких випадках препаратами вибору є цефалоспориноу II-III покоління, макроліди, фторхінолони [11, 12]. Призначаючи антибіотикотерапію, необхідно враховувати можливу ототоксичну дію деяких препаратів. Цей негативний вплив можуть мати аміноглікозиди, напівсинтетичні аміноглікозиди, поліпептидні антибіотики, антибіотики з групи макролідів (еритроміцин, азитроміцин), тетрацикліни. Їх ототоксична дія значніша за наявності гострого гнійного середнього отиту.

Інша важлива проблема інфекцій у стаціонарі пов'язана зі збільшенням частоти стафілококових збудників і перш за все – резистентних до метициліну (оксациліну). В цьому випадку неефективними виявляються багато груп антибіотиків. Найнадійнішим препаратом до цього часу вважався глікопептидний антибіотик ванкоміцин. Проте проблеми токсичності цього препарату та незручності застосування стимулювали пошук нових сполук. На сьогодні на стадіях клінічного вивчення перебуває багато антибактерійних засобів різних класів, які активні проти метицилінстійких стафілококів. Однак в останні два роки реально доступним у клінічній практиці став тільки один препарат – лінезолід. У найближчій перспективі слід очікувати появу ще одного антибіотика цього класу – еперезоліду, а також представника іншої групи антистафілококових засобів – даптоміцину [3, 13].

Отже, стрімке впровадження у клінічну практику нових антибактерійних засобів вимагає швидкого реагування та удосконалення знань з проблеми антибіотиків й антибіотикотерапії. Обізнаність у цьому надзвичайно важливому питанні

допоможе врятувати не одне життя та стримати поширення резистентності мікроорганізмів.

### Література

1. Armstrong D., Cohen J. Aminoglycosides // Infect. Dis. – 1999. – V. 2. – P. 7.11-7.12.
2. Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. – Philadelphia: Churchill Livingstone. – 2000. – 360 p.
3. Принципи раціональної антибіотикотерапії: Методичні рекомендації / Ребенок Ж.О., Андрейчин М.А., Копча В.С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 43 с.
4. Huchon G., Woodhead M., Gialdroni-Grassi G. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections // Eur. Resp. J. – 1998. – V. 11. – P. 986-990.
5. Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. The Pharmacological Basis of Therapeutics. – New York: McGraw-Hill, 1996. – 1200 p.
6. Таточенко В.К. Антибактериальное лечение острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Клиническая микробиология и антибактериальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 57-65.
7. Волосовець О.П., Юліш Є.І. Раціональна антибіотикотерапія респіраторних захворювань у дітей. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 400 с.
8. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Бета-лактамы антибиотиков // Антибиотики и антибиотикотерапия. – СПб: Бинном, 2002. – 256 с.
9. Harold C. New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. – New York-Basel-Hong Kong, 1995. – 533 p.
10. Феценко Ю.И. Макролиды // Доктор. – 2000. – № 3. – С. 56-60.
11. Андрейчин Ю.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кальцієвої форми фосфату целюлози в комплексній терапії гнійних середніх отитів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1999. – 20 с.
12. Зарицкая И.С., Вольская О.Г., Смагина Т.В. Эффективность применения макролидного антибиотика «Кларит» при воспалительной патологии околоносовых пазух // Ринология. – 2004. – № 2. – С. 56-62.
13. Покровский В.И. Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра // Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний (лекции для практикующих врачей). – М., 2002. – С. 7-17.

© Лобзін Ю.В., Жданов К.В., Гусев Д.О., 2005  
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281.8

**Ю.В. Лобзін, К.В. Жданов, Д.О. Гусев**

## **СУЧАСНА ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

Військово-медична академія ім. С.М. Кірова (Санкт-Петербург, Росія)

Нині одним з найбільш актуальних питань хронічного гепатиту С (ХГС) залишається проблема раціонального етіотропного лікування таких хворих. Ця ситуація пов'язана, насамперед, з відсутністю абсолютно ефективних лікарських засобів, а також з недостатньою вивченістю багатьох аспектів патогенезу та природного перебігу захворювання [1].

Основним противірусним препаратом для лікування ХГС є інтерферон-альфа (ІФН- $\alpha$ ), зокрема його рекомбінантні форми –  $\alpha 2a$  і  $\alpha 2b$ . Вони створені завдяки генно-інженерній технології з використанням гена людського інтерферону- $\alpha 2$  і кишкової палички в якості продуцента. Для терапевтичного ефекту необхідне досягнення, а головне, підтримка необхідної дози препарату в організмі хворого. У зв'язку з цим в останні роки були отримані пегільовані (пролонговані) форми ІФН- $\alpha$ . Завдяки приєднанню до ІФН- $\alpha$  великої інертної молекули поліетиленгліколю значно збільшилася молекулярна маса препарату. Це дозволило уповільнити його кліренс з організму і зберегти високу концентрацію ліків у крові протягом тижня після ін'єкції [2, 3].

Крім ІФН- $\alpha$  для етіотропної терапії ХГС застосовується синтетичний аналог нуклеозиду (гуанозину) – рибавірин. Цей препарат не використовується в якості монотерапії, а тільки в комбінації з ІФН- $\alpha$ .

Метою противірусної терапії є досягнення стійкого пригнічення реплікації вірусу і ремісії хронічного вірусного гепатиту (ХВГ). Основним критерієм для призначення етіотропної терапії хворим на ХГС є активна вірусна реплікація (наявність РНК HCV) на фоні активного процесу в печінці (підвищення АлАТ, гістологічні ознаки) і/або позапечінкових проявів. На сьогодні накопичилася велика кількість даних стосовно оцінки терапевтичного ефекту ІФН- $\alpha$  при ХГС, проте проблема не може вважатися вирішеною. Значна частина пацієнтів або ніколи не реагують на терапію, або ефект виявляється тимчасовим, і після відміни препарату розвивається рецидив. У зв'язку з цим істотна роль

відводиться чинникам (предикторам), що обумовлюють позитивну відповідь на ІФН-терапію. До них належать: невелика тривалість інфекційного процесу, молодий вік, жіноча стать, необтяжений преморбідний фон (алкоголізм, наркоманія, імунодефіцитні, автоімунні та супутні хронічні захворювання), відсутність підвищеного рівня заліза в крові, мікст-гепатиту, ознак вираженого холестазу, тяжкого фіброзу і цирозу печінки, підвищена активність АлАТ, початково невисокі показники РНК HCV. До лікування інтерфероном переважно резистентні хворі, інфіковані 1b генотипом HCV [4, 5].

У деяких хворих на фоні ІФН-терапії спостерігаються побічні ефекти, що у 10-15 % випадків потребують відміни препарату. Найчастішим з них є грипоподібний синдром. Він характеризується підвищенням температури тіла, нездужанням, болем голови, зниженням апетиту, ломотою у м'язах і суглобах, пітливістю. Цей симптомокомплекс розвивається, як правило, на початку терапії. У міру збільшення її тривалості яскравість зазначених явищ зменшується. Ці побічні явища усуваються шляхом одночасного призначення парацетамолу або інших нестероїдних протизапальних препаратів. Рідше відзначається диспепсичний синдром (анорексія, нудота, блювота, діарея), психічні розлади (запаморочення, тривога, депресія, дратливість, безсоння або сонливість), свербіння шкіри, висипка. На фоні тривалого лікування можуть виникати схуднення, випадання волосся, гематологічні порушення (тромбоцитопенія, гранулоцитопенія), автоімунні феномени (найчастіше ураження щитоподібної залози). Що стосується підвищення активності трансаміназ (біохімічне загострення ХВГ) на фоні ІФН-терапії, то це відбувається внаслідок трьох основних причин: цитолітичний криз при загибелі гепатоцитів, що містять вірус (у ранній період лікування), поява нейтралізуючих антитіл до рекомбінантного ІФН і розвиток автоімунних процесів (у пізніший період лікування). При цьому наявність цитолітичного кризу свідчить про підвищення імунореактивності та

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вважається провісником доброї відповіді на ІФН-терапію. Оскільки інтерферон є індуктором автоімунних реакцій, необхідно обережне призначення препарату в осіб з автоімунними захворюваннями, що перебігають приховано. У будь-якому випадку при виникненні побічних ефектів питання про скасування або зниження дози препарату вирішується суворо індивідуально. У зв'язку з цим, пацієнтам, які одержують протівірусну терапію, необхідний обов'язковий моніторинг безпеки, що включає в себе оцінку загального самопочуття, фізикальних даних і ряду лабораторних показників (у першу чергу загальноклінічний аналіз крові). Слід зазначити, що при початковому відхиленні від норми показників функції щитоподібної залози і наявності аутомаркерів необхідний їх щомісячний контроль.

З огляду на суттєвий імуностимулювальний ефект ІФН- $\alpha$ , він протипоказаний хворим на ХВГ, у яких переважають ознаки аутоімунного гепатиту, а також при наявності супутніх аутоімунних захворювань. Нині вироблено принципові підходи до терапії хронічного ВГ з аутоімунними порушеннями. Зокрема, при наявності в крові антинуклеарних антитіл або антитіл до гладкої мускулатури в титрі менше ніж 1:320, а також тільки антитиреоїдних антитіл призначається ІФН- $\alpha$ . Навпаки, у випадках з великим титром антитіл, а також при одночасній наявності антинуклеарних антитіл та антитіл до гладкої мускулатури в титрі, вищому ніж 1:40, використовуються імунодепресанти. ІФН- $\alpha$  не повинен призначатися пацієнтам із субкомпенсованим і декомпенсованим цирозом печінки, тяжкими супутніми хронічними захворюваннями (серцево-судинні, бронхіальна астма, термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, декомпенсований цукровий діабет, епілепсія, психічні розлади, виражена анемія й ін.), оскільки в процесі лікування можуть розвиватися загострення. Протипоказаннями до ІФН-терапії є зловживання алкоголем і наркоманія. Токсична й імуносупресивна дія алкоголю і наркотиків значно знижує ефективність протівірусної терапії. Крім того, внутрішньовенні наркомани мають високий ризик ре- або суперінфікування гепатотропними вірусами. У цьому зв'язку ІФН-терапія може використовуватися у цієї категорії пацієнтів не раніше, ніж через півроку після повної відмови від шкідливих звичок [6, 7].

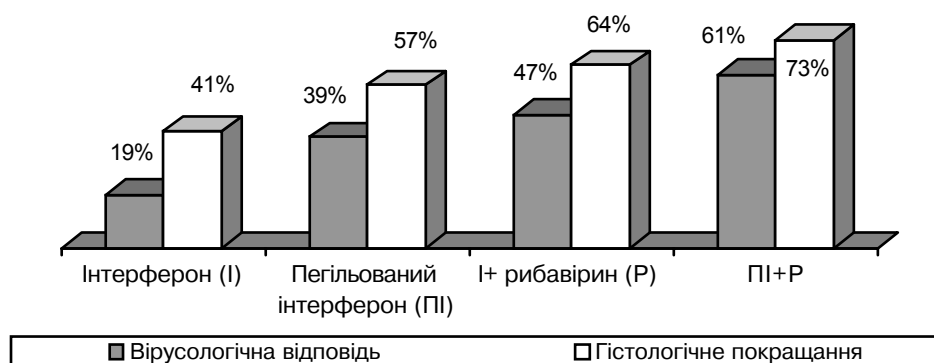
Основним побічним ефектом рибавіріну є виникнення мінущої гемолітичної анемії, що не потребує специфічного лікування і зникає при тимчасовому зменшенні дози препарату.

Оцінку ефективності етіотропної терапії здійснюють на підставі таких критеріїв: досягнення клінічної ремісії; нормалізація (зниження) рівня АлАТ; зникнення маркерів активної вірусної реплікації (РНК HCV) і зниження вірусного навантаження при кількісній ПЛР; морфологічне поліпшення. При цьому клініко-біохімічне дослідження бажано проводити щомісяця в перші 3 міс. лікування (1-й міс. – кожні два тижні), далі – 1 раз у 3 міс. залежно від тривалості терапії; вірусологічні дослідження – кожні 3 міс. у 1-ше півріччя, далі – 1 раз у 6 міс., також залежно від тривалості терапії; повторну біопсію печінки – не раніше ніж через 6 міс. після її закінчення. Хворих, в яких у процесі лікування не було клініко-лабораторних змін, розцінюють як таких, що не відповіли на терапію. Клініко-лабораторну ремісію після закінчення лікування вважають первинною. Вона може бути частковою (неповна, транзиторна відповідь) – клініко-лабораторне загострення після закінчення терапії та стабільною (повна, стійка відповідь) – зберігання ремісії через 6 міс. після завершення лікування. Стабільну ремісію протягом 2 років називають тривалою [4, 7].

Для лікування хворих на ХГС використовується або монотерапія ІФН- $\alpha$  парентерально по 3 млн МО 3 рази на тиждень (пегільований ІФН- $\alpha$ , що вводиться 1 раз на тиждень, перевищує ефективність звичайного) протягом 12 міс. або комбінація ІФН- $\alpha$  у тих же дозах з рибавірином усередину по 800-1200 мг щодня протягом 6-12 міс. Слід зазначити, що відносно короткий проміжок часу з моменту початку вивчення гепатиту С (10-15 років) ознаменувався значним прогресом у його лікуванні (мал. 1). Так, у цілому частота стійкої вірусологічної відповіді зросла з 19 % при призначенні монотерапії ІФН- $\alpha$  протягом 12 міс. до 61 % при використанні комбінації пегільованого ІФН- $\alpha$  з рибавірином. Більше того, показник гістологічної відповіді значно перевищив показник вірусологічної ремісії. Це свідчить про те, що навіть в осіб, «які не відповіли» зникненням з крові РНК HCV, на фоні протівірусної терапії в тканині печінки знижується некро-запальна активність і пригнічується фіброгенез. Необхідно підкреслити той факт, що за даний період часу вірусологічна відповідь зросла приблизно більш ніж у 3 рази, переважно за рахунок комбінованого лікування.

У цьому зв'язку заслуговують на увагу загальні результати лікування 3010 хворих на ХГС, яким у 4 рандомізованих дослідженнях робили біопсію печінки до і через 6 міс. спостереження після закінчення різних схем протівірусної терапії (табл. 1) [8].

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 1. Ефективність різних схем протівірусної терапії ХГС.

Таблиця 1

Вплив протівірусної терапії на гістологічну активність і прогресування фіброзу (Ф) у хворих на ХГС залежно від вірусологічної відповіді

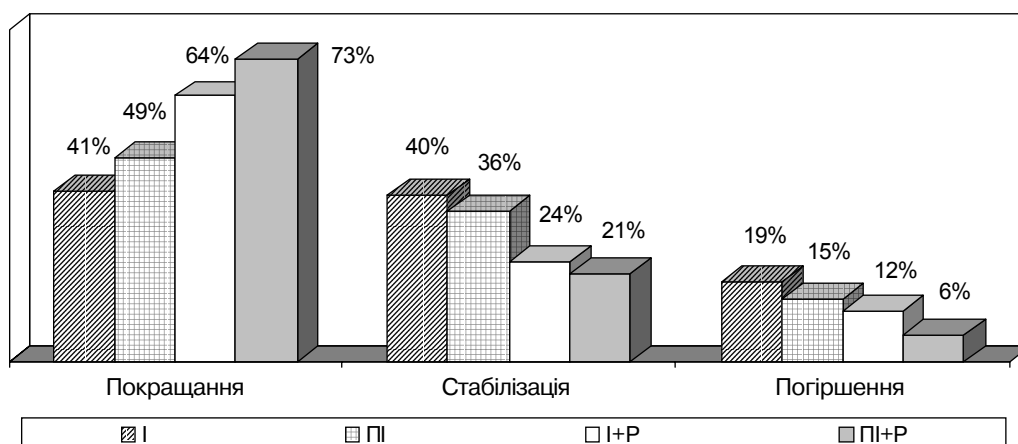
| Група хворих (n)             | Покращання (%)                        |    | Стабілізація (%) |    | Погіршення (%) |    |
|------------------------------|---------------------------------------|----|------------------|----|----------------|----|
|                              | Індекс гістологічної активності (ІГА) | Ф  | ІГА              | Ф  | ІГА            | Ф  |
| Усі хворі (3010)             | 55                                    | 20 | 31               | 65 | 14             | 15 |
| Стійка відповідь (1094)      | 86                                    | 25 | 12               | 68 | 2              | 7  |
| Рецидив (464)                | 43                                    | 16 | 36               | 67 | 21             | 17 |
| Відсутність відповіді (1452) | 36                                    | 17 | 43               | 62 | 21             | 21 |

Слід зазначити, що навіть у пацієнтів з відсутністю відповіді на протівірусну терапію і рецидивом після закінчення лікування через 6 міс. спостереження досить часто відзначалася не тільки стабілізація, але й поліпшення морфологічної картини. У свою чергу, цікаві дані були отримані при зіставленні гістологічних параметрів залежно від варіанта етіотропної терапії. Так, зниження некрозапальної активності частіше виявлялося при

поєднанні ІФН- $\alpha$  з рибавірином порівняно з моноінтерферонотерапією (мал. 2).

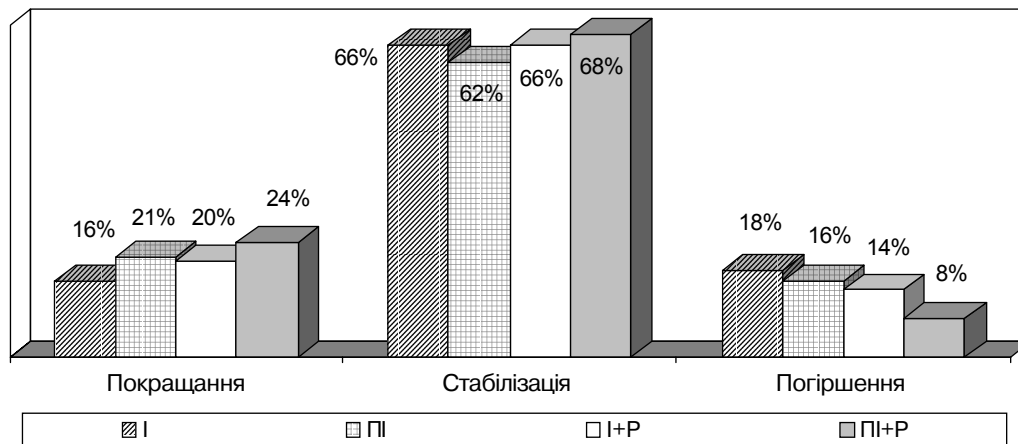
Навпаки, жодна зі схем протівірусної терапії істотно не відрізнялася від інших за впливом на прогресування фіброзу в печінці (мал. 3). Більше того, у 75 (49 %) зі 153 хворих спостерігався зворотний розвиток цирозу печінки.

Таким чином, антифібротичну дію ІФН- $\alpha$  було підтверджено в рандомізованих дослідженнях на



Мал. 2. Некрозапальна активність у печінці залежно від варіанту протівірусної терапії.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 3. Прогресування фіброзу в печінці залежно від варіанту протівірусної терапії.

великій кількості хворих. Безумовно, це украй важливо з урахуванням недостатньо високої стійкості вірусологічної відповіді, оскільки відкриває перспективи тривалої ІФН-терапії навіть одним препаратом при відсутності протівірусного ефекту з метою пригнічення фіброгенезу і запобігання прогресуванню ХГС у цироз печінки. У цьому зв'язку заслуговують на увагу результати, отримані у 20 хворих, в яких вірусологічна відповідь на моноінтерферонотерапію 5 млн МО 3 рази на тиждень протягом 30 міс. не була досягнута. Проте у 85 % випадків відзначалося зниження ІГА на 2 бали й більше, а в 55 % – зниження стадії фіброзу на 1 пункт і більше. Нині проводяться декілька клінічних досліджень, присвячених оцінці ефективності інтерферону у хворих на ХГС без вірусологічної відповіді з метою вивчення тривалого (протягом декількох років) ефекту препарату на процеси фіброгенезу [9].

Що стосується предикторів позитивної відповіді на протівірусну терапію, то вони добре відомі. У першу чергу, це вірусні параметри (не 1-й генотип і низький рівень вірусемії), а також чинники з боку хазяїна: жіноча стать, молодий вік, невелика тривалість інфекції, стадія фіброзу F0-F1, нормальний вміст заліза у крові, відсутність супутніх хронічних захворювань (автоімунних, ВІЛ-інфекції й ін.). У дослідженні M. Manns і співавт. (2001) [3] поєднання пегільованого ІФН- $\alpha$  і рибавіріну привело до розвитку стійкої вірусологічної відповіді в 42 і 82 % хворих, інфікованих 1-м і 2/3-м генотипами ВГС, а також у 42 і 78 % випадків при високому (>2 млн копій/мл) і низькому (<2 млн копій/мл) вірусному навантаженні відповідно [10]. Результати свідчать про стійку вірусологічну відповідь при призначенні

аналогічної комбінації препаратів у 41, 56, 74 і 81 % пацієнтів, відповідно інфікованих 1-м генотипом HCV з високим рівнем віремії, 1-м генотипом HCV з низьким рівнем віремії, 2/3-м генотипом HCV з високим рівнем віремії і 2/3-м генотипом HCV з низьким рівнем віремії. Таким чином, отримані обнадійливі дані, що підтверджують необхідність сучасної комбінованої етіотропної терапії з метою досягнення протівірусного ефекту у хворих з несприятливими вірусологічними показниками (1-й генотип і високий рівень віремії) щодо відповіді на лікування.

Раніше була показана низька ефективність моноінтерферонотерапії відносно стійкої вірусологічної відповіді (8-30 %) хворих з HCV-цирозом. Гарні результати у пацієнтів із ХГС у стадії компенсованого цирозу наведені в дослідженні S. Hadziyannis і співавт. (2002) на фоні комбінації пегільованого ІФН- $\alpha$  і рибавіріну. Так, показник стабільної ремісії в них досяг 50 проти 65 % у хворих без цирозу. З урахуванням депресивної дії інтерферону на процеси фіброгенезу призначення цієї схеми лікування стає виправданим у такої категорії пацієнтів [4].

Останнім часом змінилася думка спеціалістів щодо застосування протівірусної терапії у хворих на ХГС з нормальною активністю трансаміназ. Дійсно, більшість дослідників відзначала низьку ефективність моноінтерферонотерапії у такої категорії пацієнтів, а в деяких з них на фоні лікування спостерігався розвиток цитолітичного синдрому без зникнення віремії. З урахуванням мінімальних ознак прогресування хвороби їм не рекомендувалося призначення етіотропної терапії. Зараз установлена відсутність суттєвої кореляції між морфо-

логічними і лабораторними показниками при HCV-інфекції. Більше того, нерідко спостерігаються виражені гістологічні зміни печінки, у тому числі з розвитком цирозу, без цитолізу гепатоцитів. При цьому на фоні поєднаного використання ІФН- $\alpha$  і рибавіріну показники стійкої відповіді у хворих з нормальними значеннями АлАТ стали зіставними з результатами лікування пацієнтів, у яких була встановлена підвищена активність АлАТ. Зокрема, S.S. Lee і M. Sherman (2001) у 47 % хворих на ХГС з постійно нормальним рівнем трансаміназ одержали стійку вірусологічну відповідь при комбінованій терапії. У цьому зв'язку необхідне подальше вивчення природного перебігу гепатиту С при стійко нормальних показниках АлАТ, а також накопичення даних стосовно оцінки ефективності сучасного етіотропного лікування в таких пацієнтів. У будь-якому випадку питання про призначення протівірусної терапії цим хворим доцільно вирішувати після біопсії печінки.

В останні роки велике значення для удосконалення й оптимізації протівірусної терапії ХГС приділяється відпрацюванню дози препаратів і тривалості їх застосування залежно від чинників, що впливають на ефективність лікування. Раніше була показана перевага 12-місячного курсу ІФН-терапії порівняно з 6-місячним, а також підвищення його ефективності за рахунок інтенсивного режиму введення високих доз препарату. При цьому щоденне використання ІФН- $\alpha$  по 5-10 млн МО в початковому періоді лікування з наступним переходом на 3-разове в тиждень введення цих же доз асоціювалося з високим рівнем тільки первинної відповіді на початку терапії. Проте, унаслідок подальшого переходу на 3-разове в тиждень застосування препарату, протівірусний ефект поступово втрачався, і стійка відповідь на лікування вірогідно не відрізнялась від ефективності стандартного курсу ІФН-терапії (3 млн МО 3 рази на тиждень). Подібні результати були отримані при поєднанні звичайного ІФН- $\alpha$  (в інтенсивному режимі високих доз на початку лікування з наступним переходом на 3-разове введення в тиждень) із рибавірином. Незважаючи на те, що частота стійкої вірусологічної відповіді при такій схемі лікування майже в 2 рази була вищою, ніж при індукційній моноінтерферонотерапії, остаточна ефективність індукційної комбінованої терапії виявилася порівняною з такою при комбінації стандартного режиму введення ІФН- $\alpha$  з рибавірином. У той же час було встановлено, що тільки щоденне введення навіть 3 млн МО препарату протягом 1 року істотно підвищує показник стабільної ремісії [5, 11].

Після появи пегільованого ІФН вивчення впливу дози препаратів і тривалості їх застосування на ефективність лікування ХГС стало ще більш актуальним. Результати фармакокінетичних досліджень показали, що діапазон розподілу пегільованого ІФН менший, ніж у стандартного. Він залежить від молекулярної маси і виду зв'язку поліетиленгліколю. Наявність розгалуженої молекули ПЕГ з масою 40 кДа знижує діапазон розподілу ІФН- $\alpha$ 2а (ПІФН- $\alpha$ 2а) до 6-14 л. Препарат повільно виводиться з організму, що збільшує час його максимальної концентрації в сироватці крові. Завдяки поліпшеним фармакокінетичним характеристикам і розподілу по органах і тканинах, складний і не завжди точний підбір доз на основі маси тіла хворого при використанні ПІФН- $\alpha$ 2а порівняно зі звичайним ІФН не потрібний. Отже, стандартизація дози ПІФН- $\alpha$ 2а (180 мкг) забезпечує зручність застосування й оптимальний ефект терапії. У свою чергу, приєднання лінійного полімеру з молекулярною масою 12 кДа до ІФН- $\alpha$ 2b меншою мірою знижує діапазон розподілу, препарат швидше виводиться з організму, що дещо зменшує період його максимальної концентрації в крові. Це змушує підбирати дозу ПІФН- $\alpha$ 2b з урахуванням маси тіла. Аналіз результатів рандомізованого дослідження показав залежність стійкої відповіді від дози препарату, що розраховується на масу тіла. Для ПІФН- $\alpha$ 2b вона склала 1,5 мкг/кг маси тіла хворого.

З метою вивчення ефективності різноманітних схем комбінації пегільованого ІФН- $\alpha$  і рибавіріну з урахуванням індивідуальних характеристик хворих 1311 пацієнтів із ХГС були рандомізовані в 4 групи для лікування за різними схемами залежно від дози рибавіріну (800 або 1000-1200 мг/добу) і тривалості терапії (6 або 12 міс.) (S. Hadziyannis et al., 2002). Аналізуючи отримані результати, можна підкреслити, що у хворих, інфікованих 2/3-м генотипом HCV, стійка вірусологічна відповідь відзначалася з високою частотою незалежно від дози рибавіріну і тривалості терапії (73-78 %). У свою чергу, у пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV, частота стійкої вірусологічної відповіді (29-51 %) прямо пропорційно залежала від дози рибавіріну і тривалості лікування. Таким чином, можна зробити висновок, що якщо для комбінованої терапії ХГС, викликаного 2/3-м генотипом вірусу, пегільований ІФН- $\alpha$  необхідно комбінувати з рибавірином у дозі 800 мг/д протягом 6 міс., то при 1-му генотипі збудника доза рибавіріну повинна бути збільшена до 1000-1200 мг/д, а тривалість лікування – до 1 року.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Незважаючи на успіхи сучасної протівірусної терапії ХГС залишається досить велика кількість хворих, в яких не розвивається вірусологічна відповідь або з'являється рецидив після закінчення лікування. Тому первинною метою будь-якого алгоритму є ідентифікація пацієнтів, у яких буде досягнута стійка відповідь. Так, при визначенні стратегії і для підвищення ефективності етіотропної терапії в кожному конкретному випадку оцінюються прогностичні чинники відповіді на лікування до його початку. В даний час вони непогано вивчені. З іншого боку, пошук можливих прогностичних чинників відповіді на протівірусну терапію в ході лікування є украй важливим при індивідуалізації сучасного лікування і також для підвищення його ефективності. Зокрема, припинення терапії при ранньому виявленні осіб з низькою можливістю безпосередньої або стійкої відповіді дозволяє уникнути значних матеріальних витрат на лікування, що продовжується, а також розвиток можливих серйозних побічних ефектів. У свою чергу, помилкове припинення терапії у хворих, що надалі відповідають на лікування, скорочує групу пацієнтів з добрим прогнозом щодо досягнення стабільної ремісії. У цьому зв'язку, безумовно простим підходом є оцінка раннього вірусологічного ефекту.

Визначення РНК HCV у даний час є найточнішим методом прогнозування як стійкої відповіді на лікування, так і його неефективності. При цьому прогнозувати несприятливий вислід лікування на підставі персистування РНК HCV у сироватці крові можна точніше, ніж пророчити стійку відповідь на терапію на підставі елімінації вірусу. Зокрема, результати великого числа досліджень свідчать про те, що при зберіганні РНК HCV у крові через 3 міс. після початку моноінтерферонотерапії можливість стійкої відповіді мінімальна. Тому лікування можна припинити після досягнення вірусологічної відповіді. Проте у випадку комбінованої терапії від цієї рекомендації вирішено відмовитися. У даній ситуації аналіз декількох рандомізованих досліджень продемонстрував, що найбільш інформативним прогностичним критерієм є рівень вірусемії через 12 тиж. від початку лікування. Кількісний аналіз РНК HCV за допомогою ПЛР дозволяє швидко ідентифікувати хворих, що не відповіли на 3-місячну терапію. Встановлено, що зниження вірусного навантаження менше ніж на 2 log через 12 тиж. має найвище негативне прогностичне значення (лікування за даною схемою варто припинити). У свою чергу, зниження вірусного навантаження більше ніж на 2 log через

12 тиж. має оптимальне позитивне прогностичне значення (лікування за даною схемою варто продовжити).

Все вищевикладене підтверджується результатами значного мультицентрового рандомізованого клінічного дослідження, в якому комбіновану терапію ПІФН- $\alpha$  і рибавірином одержали 453 пацієнти з ХГС [10]. Зниження рівня віремії більше 2 log через 12 тиж. після початку лікування відзначалося у 86 % випадків. При цьому в 65 % хворих цієї групи спостерігалася стійка вірусологічна відповідь. Проте у пацієнтів зі зниженням вірусного навантаження менше 2 log через 12 тиж. після початку лікування стійка відповідь реєструвалася усього в 3 % випадків. Необхідно відзначити, що серед хворих з ранньою ремісією були виділені 3 групи респондентів: ті, що отримали протягом усього курсу комбінованої терапії (48 тиж.) більше 80 % загальної дози препаратів, менше 80 % загальної дози препаратів і не закінчили дослідження. Стійка відповідь у цих групах склала 75, 67 і 12 % відповідно [10]. Схожі результати були отримані в дослідженні [12]. Зокрема, стійка вірусологічна відповідь у групі хворих, що одержали більше 80 % ПІФН- $\alpha$  і більше 80 % рибавіріну протягом більше 80 % від наміченого терміну терапії, спостерігалась в 72 % [12]. Таким чином, суворе виконання розпоряджень лікаря, висока сприйнятливості до лікування підвищують можливість досягнення ранньої вірусологічної відповіді та забезпечують підвищення частоти стійкої відповіді, особливо у пацієнтів з несприятливими прогностичними чинниками щодо ефективності протівірусної терапії.

З урахуванням усього вищевикладеного варто підкреслити, що сьогодні практично усі хворі на ХГС (при наявності в крові РНК HCV і відсутності протипоказань) є потенційними кандидатами для призначення комбінованого застосування пегільованого ІФН (ПІФН- $\alpha$ 2а – 180 мкг або ПІФН- $\alpha$ 2b – 1,5 мкг/кг парентерально 1 раз на тиждень) і рибавіріну, що відповідає «золотому стандарту» лікування. Тривалість терапії і доза рибавіріну залежать від прогностичних чинників. Генотип вірусу є ключовим чинником, що впливає на протівірусний ефект лікування. У цьому зв'язку, при 2/3-му генотипі тривалість терапії, що рекомендується, складає 6 міс., а доза рибавіріну – 800 мг. Відповідно, при 1-му генотипі тривалість лікування збільшується до 1 року, а доза рибавіріну до 1000 мг/д при масі тіла <75 кг і 1200 мг/д при масі тіла >75 кг. При цьому біопсія печінки перед початком лікування в пацієнтів із 1-м генотипом і підвищеною ак-

тивністю АлАТ, а також із 2/3-м генотипом незалежно від рівня трансаміназ може не проводитися, оскільки головною метою терапії є «елімінація» збудника. У хворих з 1-м генотипом і нормальною активністю АлАТ стійкість вірусологічної відповіді до кінця не встановлена. От чому в таких пацієнтів перед початком лікування бажане гістологічне дослідження тканини печінки. Наявність вираженого фіброзу (F3-F4) є показанням для призначення даної схеми протівірусної терапії. При відсутності вираженого фіброзу (F0-F2) хворих варто спостерігати. Повторна біопсія печінки з метою визначення темпів прогресування фіброзу і показань для початку етіотропного лікування проводиться не раніше, ніж через 3-5 років після першої, якщо зберігається нормальна активність АлАТ і відсутні чинники, що стимулюють фіброгенез.

Рання вірусологічна відповідь виявляється через 3 міс. після початку поєднаної терапії. Якщо РНК HCV методом якісної ПЛР не виявляється в крові, то лікування варто продовжувати за обраною схемою. При детекції генома збудника в крові необхідно визначити рівень віремії методом кількісної ПЛР (перший раз це дослідження роблять перед початком терапії). Лікування продовжується при зниженні вірусного навантаження на 2 log і більше. При меншому зниженні показника вірусемії (розцінюються як такі, що не «відповіли») терапію за зазначеною схемою доцільно припинити, і бажано виконати біопсію печінки тим хворим, котрим вона не проводилася до лікування. При наявності тяжкого фіброзу (F3-F4) подальше лікування варто здійснювати в режимі моноінтерферонотерапії з метою одержання антифібротичного ефекту. Тривалість такого лікування в даний час не встановлена. Можливо використання ІФН протягом декількох років з урахуванням постійного моніторингу безпеки щодо розвитку побічних ефектів. Проте остаточне рішення про максимальну тривалість ІФН-терапії буде прийнято після рандомізованих мультицентрових досліджень. При відсутності тяжкого фіброзу (F0-F2) пацієнтів варто спостерігати з можливою повторною біопсією печінки через 3-5 років для встановлення темпів прогресування фіброзу.

Хворим, що продовжують поєднане лікування, наступні контрольні дослідження крові на виявлення РНК HCV і визначення, при необхідності, вірусного навантаження бажано здійснювати через 3 міс., а в пацієнтів із 1-м генотипом при відсутності РНК HCV у крові через 6 міс. лікування – після його закінчення. Біопсію печінки (якщо вона не виконувалася раніше) доцільно проводити

тільки тим, хто не «відповів» на протівірусну комбіновану терапію або при розвитку рецидиву після її закінчення.

Показання для призначення стандартного ІФН з рибавірином, схеми лікування і моніторинг ефективності аналогічні комбінації з ПІФН- $\alpha$ . Проте стійка вірусологічна відповідь розвивається рідше. У цьому зв'язку, якщо через 3 міс. від початку лікування на поєднання ІФН- $\alpha$  з рибавірином відповідь не розвивається, то продовжувати комбіновану терапію доцільно тільки після заміни стандартного ІФН на пегільований.

Що стосується застосування ІФН у монорежимі для досягнення протівірусного ефекту, то призначення препарату протягом 1 року можливе тільки хворим з підвищеною активністю АлАТ при наявності «сприятливих» чинників відповіді на лікування (2/3-й генотип, низьке вірусне навантаження, молодий вік, невелика тривалість інфікування, стадія фіброзу F0-F2). При цьому, якщо через 3 міс. від початку ІФН-терапії у крові визначається РНК HCV, то варто переходити на комбінацію з рибавірином. В іншому випадку спостерігатиметься тільки антифібротичний ефект препарату. Пацієнтам, у яких була досягнута первинна ремісія, але після скасування моноінтерферонотерапії розвинувся рецидив, також показане поєднане лікування з рибавірином протягом 1 року. Крім того, хворим з рецидивом після скасування стандартного ІФН можлива більш успішна щодо досягнення стійкої відповіді терапія пегільованим ІФН. У даний час триває ряд досліджень з оцінки ефективності й безпеки потрібної комбінованої терапії (ІФН- $\alpha$ , рибавірин, амантадин 200 мг/д) у неефективно пролікованих хворих. Ця схема за попередніми результатами не дозволяє одержати вірусологічну ремісію в більшій кількості пацієнтів, при цьому вона пов'язана і з великою кількістю побічних ефектів.

Необхідно відзначити, що частота і ступінь побічних ефектів при призначенні пегільованого ІФН суттєво не відрізняються від таких при терапії стандартним ІФН. У випадках, коли побічні ефекти стають загрозливими для життя хворого, протівірусну терапію варто припинити. Проте це відбувається рідко. Дещо частіше доводиться змінювати (зменшувати) дозу ІФН або рибавірину. Це нерідко допомагає справитися з побічними ефектами й уникнути скасування терапії. Зокрема, існують правила припинення терапії або зменшення дози препаратів залежно від деяких гематологічних показників (табл. 2).

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 2

Правила припинення лікування або зменшення дози препаратів при розвитку деяких побічних ефектів у хворих на ХГС

| Показник (препарат)          | Зменшення дози | Припинення лікування |
|------------------------------|----------------|----------------------|
| Гемоглобін (рибавірин)       | 85-100 г/л     | < 85 г/л             |
| Лейкопенія (інтерферон)      | 1000-1500 /мкл | < 1000 /мкл          |
| Тромбоцитопенія (інтерферон) | 25 000-50 000  | < 25 000             |

При розвитку побічних ефектів, що потребують зміни режиму введення ІФН або рибавіріну, початкову дозу препаратів варто зменшити на 50 % на 1-2 тижні. За відсутності ефекту терапія припиняється. Якщо побічні ефекти зникли або зменшили свою яскравість – поступово збільшують дозу аж до початкової, у середньому на 25 % за тиждень.

Деякі побічні ефекти можна коректувати цілеспрямовано. Так, результати пілотного дослідження показали, що вітаміни Е і С, що володіють антиоксидантною активністю, можуть бути використані для зменшення анемії, пов'язаної з лікуванням рибавірином. Вітаміни давали прекрасний дозозалежний ефект (28 мг/кг) при поєднанні з комбінованою противірусною терапією. При вираженому грипоподібному синдромі допустиме застосування нестероїдних протизапальних засобів. Розвиток депресивних станів потребує призначення психотерапії, антидепресантів. При появі свербіння шкіри, висипки доцільне застосування антигістамінних препаратів, кортикостероїдних мазей.

Перспективним напрямком у противірусній терапії ХГС стало створення нових лікарських препаратів і розробка нових методів лікування: альбуферон (сполука ІФН з альбуміном); синтетичні аналоги нуклеозидів (вірамідин, VX-497); високоактивні хімічні сполуки, що пригнічують ферментні системи вірусу (протеаза, геліказа, РНК-полімераза); молекулярні методи лікування (рибозими, антисмислові нуклеотиди, VP-50406). Деякі з цих препаратів уже проходять клінічні випробовування. Крім того, як і при хронічному ГВ, новим підходом стало комбіноване використання противірусної та імунотерапії: поєднане застосування ІФН або ІФН+рибавірин з тимозином- $\alpha$ 1, деякими цитокинами (ГМ-КСФ, ІЛ-12, ІФН- $\alpha$ , специфічними моноклональними антитілами (HCV-AB68).

## Література

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина – СПб: Фолиант, 2003. – 1037 с.
2. Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 1999. – № 2. – С. 3-11.
3. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: Randomized Trial // Lancet. – 2001. – V. 358, N 9286. – P. 958-965.
4. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – СПб: Фолиант, 2003. – 192 с.
5. Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G.E. et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis // New Engl. J. Med. – 2000. – V. 343, N 23. – P. 1673-1680.
6. Блохина Н.П., Цурикова Н.Н. Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2002. – № 2. – С. 12-16.
7. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
8. Poynard T, McHutchison J, Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – V. 122. – P. 1303-1313.
9. Shiffman M.L., Hofmann C.M., Contos M.J. et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia // Ibid. – 1999. – V. 117. – P. 1163-1172.
10. Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R. et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection // New Engl. J. Med. – 2002. – V. 347, N 13. – P. 975-982.
11. Zeuzem S., Feinman V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // Ibid. – 2000. – V. 343, N 23. – P. 1666-1672.
12. McHutchison J.G., Manns M., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – V. 123, N 4. – P. 1061-1069.

К.Г. Васильєв, А.Б. Філіппова

**РОЛЬ МОРСЬКОЇ ВОДИ В РОЗПОВСЮДЖЕННІ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ**

ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України

У літературі нагромадилися значні матеріали про зв'язок захворюваності на кишкові інфекції із зараженням через морську воду. Показано, що морська вода може виступати як важливий чинник розповсюдження збудників гострих кишкових інфекцій (ГКІ), у тому числі холери, дизентерії, вірусного гепатиту, – хвороб, об'єднаних за епідеміологічним принципом – характером механізму передачі і шляхів розповсюдження заразного чинника. За своїми ж клінічними проявами й етіологією це зовсім різні хвороби – шигельоз, сальмонельоз, ешерихіоз, єрсиніоз, протеози, клостридіоз, цереози й харчова інтоксикація, спричинена стафілококами.

Є.П. Бернасовська із співавторами показали, що велика частина збудників ГКІ є умовно патогенними мікроорганізмами, що значною мірою утруднює їх класифікацію і диференціацію. У зв'язку з цим в офіційних звітних формах окремо реєструють гастроентероколіти, об'єднуючи, по-суті, всю решту ГКІ. Захворювання, що входять до цієї групи, об'єднуються як за особливостями своїх клінічних проявів, так і за епідеміологічними характеристиками, і в цьому плані є досить компактною, добре відмежованою групою інфекційної патології людини. У зв'язку з цим в 1965 р. експертами ВООЗ вони були виділені в самостійну нозологічну групу під назвою діарейні захворювання.

Як указує В.І. Покровський, гастроентероколіти (діарейні захворювання) мають зараз важливе соціально-економічне значення і при комплексній соціально-економічній оцінці важливості інфекційних хвороб вони займають третє місце відразу після грипу та ГРЗ.

Таким чином, захворювання, що реєструються як гастроентероколіти, є найбільш значною частиною групи ГКІ, які цілком можуть представляти всю цю групу захворювань при вивченні закономірностей їх епідеміології. Це дозволило нам користуватися даними офіційної реєстрації цієї групи захворювань і, отже, мати в своєму розпоряд-

женні для епідеміологічного аналізу достатньо широкий матеріал, а також припустити, що результати дослідження матимуть безперечне значення, оскільки профілактика ГКІ є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я.

Проблема епідеміологічного значення морської води як чинника передачі збудників кишкових інфекцій, а в деяких випадках і їх резервуару, безпосередньо стикається з трьома розділами епідеміології, гігієни і морської медицини. По-перше – із загальною епідеміологією кишкових інфекцій, по-друге – з санітарно-гігієнічною оцінкою і охороною прибережних вод морів і океанів і, по-третє – з морською епідеміологією – новим розділом морської медицини, яка швидко розвивається.

За існуючою в радянській епідеміології класифікацією інфекційних хвороб людини, до кишкових інфекцій відносяться хвороби, розповсюдження яких здійснюється через фекально-оральний механізм передачі збудника. Цей механізм припускає виділення збудника хвороби з організму хворого або носія з фекальними масами і сечею. Потім він проходить якийсь шлях у довкіллі, а зараження людей настає, коли він потрапляє в рот і заковтується ними (Л.В. Громашевський). Неодмінною умовою розповсюдження збудників кишкових інфекцій у зовнішньому середовищі є присутність «чинників передачі» інфекції, тобто елементів довкілля, за допомогою яких забезпечується попадання збудника із зараженого організму в здоровий. Чинниками передачі кишкових інфекцій можуть бути вода, харчові продукти, мухи і брудні руки неохайних людей. І абсолютно не випадково, що на першому місці серед факторів передачі кишкових інфекцій стоїть вода. Це, безперечно, наймогутніший і найнебезпечніший шлях розповсюдження кишкових інфекцій. Саме в результаті проникнення збудника хвороби в централізоване джерело водопостачання відбулися такі гігантські епідемії, як епідемія в м. Гамбурзі 1892 р., коли захворіло більше 18 тис. осіб і померло 8 605. Епідемія холе-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ри в 1918 р. в Петрограді і черевного тифу в Ростові-на-Дону в 1926 р. і ще десятки й сотні описаних епідемій холери, черевного тифу, дизентерії. За даними П.І. Ярового, в колишньому Радянському Союзі спостерігалось постійне зростання значення водного чинника в розповсюдженні кишкових інфекцій. Так, в Українській РСР роль водного фактора в передачі дизентерії з 1972 по 1975 рр. виросла з 5,8 до 19 % випадків зі встановленим чинником передачі. В Естонській РСР в ці ж роки з водою дизентерія розповсюдилася в 49,7 % випадків, в Ростові-на-Дону, Грозному, Владикавказі – від 5,5 до 28,8 %.

У Таджикиській РСР водний чинник зумовив 41-51 % усіх випадків кишкових інфекцій, а в сільській місцевості цей відсоток доходив до 61-67. Забруднення питної води збудниками кишкових інфекцій можливе у разі спуску каналізаційних вод у річки й озера без очищення, або ж унаслідок аварій в системі очисних споруд, а також у результаті життєдіяльності людей на берегах водоймищ, з яких береться вода для харчових цілей. Причиною забруднення водоймищ збудниками у цих випадках може бути купання людей, прання й полоскання білизни, випадкові викиди стічних вод з річкових суден, різні види господарської діяльності. Патогенні мікроби можуть потрапляти в місця забору водогінної води в період стихійних лих, наприклад, сильних дощів, що змивають з берегів весь бруд й гній та забивають ними очисні споруди. В.А. Башенін наводить наступні причини водних епідемій за місцем проникнення мікробів у водоймища: забруднення сільських колодязів (33 % випадків), забруднення поверхневих водоймищ – річок і озер (27,2 %), несподіване утворення зв'язку між водами питної і технічної води (20 %), руйнування в розвідній сітці водогонів (10 %) і забруднення підземних джерел (3,8 %).

Особливе місце серед чинників передачі кишкових інфекцій займає морська вода. Річ у тому, що для більшості збудників цих хвороб морська вода не є сприятливим місцем для існування, крім того, вони не витримують конкуренції з іншими представниками моря. Знахідки патогенних мікроорганізмів у пробах морської води, узятих ззовні прибережних вод, дуже рідкісні й лише в зоні інтенсивного забруднення моря та при масивному викиді стічних вод вони мають місце. Інша справа, коли мова заходить про вібріони і, можливо, ентеровіруси.

Показано, що холерний вібріон Ель-Тор і ряд так званих «холероподібних» вібріонів чудово виживають у морській воді, а деякі з них (НАГ

вібріони, галофільні вібріони) і розмножуються там, тому викликані ними діарейні захворювання потрібно віднести до сапронозів. З початку сьомої пандемії холери описано ряд епідемій холери, коли зараження відбувалося при купанні у морі, очевидно, при заковтуванні морської води (О.В. Бароян), а також вживанні продуктів моря (риби), які не піддавалися термічній обробці. По суті, водною морською епідемією холери була описана в дисертаційній роботі Л.Я. Могилевського епідемія холери в м. Одеса в 1970 р.

Це була одна з перших холерних епідемій, що сповістила про проникнення холери Ель-Тор на європейський континент. Відразу в трьох великих містах колишнього Радянського Союзу – Астрахані, Керчі й Одесі спалахнули епідемії холери. В Одесі перший випадок холери був зареєстрований 3 серпня і останній 7 вересня 1970 р. За цей час в місті й населених пунктах, що примикають до нього, було виявлено й госпіталізовано 126 хворих на холеру. Найбільша кількість захворювань (58 %) припала на перший тиждень з 3 по 10 серпня, після чого почалося поступове зниження. Захворювання реєструвалися в усіх районах міста і виникли вони майже одночасно, найбільша кількість була в прибережних районах. Характерною особливістю епідемії була низька контагіозність хвороби (контагіозний індекс становив 0,024). Епідеміологічні особливості захворюваності холерою в Одесі: одночасність появи осередків на великій території, відсутність видимих епідеміологічних зв'язків між їх більшістю свідчить, що в місті діяли загальні чинники й шляхи передачі та розповсюдження інфекції. Сказане стало підставою зробити висновок, що причиною зараження послужила морська вода, й епідемія в Одесі була прикладом водної епідемії холери морського походження (Н.Н. Жуков-Вережников, К.Г. Васильєв, Л.Я. Могилевський). Після ліквідації епідемії в серпні-вересні 1970 р. випадків холери місцевого походження в місті не було.

Одночасно з розповсюдженням холери активізується захворюваність, що викликається НАГ вібріонами і галофільними вібріонами в районах Чорного й Азовського морів. Розповсюдження цих вібріонів обумовлено природними чинниками і є пряма кореляція між температурою морської води й накопиченням в ній НАГ вібріонів, а також виділенням цих вібріонів з прибережних вод і зростанням захворюваності на ГКІ в літні місяці року в Одесі, Миколаєві та Херсоні. Відзначена також підвищена захворюваність ГКІ в районах, прилеглих до узбережжя і заток моря, по-

рівняно з районами, розташованими в глибині території. Що ж стосується захворювань, спричинених галофільними вібріонами, то доведено, що їх поява є результатом перетворення річкових стоків. Це призвело до підвищення солоності морської води (солоність досягає 11,5-13,55 ‰), збагачення її органічними речовинами і в результаті, – до зміни всієї біології Азовського моря та, зокрема, розмноження галофільних вібріонів. Потрібно також відзначити, що у зв'язку з осолоненням вод Азовського моря відбувається прогресивне зменшення вилову так званих напівпрохідних і прохідних риб (осетрових, судака, ляща) і зростає вилов риби (тюльки, хамси, бичків), вживання якої пов'язане із зараженням галофільозом. Захворювання реєструвалися в червні-жовтні, що збігається з періодом, коли температура води перевищує +15-16 °С, максимум захворюваності припадає на серпень.

Більш ніж в 60 % випадків зараження пов'язане з вживанням в'яленої риби домашнього приготування і в 30 % – із заковтуванням морської води при купанні. Таким чином, при деяких відмінностях в етіологічному плані, всі згадувані вібріони людини на півдні України пов'язані в одну проблему, яка визначається роллю одних і тих же природно-екологічних та епідемічних чинників, і стосується проблем морської епідеміології.

Морська епідеміологія є одним з розділів морської медицини і самостійним оригінальним напрямком епідеміологічних досліджень, вперше обґрунтованим К.Г. Васильєвим в 1981 р., також як і сам термін «морська медицина», і зараз вже отримала загальне визнання.

Морська епідеміологія займається аналізом захворюваності всіх, хто працює в морі, вивчає епідеміологію хвороб і токсикоінфекцій, джерелом (резервуаром) збудників яких можуть бути морська вода або продукти моря. Розробка цих проблем безпосередньо пов'язана з питаннями пристосування людини в світовому океані й епідеміологією хвороб, для яких вода морів може бути самостійним середовищем, що заражає. На прикладі розповсюдження холери Ель-Тор в Україні впродовж останніх десятиліть можна відзначити, що зростаюча роль води і, головним чином, морської води як чинника передачі збудника й, можливо, тривалого зберігання збудника, помітно змінює епідеміологічні характеристики хвороби. А одночасна й, вочевидь, закономірна активізація так званих холероподібних вібріонів (НАГ, галофільні) перетворює проблему боротьби і профі-

лактики холери в проблему вивчення і профілактики всіх вібриозів і, отже, потребує нового екологічного підходу. Пам'ятаючи, як сказав один американський еколог, що «у природі все пов'язано з усім і все перебуває у взаємодії та взаємозв'язку», «Природа знає куди краще, ніж людина, що їй потрібно», і всілякі втручання у справи природи не минають марно і можуть мати дуже серйозні й не виправдані наслідки. Більше того, результатом насильницького вторгнення в природний хід речей може бути «екологічний бумеранг», який принесе збиток значно серйозніший, ніж та користь, на яку розраховували. Все сказане повною мірою стосується й взаємодії «людина-море». Зараз ми є свідками жадливого втручання у природні процеси, що відбуваються в Чорному морі. Як писав начальник Держінспекції охорони Чорного моря С. Долинський (1995 р.): «В прибережні води Чорного моря в межах України щорічно скидається без очищення 4 млн м<sup>3</sup> стічних вод і 108,6 м<sup>3</sup> недостатньо очищених вод. З ними скидається 56,9 тис. тонн завислих органічних речовин, і все це лягає важким тягарем на рекреаційні можливості моря і часто перевищує його можливості до самоочищення». І явне пожвавлення у розповсюдженні в морській воді різного роду вібріонів, які викликають захворювання людей, чи не є тим «екологічним бумерангом», який отримуємо замість сумнівної користі від економії на очищенні стічних вод і різного роду нечистот наших приморських міст і селищ. Як пише М.М. Надворний, який спеціально вивчає проблему санітарної охорони прибережної смуги південних морів: «Вирішення конкретних господарських завдань часто супроводжується несприятливою дією на природне середовище. Поставлені при цьому цілі досягаються із завданням збитку біосфері. Кожна нова зміна може призвести до нових взаємозв'язків природи й суспільства, які мають направлені наслідки». І далі відзначає, що особливе місце в цьому плані займає санітарна охорона вод морів і океанів, обумовлена не тільки їх впливом на кліматичний, атмосферний і гідрологічний режим планети, але й їх господарським значенням, а також впливом на стан здоров'я людей і, зокрема, роллю морської води в розповсюдженні різних хвороб. Автор відзначає, що основним джерелом бактерійного забруднення прибережної смуги моря є організовані скиди стічних, зливових і талих вод, днопоглиблювальні роботи в акваторії порту, а також скидання стоків берегових станцій для очищення баластних вод, судові

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

стоки і перевантажувальні роботи, що ведуться в порту. На масштаби несприятливої дії всіх цих джерел впливають як потужність скидів, так і гідрометеорологічні умови: течії, відгонно-нагонні явища, наявність або відсутність гідротехнічних споруд, напрям вітру, глибина водоймища, ступінь хвилювань і т.п. Особливе місце, на думку М.М. Надворного, як джерела забруднення морської води займають навантажувально-розвантажувальні роботи хімічних речовин. Їх попадання у водне середовище порушує перебіг природних біологічних процесів самоочищення морської води від патогенних мікроорганізмів і термін їх виживання в морі значно збільшується. При масивному скиданні неочищених господарсько-фекальних стічних вод представники патогенної мікрофлори можуть виявлятися на відстані до 300 м від джерела забруднення. На великій же відстані, що визначається кілометрами, виявляються лише умовно-патогенні мікроби. В підсумку автор вказує, що при вивченні стану морської води прибережної смуги моря необхідний комплексний системний підхід з визначенням усіх елементів антропогенного впливу на санітарні умови рекреаційного й оздоровчого використання прибережної зони моря.

Питання санітарно-гігієнічного стану прибережних вод і акваторії морських портів розглядалося також у роботах А.М. Войтенка, В.П. Сиденка, Л.М. Шафрана, А.Є. Сазоновой й ін. Проте, в усіх випадках йшлося про санітарно-гігієнічні характеристики й оцінки і не використовувалися матеріали епідеміологічного аналізу захворюваності кишковими інфекціями.

Метою запланованого дослідження буде визначення механізмів і оцінки ролі морської води в передачі й розповсюдженні кишкових інфекцій і моделювання цих явищ на основі системного підходу з урахуванням санітарно-гігієнічного стану прибережних вод, а також розробка епідеміологічних критеріїв як інтегральних показників, що найповніше відображають вплив довкілля на здоров'я населення.

Виходячи із завдань дослідження, будуть використані методи епідеміологічного аналізу захворюваності, епідеміологічного картографування і статистичного моделювання, а також методи вивчення забруднення природних і промислових вод за бактеріологічними, санітарно-гігієнічними і токсикологічними показниками. Всі отримані дані

підлягатимуть статистичній обробці за загальноприйнятою методикою.

Дані про захворюваність, які є річними звітами, можуть бути отримані з міських і обласних санітарно-епідеміологічних станцій. Просторове розповсюдження захворюваності робили на рівні географічно описуваних територіальних одиниць (міст і районів). В адміністративному плані це територія трьох південних областей України – Одеської, Миколаївської і Херсонської. Вивчали матеріали про захворюваність ГКІ в 35 адміністративних районах і 3 портових містах із загальною площею 18 652,8 км<sup>2</sup>, населенням 2 млн 307,5 тис. людей і середньою густиною населення від 26,2 до 62,5 осіб на 1 км<sup>2</sup>. Для порівняння, крім даних про захворюваність населення в приморських районах, були узяті дані про захворюваність в районах, розташованих у зоні посушливих і сухих степів.

Для картографування використовували карти України в масштабах 1:750 000, а при угрупованні показників для картографування виходили з методики рівних інтервалів.

При вивченні епідемічних спалахів визначали розподіл захворювань за віком, статтю, професією, а також розраховували осередковість захворювань. Під «осередком» розумілося місце перебування джерела збудника в тих межах довкілля, в яких він може передавати заразний чинник оточуючим.

Районом спостереження була північно-західна частина Чорного моря. Це найбільша мілководна частина Чорного моря, що є материковою міліною з плавним ухилом до центру моря, що лежить на північний захід від лінії, яка сполучає півострів Тарханкут (Крим) з мисом Каліакра (Болгарія). Акваторія цього району відповідає зоні з глибинами менше 100 м (середня глибина 30 м), його площа складає 63 900 км<sup>2</sup> і середній об'єм води 1 910 км<sup>3</sup>. Безпосередньо нас цікавив район, прилеглий до берегів України на північ від 45° паралелі п.ш. Площа цього району становить близько 48 600 км<sup>2</sup>, об'єм вод 1 150 км<sup>3</sup> при середній глибині 23,7 м. Цей район постійно відчуває опріснюючий вплив вод, що впадають тут у море, великих річок – Дунаю, Дністра й Дніпра, і разом зі стоками із суші, впливають на умови та характер розподілу температури, солоності й твердості води в прибережній зоні моря, а також на вміст у ній біогенних елементів, що і додає цій частині моря особливий неповторний колорит.

Васильєва Н.А., 2005  
УДК 616.36-002(061.3)

**Н.А. Васильєва**

## **ДЕЯКІМІРКУВАННЯЗПРИВОДУЛІКУВАННЯБОТУЛІЗМУ УВАГІТНИХ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ботулізм – захворювання з потенційно серйозним прогнозом. В Україні щорічно в середньому реєструється до 50 випадків ботулізму [1], у Тернопільській області – до 20. Одна з можливих причин поширення цього інфекційного захворювання – національні кулінарні традиції, коли широко застосовуються продукти домашнього консервування. Як відомо, дана технологія (кип'ятіння при 100 °С з наступною герметизацією посуду) не забезпечує знищення спор *C. botulinum*, залишає небезпеку можливого накопичення токсину в продукті і виникнення захворювання при його споживанні.

Стандартна терапія повинна включати дезінтоксикацію, у тому числі нейтралізацію токсину введенням специфічних протиботулінічних сироваток (ПБС), і обов'язково – антибіотики для пригнічення життєдіяльності збудника і токсинотворення [2-5]. Безумовно, при тяжкому перебігу ботулізму слід неухильно дотримуватись розроблених стандартів лікування, незважаючи на супровідні стани, тому що це єдина надія на видужання хворого.

Проте можуть виникати ситуації, які потребують певної корекції лікування, наприклад, при вагітності. Відомостей у літературі про перебіг захворювання у вагітних небагато: наводяться дані як про сприятливі наслідки ботулізму у вагітних, так і про вимушену стимуляцію пологів, що завершилися народженням недоношеної, хоча і здорової дитини, а сама породилля згодом померла від ботулізму [6, 7].

Під нашим спостереженням знаходилась хвора К., 22 роки (історія хвороби 2/412-473). Госпіталізована 24.05.2005 р. зі скаргами на порушення зору, загальну слабкість, сухість у роті, утруднене ковтання, запаморочення.

Захворіла 14.05.05 р., коли відмітила здуття живота, згодом з'явилися нудота і повторне блювання, порушився зір. Звернувшись до лікаря 19.05, госпіталізована 22.05 у гінекологічний відділ ТМКЛ № 2 через загрозу переривання вагітності. У пацієнтки друга вагітність, 27 тиж., обтяжений акушерський анамнез: перша вагітність закінчилась перериванням у термін 20 тиж., можливо через хронічну ЦМВ-інфекцію; вегето-судинна дистонія за кардіальним типом; анемія вагітних I ст.; хронічна ЦМВІ. Проте виникли сумніви щодо «чистої» акушерської патології; 24.05 хвора консультована інфекціоністом і з діагнозом «ботулізм» переведена для подальшого лікування в інфекційне відділення.

З епіданамнезу – 10-12.05 вживала консервовані огірки, салат, домашню ковбасу. Інші члени сім'ї здорові.

На час госпіталізації загальний стан середньої тяжкості, самопочуття ближче до задовільного. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Язик обкладений білим на шаруванням, сухуватий. Лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза I ст. Пульс 94 за 1 хв, задовільних властивостей. АТ 110 і 70 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна. У легенях везикулярне дихання. Живіт збільшений в об'ємі відповідно терміну вагітності. Печінка по краю реберної дуги. Симптом Пастернацького від'ємний з обох боків. Сечопуск вільний. Випорожнення після клізми. Набряків немає. Менінгеальні знаки відсутні. Мідріаз. Зіниці D>S. Реакція на світло млява. Порушення конвергенції, більше справа. Горизонтальний ністагм. Дещо змінена мова (гугнявість). Утруднене ковтання твердої їжі (відчуття клубка, який підкочується до горла).

Д-з: ботулізм (?), легкого ступеня. Вагітність 27 тиж.

Проведені загальноприйняті дослідження (аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові), а також взято кров на реакцію нейтралізації ботулотоксину. Промито шлунок, зроблено очисну клізму.

У плані лікування передбачені: палатний режим, дієта № 4, дуфалак по 20 мл 2 рази на день, ентеросгель 7 днів, дезінтоксикаційна терапія – в/в крапельно реосорбілакт 400 мл (одноразово), глюкоза 5 % 400 мл з рибоксином 2 % 10 мл і вітаміном С 5 % 2 мл (щоденно до виписки), комплекс вітамінів нервіплекс 2 мл в/м, за рекомендацією гінеколога – но-шпа 2 мл в/м 2 рази, 0,9 % розчин натрію хлориду 200 мл із сірчанокислою магнезією 25 % 20 мл в/в (при болях).

У зв'язку із тривалістю захворювання (біля 10 днів), легким перебігом, деякою позитивною динамікою (відсутністю прогресування) від введення протиботулінічної сироватки вирішено утриматись. Замість антибіотиків призначений ентерол по 2 порошки 2 рази на день (препарат біологічного походження, виділений з дріжджів *Saccharomyces boulardii*, які у травному каналі посилено розмножуються, не колонізуючи кишечник. Протимікробна дія лікувальних дріжджів зумовлена антагоністичним ефектом до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів [8]. Повідомлень про застосування цього пробіотика при ботулізмі нам зустрічати в літературі не доводилось).

## КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

При подальшому спостереженні у пацієнтки відзначалось приглушення серцевих тонів, систолічний шум у всіх точках, аритмія за типом тригемінії, тенденція до закрепення.

26.05 невропатологом діагностовано інтоксикаційну енцефалопатію з вираженим вестибулярним і астеноневротичним синдромом. Тоді ж оглянута окулістом. Об'єктивно: очі спокійні, рухи очних яблук у повному об'ємі, зіниці центровані, діаметр 4 мм, плаваючі помутніння склистого тіла. Очне дно: диски зорових нервів з чіткими границями, дещо бліді, вени повнокровні, артерії спазмовані. Діагноз: деструкція склистого тіла. Ангіоспазм судин сітківки. Рекомендовано спостереження в динаміці.

30.05 консультувана гінекологом: скарги на періодичні болі внизу живота. Рухи плоду відчуває. Матка при огляді в нормотонусі. Положення плоду повздовжнє, голівка низько над входом у малий таз. Серцебиття плоду ритмічне, до 140 за 1 хв. Води цілі. Набряки відсутні. Термін вагітності за останньою мenses 28 тиж, за УЗД – 27-28 тиж. Діагноз: II вагітність 28 тиж., загрозна щодо невиношування. ОАА. Анемія вагітних II ст.

Результати лабораторного та інструментального обстеження: загальний аналіз крові (від 25.05) – ер.  $2,94 \times 10^{12}/л$ , Hb 89 г/л, КР 0,9, лейкоц.  $8,6 \times 10^9/л$ , ШОЕ 17 мм/год, еоз. 1 %, п. 6 %, с. 70 %, л. 19 %, м. 4 %; аналіз сечі (25.05) – злегка мутна, епітелій плоский – значна кількість, лейкоц. 2-4 у полі зору, слиз – помітна кількість. У біохімічному аналізі крові відхилень не було.

ЕКГ (24.05) – на фоні синусової тахікардії часта шлуночкова екстрасистолія (за типом тригемінії) (висновок кардіолога: вегето-судинна дистонія за кардіальним типом з транзиторною шлуночковою екстрасистолією); 26.05 і 30.05 – ритм синусовий правильний. ЧСС 83 (91) за 1 хв, вольтаж збережений. Електрична вісь серця +60 (52), не відхилена. Гіпоксія задньої стінки лівого шлуночка. 6.06 – ритм синусовий неправильний. ЧСС 86 за 1 хв, вольтаж збережений. Електрична вісь серця +30, не відхилена. Шлуночкова екстрасистолія. Гіпоксія передньо-перегородкової ділянки, задньої стінки лівого шлуночка. Перевантаження правих відділів серця.

Аналіз № 22-24 від 24.05.05 р. Через 4 доби в крові реакція нейтралізації ботулотоксина на мишах позитивна – тип В. Уточнено діагноз: ботулізм, тип В, харчовий, офтальмоплегічний і фарингоплегічний синдроми, легкого ступеня.

За 3 дні лікування відновилась перистальтика кишок, випорожнення самостійні, щоденно; почала вільно ковтати, поступово поліпшувався зір.

6.06 повторно оглянута окулістом: очі спокійні, рухи в нормі, зіниці центровані. Очне дно: ДЗН з чіткими границями, вени повнокровні, артерії спазмовані. Діагноз: незначний ангіоспазм судин сітківки.

7.06.05 р. виписана додому в задовільному стані. Усього провела в стаціонарі 14 ліжко-днів.

Отже, достатня дезінтоксикаційна терапія та застосування пробіотика дозволили – без погіршення результатів ліку-

вання – уникнути призначення ПБС і антибіотиків, не бажаних у даній ситуації через вагітність та обтяжений акушерський анамнез.

Згідно з нормативними документами, для застосування протиботулінічних сироваток з лікувальною метою проти-показань немає – лише розвиток анафілактичного шоку під час проведення проби на чутливість до чужорідного білка [9]. Проте, американські клініцисти до ПБС ставляться негативно і призначають їх вкрай рідко [6]; деякі автори вказують, що застосування цих препаратів у жодному тяжкому випадку захворювання не призводило до швидкого зворотного розвитку процесу [9], тому має обмежені лікувальні можливості при наявності достатньо чітко виражених побічних ефектів; серотерапія була ефективною тільки при ранньому застосуванні – до 3-го дня хвороби [10]. Крім того, гетерогенні сироватки здатні спричинити небезпечні ускладнення, які можуть перевищити користь від їх застосування [11], у зв'язку з чим пропонують одночасно з ПБС вводити глюкокортикоїди. Більш перспективним і безпечним є введення людського специфічного імуноглобуліну або нативної гомологічної плазми [2, 4, 5].

Питання про доцільність профілактичного застосування ПБС особам, які споживали заражений продукт (тобто реально наражались на небезпеку виникнення ботулізму) вирішується індивідуально [2]. У той же час введення протиправцевої сироватки з профілактичною метою (обидва препарати гетерогенного походження) протипоказано у будь-який термін вагітності – навіть для екстреної профілактики правця при травмах.

Призначення антибіотиків також при вагітності обмежене (а при ботулізмі це переважно левоміцетин, який абсолют-но протипоказаний). Доведено, що потрапляння в кишечник тільки збудника і навіть його розмноження не супроводжується токсиноутворенням, за виключенням випадків ботулізму грудних дітей, а сам збудник кінець-кінцем виводиться з організму внаслідок конкурентної боротьби з іншими представниками кишкової флори [2, 6].

Таким чином, питання введення ПБС необхідно вирішувати винятково індивідуально, з урахуванням преморбідного фону хворого. За наявності відносних протипоказань до застосування ПБС і антибіотиків у випадках легкого перебігу ботулізму від введення зазначених препаратів варто утриматись.

Проте слід наголосити, що такий зважений підхід можливий лише при ретельному спостереженні за хворим на ботулізм і при постійній готовності до негайного надання невідкладної допомоги і підключення повного обсягу терапії за погіршення ситуації.

## Література

1. Дикий Б.М. Ботулізм // Лікування та діагностика. – 2002. – № 3. – С. 49-52.

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

2. Возианова Ж.И. Ботулизм // Сучасні інфекції. – 2000. – № 3. – С. 89-95.
3. Городецкий М.М., Ялков А.А. Клиника и лечение ботулизма // Там само. – 2000. – № 1. – С. 58-60.
4. Бабенко О.В., Авхименко М.М. Ботулизм // Мед. помощь. – 2004. – № 1. – С. 32-34.
5. Пак С.Г., Кокорева Л.Н., Шуба Л.И. Ботулизм // Там же. – 2005. – № 1. – С. 43-45.
6. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. – Л.: Медицина, 1985. – 200 с.
7. Ракуцкий М.В., Ракуцька Л.В. Випадок ботулізму на фоні вагітності // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2001 р., Харків). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 134-135.
8. Rodrigues A.C.P., Nardi R.V., Bambirra E.A. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice // J. Appl. Bacteriol. – 1996. – V. 81, N3. – P. 251-256.
9. Никифоров В.В. Ботулизм: клинические особенности и современные подходы к терапии // Терапевт. архив. – 2001. – № 11. – С. 97-100.
10. Булатова Н.А., Пушкина В.Г. Клиническая характеристика ботулизма за последние 10 лет // Казанский мед. ж. – 1992. – № 1. – С. 50-52.
11. Кириченко П.Д., Войналович О.О., Костур М.Й. Профилактика усладнен серотерапії при ботулізмі // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2001 р., Харків). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 70-71.

© Авсюкевич О.Є., 2005  
УДК 616.99-036.22(477.84)

**О.Є. Авсюкевич**

## ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДСИТУАЦІЇ З ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Обласна санітарно-епідеміологічна станція, м. Тернопіль

Паразитарні хвороби – глобальна проблема. Всі паразитози більшою або меншою мірою негативно впливають на стан здоров'я людини. Навіть у випадках субклінічного перебігу можуть бути виявлені значні патологічні зміни в органах. Усі паразитози супроводжуються розвитком імунodefіцитних станів.

За даними ВООЗ, паразитарні хвороби, а саме кишкові гельмінтози та малярія, займають третє і четверте місця за масовістю захворюлих у світі, тобто відповідно 1,4 млрд та 500 млн нових хворих щорічно.

Природно-кліматичні особливості Тернопільської області сприятливі для реалізації епідемічного процесу при паразитарних захворюваннях.

У структурі захворюваності паразитарні хвороби складають 54 % від усієї інфекційної патології без грипу та ГРВІ при середньому показнику по Україні до 50 %.

Щорічно в області на паразитози обстежується до 500 тис. людей, що складає 35-40 % населення, і реєструється 8-10 тис. осіб, інвазованих за 9-11 нозологічними формами. Найбільш поширеними є нематодози (90-93 %). У сумі всіх паразитарних хвороб питома вага ентеробіозу досягає 60 %, аскаридозу – 30 %, трихоцефалозу – 3 %, інших гельмінтозів – 0,6 %, патогенних найпростіших – 6,4 %.

Аналіз захворюваності паразитарними хворобами за 1994-2004 рр. показує її стабілізацію. У 2004 р. порівняно із 1994 р. захворюваність на гельмінтози знизилась на 34,7 % і становила 699,9 випадків на 100 тис. населення. Проте, зниження паразитарних хвороб за статистичними звітами насторожує щодо фактичної захворюваності, оскільки результати санітарно-паразитологічних досліджень, проведених лабораторіями санепідустанов, показують значну частоту знаходження яєць гельмінтів у ґрунті житлової зони – 1,3 %, на дитячих майданчиках – 1,1 %, у зонах пляжів – 0,7 %, на городині та садовині – 0,7 %, що свідчить про значне забруднення довкілля області збудниками гельмінтозів і можливість появи масових захворювань серед населення.

Тернопільська область ендемічна стосовно геогельмінтозів, вони є крайовою патологією і їх рівень перевищує середній по Україні в 1,5-1,8 разу. Найбільшу частку серед всіх гельмінтозів займає ентеробіоз. Проблема ентеробіозу серед організованого дитинства лишається складною.

В цілому по області тільки в 2004 р. з 337 обстежених дитячих дошкільних закладів не виявлений ентеробіоз в 35, з 587 обстежених шкіл ентеробіоз не виявлений тільки в 43. В 2004 р. в області зареєстровано 35 дитячих дошкільних установ і 45 шкіл з ураженістю ентеробіозом вище 10 %.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

З паразитозів, які трапляються рідко, протягом останніх 10 років на території області зареєстровано 12 випадків ехінококозу, 10 – теніаринхозу, 3 – гіменолепідозу, 3 – опісторхозу, 20 – стронгілоїдозу, 2 – кишкового амебіазу.

Хоча випадків трихінельозу серед людей не було (останній спалах в 1979 р.), всі передумови для їх виникнення в області є. 1999 р. у Бучацькому районі в с. Трибунівці ветслужбою був зареєстрований 1 неблагополучний з трихінельозу осередок (знятий з обліку в 2001 р.).

В області більше 20 років не реєструвався ехінококоз серед людей. Перші випадки почали реєструватися з 2001 р. За останні 5 років виявлено 12 випадків. З них всі місцевого походження. Ехінококоз поширений серед тварин області, які відіграють важливу роль в епідеміології збудника. Ураженість ехінококом свиней протягом останніх 10 років коливалась від 54,3 до 14,6 %, ураженість собак – від 9,5 до 12,0 %. Це свідчить про наявність в області осередків ехінококозу, небезпеку поширення цього захворювання серед людей.

В області є всі умови для виникнення місцевої малярії при збільшенні її завозу. З 1981 р. на Тернопільлі зареєстровано 60 випадків малярії, з них 59 – завізної триденної малярії, 1 випадок – щепної.

Область належить до районів масового поширення гнусу та інших небезпечних комах, кліщів. 52 % водоймищ є анофелогенними (придатними для розвитку малярійного комара). Сезон можливої передачі малярії становить в середньому 100-106 днів, ефективного зараження малярійних комарів – 56-73 дні.

В останні роки різко скоротилось, а в більшості випадків – відсутнє, фінансування на проведення протималярійних гідротехнічних заходів на місцях.

З метою покращання епідситуації з паразитарних хвороб санепідслужба та інші зацікавлені служби й відомства області здійснюють комплекс заходів для виявлення істинної ситуації з паразитарних хвороб, джерел і факторів передачі, ліквідації осередків і мікроосередків паразитозів.

© Колектив авторів, 2005  
УДК 61(092)(477.62)

## ЗАСНОВНИК ШКОЛИ ДІТЯЧИХ ІНФЕКЦІОНІСТІВ ДОНБАСУ І.О.ВЕРЕЩАГІН

26 липня 2005 року виповнюється 75 років життя і 50 років лікарської, науково-педагогічної та громадської діяльності відомого дитячого інфекціоніста, доктора медичних наук, професора Ігоря Олександровича Верещагіна.

І.О. Верещагін народився 1930 р. у м. Великий Устюг Вологодської області Російської Федерації, у родині службовців. Від батьків він успадкував шанобливе ставлення до навколишніх, велику працьовитість, любов до дітей і життя. Після закінчення Лальської середньої школи Кіровської області (1948 р.) вступив до Ленінградського державного педіатричного медичного інституту, який закінчив з відзнакою у 1954 році. На кафедрі госпітальної педіатрії того ж інституту протягом 1954-1956 рр. навчався в клінічній ординатурі. Через 2 роки (1958 р.) захистив кандидатську дисертацію на тему: «Морфологические особенности хроматина нейтрофилов новорожденных детей и взрослых людей (в том числе и беременных женщин)». З 1958 по 1961 рр. Ігор Олександрович працював головним педіатром МСЧ № 81 МОЗ СРСР, потім (1961-1964 рр.) – старшим науковим співробітником відділу дитячих інфекцій Ленінградського НДІ антибіотиків МОЗ СРСР і завідувачем відділення 2-ї міської об'єднаної дитячої лікарні м. Ленінград (1964-1965 рр.).

Ігор Олександрович успішно поєднував наукову, викладацьку і лікувальну діяльність з громадською роботою. Органі-



заторські здібності повною мірою розкрилися на посаді завідувача кафедри дитячих інфекцій Донецького державного медичного інституту з 1965 по 1999 рр. і професора кафедри (1999-2004 рр.).

Протягом 20 років (1971-1991 р.р.) виконував громадську роботу на посаді позаштатного головного дитячого інфекціоніста Донецького Управління охорони здоров'я.

Після приходу на посаду завідувача кафедрою кандида-

та медичних наук Ігоря Олександровича Верещагіна – учня дійсного члена АМН СРСР професора А.Ф. Тура, період 1965-1999 рр. став новим етапом у становленні й розвитку кафедри дитячих інфекцій Донецького державного медичного університету ім. М. Горького. Напрямок наукових досліджень кафедри значно змінився. Колектив кафедри детально вивчає вплив антибіотикотерапії на різні патогенетичні ланки дитячих інфекцій. Вирішуються питання обґрунтування антибіотикотерапії, її корекції та побічних проявів при дитячих недугах,

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

зокрема при гострих кишкових інфекціях у дітей, передусім раннього віку. Розроблені методи антибіотикотерапії привели до зниження летальності з 12 % (1964 р.) до 0,06 % (1995 р.) у клініці дитячих інфекцій. У цей період захищено і затверджено ВАК СРСР 4 докторські дисертації: «Патогенетическая терапия в комплексе с мономицином при дизентерии у детей» (І.О. Верещагін, 1969 р.), «Клиническая и биохимическая характеристика дизентерии и стафилококкового энтероколита у детей при современных методах лечения» (Е.Н. Манолова, 1970 р.), «Факторы естественной резистентности организма при кишечных инфекциях у детей в условиях антибиотикотерапии и разработка методов их стимуляции» (А.І. Бобровицька, 1990 р.), «Особенности современного течения острых кишечных инфекций у детей первого года жизни в условиях дисбиоза кишечника и пути их коррекции» (Н.П. Кучеренко, 2003 р.) і 8 кандидатських дисертацій. В останніх дисертаціях вирішуються різнопланові завдання, які стосуються жирового, білкового обміну при інфекційних захворюваннях у дітей раннього віку, імунологічних особливостей при стафілококових ентероколитах і пропонується імуностимуляція, а також удосконалюється терапія кишкових токсикозів. Проведені в цей період наукові дослідження стосуються й проблеми удосконалення патогенетичної терапії менінгокової інфекції. Професор І.О. Верещагін – першовідкривач у країні «статевого» хроматину в клітинах крові дітей, зробив вагомий внесок у розробку фундаментальних проблем медичної науки і розвитку охорони здоров'я України. Він є творцем і організатором єдиного в Україні наукового центру з вивчення впливу антибіотиків на дитячий організм в умовах інфекційної патології.

Широке коло наукових інтересів вченого знайшло відображення в 400 роботах, серед яких 7 монографій, 8 навчальних посібників, 5 публікацій за кордоном, має 6 авторських свідоцтв на винахід, багаторазовий учасник ВДНГ України. Його науковий авторитет підтверджено роботою в Державному науковому центрі з антибіотиків країн СНД, постійним членом якого він був протягом багатьох років, а також у науково-методичній Раді НДІ з пошуку нових антибіотиків АМН Росії.

Професор І.О. Верещагін тривалий час був членом редколегії Українського республіканського збірника «Дитячі інфекції». Заслуги І.О. Верещагіна високо оцінені Урядом країни, він нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я», Почесною Грамотою Президії Верховної Ради УРСР.

І.О. Верещагін – прекрасний лектор, відмінний педагог, що забезпечувало високий рівень організації навчальної роботи на кафедрі. Постійну увагу він приділяв вихованню молодих дитячих інфекціоністів-клініцистів та, особливо, вчених. Ним підготовлена гідна зміна – це перша його учениця, а нині професор кафедри дитячих інфекцій А.І. Бобровицька, а також доктор медичних наук Н.П. Кучеренко, які своїми науковими дослідженнями зробили вагомий внесок у розробку діагностики, лікування й профілактики гострих кишкових інфекцій у дітей. Вони керуються у своєму житті принципами: бути відповідальними за справу, якій навчив професор І.О. Верещагін, дав «путівку в життя».

Відповідальність за дії своїх учнів, співпереживання їх невдачам і гордість за їх успіхи – невід'ємні риси характеру вчителя – притаманні Ігорю Олександровичу Верещагіну. Природний талант вченого, цілеспрямованість, високе почуття відповідальності за життя дітей – особисті якості Ігоря Олександровича.

Щиро бажаємо ювілярові – вельмишановному Ігорю Олександровичу Верещагіну – міцного здоров'я, щастя йому та його рідним, удачі, довголіття на радість його учням.

*Головний педіатр УОЗ Донецької області І.О. Криштопіна,  
головний дитячий інфекціоніст  
УОЗ Донецької області,  
професор кафедри дитячих інфекцій  
А.І. Бобровицька,  
д. мед. н. Н.П. Кучеренко,  
дитячі інфекціоністи та педіатри  
Донецької області.*

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Бойчак М.П., Трихліб В.І., 2005  
УДК 61(09)

**М.П. Бойчак, В.І. Трихліб**

# ДОІСТОРІЙКЛІНІКИІНФЕКЦІЙНИХХВОРОБГОЛОВНОГО ВІЙСЬКОВОГОКЛІНІЧНОГОГОСПІТАЛЮ

**Присвячується 250-річчю Головного військового  
клінічного госпіталю**

Заснуванню київського військового госпіталю сприяли безупинні війни та їх наслідки, заходи, пов'язані з підготуванням до війни з Туреччиною: споруджувалися фортеці, інші оборонні об'єкти; часті походи військ, табірні збори і погані соціальні умови воїнів. Все це викликало високу захворюваність і необхідність появи стаціонарних лікувальних закладів.

У 1755 р. спадкоємцями Петра I у Печерській частині Києва, іменованої «слободою», був відкритий «... польовий госпіталь для лікування військових чинів із військових батальйонів російської армії, для людей убогих, старих, духовних і світських, людей лицарських на послугах наших у різних битвах покалічених». 10 червня 1755 р. видано указ сенату медичної канцелярії Російської імперії «... у Києві, яко місті знатному і багатолюдному шпиталь учредить хоча на 50 чоловік хворих і до оних визначити комісара, а для хворих доктора, якому гарнізонних полків хворих у догляд доручити, лікаря одного й аптекаря одного».

Йоганн Лерхе в 1770 р. писав: «Просторий заклад був вибудований із дерева і, крім деяких будівель, складався з дев'ятох великих корпусів, у яких до 1000 хворих могли знаходити місце».

Спочатку госпіталь складався з 3 відділень: ломотного (травматологічного), порожнинного (хірургічного) і пропасного (інфекційного).

Характерними інфекційними захворюваннями у XVIII-XIX століттях були: висипний тиф, бугорчатка (туберкульоз), холера, чума. Хворі інфекційного профілю лікувалися в госпіталі з періоду його заснування. Госпіталь завжди був переповнений і адміністрація постійно стикалася з труднощами в розміщенні такої категорії хворих, навіть після побудови нового госпітального корпусу (1842 р.). У різні роки ця проблема вирішувалася по-різному: спочатку вони розміщалися разом з іншими хворими і, у кращому випадку, для них виділялися окремі палати, у наступному – будувалися літні бараки, орендувалися приміщення поза територією госпіталю.

У 1770-1771 рр. Київ відвідав полковий лікар Йоганн Лерхе і взяв участь у ліквідації епідемії «морової виразки». Він прибув у Київ 14 жовтня 1770 р. і констатував, що до цього часу ніяких запобіжних заходів не було. У цей час чума швидко поширювалася на Подолі, що було пов'язано з вільним

пересуванням народу по місту. Але коли епідемія почала поширюватися на Печерськ, генерал-губернатор наказав послати на Поділ лікаря госпіталю Митрофанова з декількома хірургами і командою, що складалася з 50 солдат, для боротьби з чумою, що тривала 9 місяців.

У цей же час госпіталь був перетворений у госпіталь для хворих на холеру.

В 1792 р. госпіталь перейменували в «постійний військово-польовий». Організаційно госпіталь входив до складу армії, якою командував О.В. Суворов.

У період із 1811 р. у Києві розбудовувалося Старе місто і Печерськ, але санітарний стан міста не поліпшувався, особливо Подолу.

До 30-х років XIX століття були сильні епідемії: лютувала у той час натуральна віспа (найбільша захворюваність у 1802-1807 рр.), тифи в різних формах, дизентерія, не говорячи про постійні хвороби (сухота, запалення, скарлатина, малярія). Майже не минало року, в якому не було б великої кількості померлих від віспи (найбільша смертність відзначена в 1810 і 1826 рр.). Особливо згубні були роки, що збігалися з пересуванням військ (1826-1828, 1831). Одним з факторів, що сприяли розповсюдженню хвороб, була вода в криницях, «... неприємна для смаку і до вжитку негідна», а тому віддавали перевагу річковій і джерельній воді. В 1830-1831, 1847, 1852-1853, 1855, 1881-1892 рр. у Києві лютувала холера.

З доповіді Київському військовому губернатору Г.Л. Княжніну про смертність у Київському військовому госпіталі 1827-1829 рр.: у 1827 р. при кількості в госпіталі хворих, що складають 600-700 чол., видужало – 76, померло – 546; у 1828 р. видужало 1051, померло – 847; у січні 1829 р. – померло від дизентерії 106 осіб. У лютому 1829 р. прибуло в госпіталь 200 військовополонених турок, із них померло від «захворювань з поносом» 28 чоловік, у березні – 33 чоловіки. У даний період «причиною смерті військових кантоністів були захворювання з поносом, гарячка, цинга з виразками, сухотка, сухота».

Під час епідемії холери на Півдні Росії Київський госпіталь брав участь у роботі спеціально створеної урядової комісії, відомої за назвою «Епідемічної комісії для ліквідації холери-морбус». За розпорядженням Військового Міністра в комісії, очолюваній генерал-майором Івановим, для участі в

ліквідації холери в деяких губерніях (у Саратові), із госпіталю у вересні 1830 р. були спрямовані лікар-ординатор, штаб-лікар, колезький радник Волчанецький, аптекарський гезель Бурхард і два аптекарських учні (Справа №123 і 124, Київського Військового Губернатора, 1830 р., лист 1-3).

З 1835 по 1841 р.р. будується госпітальна фортеця і госпітальні укріплення.

У вересні 1847 р., коли страшна епідемія холери наближалася до Києва, разом з відкриттям тимчасових лікарень був утворений Учений комітет з професорів медичного факультету. До складу названого комітету ввійшли: Ф.С. Цицурин (терапевт), А.П. Вальтер (анатом) і Н.І. Козлов (патолог). Перед ними було поставлене завдання «лікування хворих і об'єктивного вивчення хвороби».

В 1847-1848 рр. у зв'язку з епідемією холери було розгорнуто 2500 ліжок. Хворі розташовувалися в декількох холерних відділеннях, розміщених не тільки в нових госпітальних корпусах, але й у круглій вежі, Редуті № 1, у Північній напіввежі і фортечних капонірах за межами госпіталю. Смертельні висліди серед цих хворих були в 749 випадках (8,3 % від загального числа тих, що лікувалися).

На підставі вивчення умов, що сприяли поширенню холери, клінічної симптоматики, хімічного дослідження крові й виділень пацієнтів у різноманітні періоди хвороби, розтину загиблих від холери, при загальному числі захворілих 1680, ординарними професорами Університету Св. Володимира Н.І. Козловим, Ф.С. Цицуриним і А.П. Вальтером був складений «Медичний звіт про холерну епідемію в Києві 1847 р.». У ньому вказувалося про можливий шлях поширення епідемії: «чим далі від міазматичного впливу річки, тим менше сприйнятливість до холери». Висловлено сумнів про можливість контактного поширення захворювання. «Найближчі причини, що сприяють холері, знаходилися, імовірно, у роді життя, дієтичному вмісті і заняттях бідного класу людей. Холера в людей худосочних, венеричних, коростявих, скорбутних, туберкульозних і золотушних трапляється частіше».

З огляду хвороб у київському військовому госпіталі в 1849-1850 рр. – переміжна гарячка належить до головних хвороб минулого року, їх число перевищує четверту частину річного прибутку усіх хворих. Багато хто з них врятовані одним хініном. Також для лікування застосовувалися електромагнетизм і підсмажена кухонна сіль. Друге місце серед захворювань займали тифозні гарячки.

На початку 1849 р. Військова Рада прийняла положення «Про заснування клінічних відділень для практичних занять вихованців Університету Св. Володимира при госпіталі». Положення це було «височайше» затверджено 23 лютого 1849 р. Професори медичного університету Св. Володимира, за призначенням Ради університету, читали в палатах Київського військового госпіталю біля ліжка хворих клінічні лекції з терапії, хірургії, анатомії патологічної і судової медицини. Згідно з цим положенням, професор зобов'язаний був вико-

нувати посаду ординатора госпіталю й одночасно був завідуючим госпітальним клінічним відділенням. «На повагу занять професорів по університету» професор звільнявся від чергувань у госпіталі, але для того, щоб ці чергування несли призначені ним гідні студенти, якими він повинен був постійно керувати. Про виділення палат для хворих, для занять і про оснащення їх був виданий наказ по госпіталю від 14 квітня 1849 р., що передбачав усе до дрібниць. У одному з пунктів цього наказу говориться: «Як ці відділення призначені для важко хворих, то в палатах оних повинні знаходитися по двох штекбекена і 4 уринника. У терапевтичну клініку призначити поперх того 8 склянок скляних ...»

В 1851 р. головний доктор Київського військового госпіталю (статський радник Чернобаєв) у відповідь на запит медичного департаменту Військового міністерства про роботу клінічних відділень подав рапорт, в якому висловлювався про «позитивну користь для хворих про заснування цих клінік». Проте, він заперечував проти виконання професорами клінік обов'язків ординаторів госпіталю, тому що, маючи багато обов'язків по університету і знаходячись від госпіталю на відстані 6 км, фактично виконувати ці обов'язки вони не можуть. У рапорті він пропонував заснувати посаду асистентів у клінічних відділеннях (із постійних ординаторів госпіталю). У зв'язку з цим рапортом 22 вересня 1851 р. були затверджені нові правила для клінічних відділень при Київському військовому госпіталі, згідно з якими засновувалася посада асистента, що виконував усі обов'язки ординатора. На регулярних медичних нарадах лікарів госпіталю обговорювалися питання боротьби з малярією, гостро заразними хворобами – грипом, дизентерією, тифами. У цілому ряді протоколів медичних нарад початку 20-го століття фігурувало питання про так званий «епідемічний гастроентерит», що сильно поширився у таборах на Сирці.

Під час Кримської війни в 1856 р. професори С.А. Алферьев і Ф.Ф. Мering були відряджені в місця розташування південної армії для надання допомоги тифозним хворим і для вивчення лютувавшої там як у російських, так і в союзних військах тифозної епідемії.

Необхідно відзначити, що військові лікарі м. Києва брали участь у боротьбі з холерою вже задовго до створення в Київському госпіталі інфекційного відділення. Так, у газеті «Киянин» за 1865 р., у зв'язку із загрозою холерної епідемії в Києві, наводилися надзвичайно цікаві дані профілактичного, лікувального й організаційного порядку, а також містилися зведення про участь військових лікарів у боротьбі з епідемією холери, що поширилась в Україні. У газеті «Киянин» від 5.10.1865 р. повідомлялося: «Є підстава думати, що холера з'явиться в Києві, тому що місто Бердичів уже заражене. Наука про холеру останній час зробила успіхи: доведено, що вона заноситься людьми за допомогою випорожнень хворих. З цих вивержень розвивається зараза, якої випари, будучи прийняті легкими, роблять холеру в інших осіб. Тільки з'явиться пронос, потрібно

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

лягти в ліжку, приймати м'яту і холерні краплі, класти теплі припарки на живіт». Робиться ряд організаційних висновків: варто очистити місто від бруду. Для цього «необхідно час і вплив освічених людей на народ, потрібна, так сказати, диктатура освіти і гігієни... Холера наказує помірність в усіх відношеннях: надмірність у вжитку спиртних напоїв, усякого роду гульби, урочисті обіди дуже шкідливі».

З метою негайного надання першої допомоги вдома, улаштовані при всіх Київських аптеках чергування лікарів і при них призначені «навмисні екіпажі». Всякий захворілий міг звернутися в аптеку у своїй частині міста, де йому черговим лікарем надавалася медична допомога. Для населення повідомлялося, що «холера сама по собі не заразлива; але заразливі, через деякий час, усі виділення хворого (сеча, блювота, випорожнення), пропонуємо засипати їх негашеним вапном в особливих ямах».

Хворі в госпіталі у той час були розміщені у великих просторих казематах з коридорною системою, пічним опаленням і недостатньою вентиляцією. У зимовий час помешкання опалювалися залізними печами або кахельними камінами. При цьому палати постійно наповнювалися димом. Відкривання кватирок для провітрювання від диму спричиняло протяги, внаслідок чого у пацієнтів хвороба часто ускладнювалася запаленням легень, ангіною й іншими недугами. Коридорна система розташування палат у госпіталі не давала можливості ізоляції інфекційних хворих, внаслідок чого часто виникали внутрішньогоспітальні інфекції висипного тифу й холери. Так, наприклад, під час епідемії холери 1847-1848 рр. з 1045 хворих на холеру 220 занедужало в госпіталі. Під час холерної епідемії в 1871 р. із 744 хворих на холеру було інфіковано в госпіталі 240 осіб.

У такому стані клініки в госпіталі залишалися до 20 лютого 1871 р., коли було затверджене нове «Положення про клінічні відділення». З його затвердженням різко змінюється ситуація в госпіталі. Відзначено, що при госпіталі знаходяться й функціонують за його рахунок клінічні відділення: терапевтичне, хірургічне, судово-медичне, шкірних хвороб, виводяться в окреме крило інфекційні хворі. «... Кожне відділення знаходиться в завідуванні одного з професорів університету». Про обрання професора завідуючим університет повідомляє військово-медичного інспектора округу й головне військово-медичне управління – до уваги. Професори-завідувачі були «понад комплектами ординаторами з одержанням грошового утримання від госпіталю нарівні з усіма лікарями військового відомства». В допомогу професорам призначалися асистенти з числа штатних ординаторів госпіталю на вибір ученої ради університету за згодою військово-медичного інспектора округу.

На завідувача клінікою покладалося «... викладати клінічне навчання про розпізнавання і лікування хвороб. Для хворих повинні виділятися дві-три палати, оснащені всіма приналежностями, необхідними для огляду, а для огляду по

спеціальних хворобах приділялися особливі палати. З навчальною метою студенти й лікарі залучалися до розтину трупів або були присутні при цьому. Для клінічних лекцій виділялися теж спеціальні палати». У цей період до госпіталю відряджались на удосконалення лікарі з інших госпіталів, лазаретів і військових частин, що значно сприяло підвищенню їх теоретичного рівня.

Із записів проф. Ф.Ф. Меринга – директора Терапевтичної клініки з 1865 р.: «Клінічні заняття в даний час ведуться в такий спосіб. Два рази в тиждень, у присутності студентів, провадиться прийом прихожих хворих, з яких цікаві для клінічного викладання утримуються в клініці. З 1867 р. по 1883 р. усього прихожих хворих було 5942 чол., або приблизно 396 чол. у рік. Крім щоденного огляду клінічних хворих у присутності студентів, три рази на тиждень читаються лекції біля ліжка хворого. В даний час директор госпітальної терапевтичної клініки прийняв на себе викладання хвороб нервової системи й інфекційних. Теоретична лекція читається один раз на тиждень. Клінічні хворі поручаються для спостереження студентам по черзі. Кожний студент протягом навчального року має таким чином по 2 хворих».

З 9.11.1866 р. завідувачем госпітальної терапевтичної клініки був обраний доцент медико-хірургічної академії В.Т. Покровський – учень і послідовник Боткіна. Він є засновником методики викладання «...дві години демонстративного викладання незрівняно корисніші чотирьох годин теоретичного». Він розробив програму викладання терапії, що збереглася, у принципі, і в даний час. Вона передбачає вивчення на 3-му курсі «клінічної методології», тобто мистецтва обстеження хворого, на 4-му – наукової клініки зразкової, на 5-му у великому госпіталі вивчати індивідуальну і статистичну сторону хвороби. В.Т. Покровський помер 14 січня 1877 р., заразившись у клініці біля ліжка хворого висипним тифом, вивченням якого він переважно займався в останні роки.

У той період лікарі госпіталю намагалися знайти обґрунтування причин виникнення масових захворювань і епідемій. Відомо, що в 1882 р. було організоване вивчення причин захворюваності черевним тифом у 131-му Тираспольському стрілецькому полку. При цьому встановлено, що основною причиною була скупченість військових чинів і антисанітарні умови: «...погане харчування, антисанітарний стан помешкань і скупчене розміщення нижніх військових чинів, їхні часті переохолодження й ін. – сприяли збільшенню кількості хворих». У своїй роботі лікар госпіталю Томашевський на основі детального вивчення цієї епідемії вказував, що «...порівняно з величезною масою спостережень і описів епідемій та ендемій черевного тифу – незначне число експериментальних досліджень і недостатній розвиток підсобних методів мікроскопічних досліджень мікроорганізмів, що були, на думку деяких авторів, причиною багатьох інфекційних захворювань». Поряд з цим було багато спостережень різноманітних авторів, які вважали основною причиною поширення інфек-

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ційних захворювань «тифозну отруту». Проте шляхи, за допомогою яких вона проникала в організм людини і викликала захворювання, не цілком були з'ясовані. Багато хто зі спостерігачів вважав і висував теорію поширення інфекційних захворювань як контагіозних, безпосередньо переданих від людини до людини, наприклад – висипний і черевний тифи; інші висловлювали думку про можливість передачі інфекції через продукти, посуд і деякі – через воду. Лікар Мочковський, працюючи в госпіталі, спробував розібратися в етіології деяких інфекцій і на доказ навів свої особисті спостереження з практики боротьби з епідемією черевного тифу в 131-му Тираспольському полку. У своїй роботі він докладно описував послідовність розвитку епідемії й шляхи для з'ясування справжньої причини епідемії і ліквідації її. Військові лікарі узагальнювали досвід роботи, накопичували цей досвід і передавали іншим. Такий був стиль роботи військових лікарів у Київському військовому госпіталі.

У 1882 р. у госпіталі було 7207 хворих, з яких 18,06 % були інфекційними. Серед інфекційних захворювань перше місце за кількістю пацієнтів належало, як і в минулі роки, «переміжним гарячкам» (епідемічної хвороби для м. Києва і його округу), зокрема 62,8 % від загального числа інфекційних хворих припадає на частку малярійних захворювань, друге місце займають тифи – 14,6 %, за ними дизентерія – 5,6 %. Смертність від інфекційних хвороб: загальна – 2,71 %; за окремими нозологічними формами: від тифу – 11,91 %, від дизентерії – 9,59 %, від віспи – 14,44 %.

Під час епідемії холери в м. Києві в 1881 р. госпіталь розгорнув літні бараки для холерних хворих, але тому що підготовлених приміщень було далеко недостатньо, часто хворих переводили в цивільні лікарні.

Так було до 1882 р., коли було побудовано літнє приміщення для заразних хворих. До цього періоду і слід відносити заснування інфекційного відділення.

Зі статті Б. Козловського «Епідемія дизентерії у військах у Києві в 1883 р.» – Зразковим доктором у київському госпіталі був застосований новий метод лікування дизентерії під час епідемії 1881 і 1882 рр., результати його повідомлені на засіданні Товариства Київських лікарів 19 грудня 1882 р. Цей метод полягав в очищенні кишечника за допомогою проносних (Ol. Ricini), для зменшення болючої перистальтики кишечника призначали амігдалин в емульсії з олією і зігрівальний компрес на весь живіт; також для зменшення частоти і болючості тенезмів, місцево використовували холод у вигляді крижаних супозиторіїв.

Д.К. Заболотний, покликаний на військову службу в 1895 р., після закінчення медичного факультету університету Св. Володимира, почав свою роботу на посаді молодшого лікаря 132-го Бендерського полку. Є дані, що в цей час він був спрямований у Київський військовий госпіталь і проходив службу в очному й інфекційному відділеннях. У цей час у госпіталі проводилися прості клінічні аналізи, що здійснювалися ліка-

рями-лікувальниками у відділеннях. У період 1896-1904 рр. Д.К. Заболотний написав роботи: «Новий метод бактеріологічної діагностики», «Серодіагностика при черевному тифі». В 1896 р. він створив у госпіталі бактеріологічну лабораторію. В 1893 р. два молодих співробітники кафедри Д.К. Заболотний і І.Г. Савченко провели на собі героїчний дослід. Вони собі прищепили ослаблену живу холерну вакцину, а через якийсь час – хвороботворну культуру. Утворені в них у крові специфічні протихолерні антитіла запобігали захворюванню. Так уперше була доведена ефективність пероральної імунізації проти холери. Завдяки Д.К. Заболотному виникли перші самостійні кафедри епідеміології: перша – у Петербурзі (1898), друга – в Одесі (1920).

В 1891, 1892 і 1910 рр. усі інфекційні хворі були переведені з фортечних будинків у спеціальні бараки, були розгорнуті холерні відділення, в яких лікувалися 139 пацієнтів, у тому числі 130 військових чинів – з них померло 30 осіб (23 %). Багато «заразних» хворих накопичувалося у госпіталі в 1919 р., їхня кількість доходила до 600. Розміщалися вони в Прозоровській вежі.

У 1908 р. госпітальним холерним баром завідував професор М.П. Нецадименко. Він вперше в Росії у 1906 р. у період епідемії черевного тифу серед солдатів виділив черевнотифозну паличку з води Дніпра. В 1914 р. М.П. Нецадименко брав участь у проведенні перших щеплень проти черевного тифу серед солдатів.

У першій половині XX століття госпіталь продовжував удосконалюватися і розвиватися як клінічний. Він усе більше набував рис закладу, що з'єднує практичну діяльність з науковою.

В інфекційному відділенні розроблялися нові методики лікування. Так, відряджений з Тульчинського військового госпіталю штаб-лікар Севиллов вивчав ефективність вологих укутувань тифозних хворих. Цей метод обговорювався на зборах лікарів і був схвалений. З пояснювальної Севиллова генерал-губернатору: «...На мою думку, тифозні гарячки, цинга в гострій формі належать до хвороб, сутність яких складається в розкладанні, що починається, гнитті органічної матерії (справедливість цього мого припущення здається достатньою), доводиться дуже смердючими випарами і випорожненнями цих хворих і причинами, що призводять до хвороби, такими, як недоброякісна їжа і пиття, випари багатьох людей в однім місці, зіпсуте сире повітря і т.ін.). Отже і всі засоби, що протидіють цьому розкладанню, зокрема: холод, наскрізний вітер, мінеральні кислоти, спиртні речовини і т.п. повинні ... мати гарний успіх у лікуванні їх, що і досвідом цілком підтверджується».

У XX столітті госпіталь був учасником таких подій: імперіалістичної війни, жовтневого перевороту, громадянської війни, війни з Польщею, Другої світової війни.

У період громадянської війни умови роботи були важкі, тому що крім наявності великої кількості хворих нерегулярно доставлялося паливо, у палатах було холодно.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

У роки Першої світової війни госпіталь залишався на старому місці й обслуговував, переважно, війська Південно-Західного фронту. На самому початку війни багато кадрових лікарів госпіталю вибули на укомплектування різноманітних формувань, на їх місце прийшли лікарі з цивільних лікувальних закладів. Госпіталь був розгорнутий на більше ніж 5000 ліжок. За спогадами А.П. Воїнственського, госпіталь з перших днів війни різко розширився і кількість хворих у ньому в окремі періоди досягала 20 000 осіб. Він займав цілий ряд додаткових приміщень поза госпіталем, де розміщалися хворі на бешиху, черевний і поворотний тифи. У Прозоровській вежі було розгорнуто висипнотифозне відділення.

У період лютневої революції й жовтневого перевороту, а також громадянської війни в госпіталі лікувалося до 2 000 осіб, а іноді кількість хворих значно перевищувала цю цифру.

У цей час госпіталь відіграв роль санітарного кордону, покликаною полегшити боротьбу з інфекційними захворюваннями. Крім вояків російської армії у госпіталі лікувалося й багато військовополонених, серед яких лютувала епідемія черевного, висипного і поворотного тифів.

В 1919 р. лише в одній Прозоровській вежі утримувалося 600 заразних хворих. За даними П.А. Фіалковського, в 1919-1920 рр. кількість розгорнутих інфекційних ліжок доходила до 7 600. Умови роботи були важкими, постачання медикаментами, перев'язувальним матеріалом, паливом відбувалося нерегулярно, у палатах було холодно, хворі ходили в старій білизні, зношених халатах. За спогадами співробітників, на усі відділення черевнотифозних хворих у цей період припадала 1 чергова медсестра, а у відділенні був 1 термометр.

В 1919 р. на посаду начальника інфекційного відділення Київського клінічного військового госпіталю призначається приват-доцент терапевтичної клініки медичного факультету Університету Св. Володимира Макс Мойсейович Губергріц, який його очолював протягом двох років. За цей період він зробив великий внесок у вивчення питань пропедевтики інфекційних хвороб. В 1920 р., за рекомендацією В.П. Образцова, вчена рада медичного факультету Київського університету обирає його завідувачем кафедри спеціальної патології і терапії внутрішніх хвороб, об'єднаної в 1928 р. з кафедрою діагностики в єдину пропедевтичну терапевтичну клініку. Одночасно з цим, у 1926 і 1927 рр., він керував і клінікою інфекційних хвороб Київського медичного інституту.

В 1920 р. госпіталь відновлювався від руїнацій після громадянської війни.

В 1921-1922 рр. інфекційне відділення розташовувалося поза територією госпіталю в Прозоровській вежі, а в 1923 р. воно було переведене на територію госпіталю. Начальниками відділення в цей період були проф. Бушуєв, Ребров, Кондратьєв.

В 1923 р. начальником відділення був призначений бригадир А.П. Воїнственський, який багато праці віддав в ім'я удосконалення бази, фахової підготовки лікарів, середнього і молодшого медперсоналу.

В 1937 р. при дієвій допомозі А.П. Воїнственського для інфекційних хворих був побудований сучасний будинок з боксовим плануванням (він функціонує й нині). При ньому були обладнані і працювали: лабораторія, рентгенівський і фізіотерапевтичний кабінети, перев'язувальна і мала операційна.

Відділення стало навчальною базою для курсантів Військово-медичної академії, Військово-медичного училища.

З початком Другої світової війни у період 1941-1945 рр. інфекційне відділення припинило існування і відновило роботу тільки в 1944 р. під керівництвом полковника А.П. Воїнственського.

В 1961 р. було організоване друге інфекційне відділення. У цей період обидва відділення очолювали Е.М. Воїнственська і В.К. Козьмін.

В 1965 р., відповідно до Директиви Генерального штабу ВР СРСР, на базі Київського окружного військового госпіталю був сформований 382-й військовий госпіталь для особливо небезпечних інфекцій, очолюваний М.М. Городецьким, що був передислокований авіацією в Каракалпакський осередок холери.

3 серпня 1970 р. у м. Києві був сформований 1634-й Інфекційний польовий пересувний госпіталь, очолюваний М.М. Городецьким, для надання допомоги населенню Астраханської області в ліквідації епідемії холери. 5 серпня 1970 р. госпіталь був передислокований авіацією в м. Астрахань, розгорнувся в селищі Оранжереї, Ікрянінського району і 6 серпня 1970 р. прийняв перших хворих. У зв'язку з тим, що епідемія холери в Астраханській області охопила багато районів, і труднощі евакуації хворих у госпіталь уперше були організовані у віддалених від госпіталю населених пунктах регідратаційні пункти і застосована евакуація хворих вертольотами. Незважаючи на ушпиталення великої кількості тяжко хворих на холеру, в госпіталі не було летальних випадків. 19 вересня 1970 р. госпіталь завершив свою роботу.

Ці госпіталі успішно виконали завдання Уряду, були вивчені клінічні особливості сучасної холери Ель-Тор і застосовані сучасні методи етіотропного і патогенетичного лікування хворих. У роботі госпіталів брали участь інфекціоністи Київського військового округу (А. Лукавий, М.А. Сейц, В.І. Сюлев, медсестри В. Кожедуб, В. Коломійченко, В. Мурогіна, лаборант А. Засонова). Досвід роботи «холерного» госпіталю в 1965 р. був узагальнений М.М. Городецьким у кандидатській дисертації і розроблений новий штат інфекційного госпіталю особливо небезпечних інфекцій на 200 ліжок.

В 1970 р. було організоване позаштатне відділення інтенсивної терапії для інфекційних хворих, що обумовило низьку смертність при різноманітних інфекційних захворюваннях (менінгококової інфекції, дифтерії). В 1981 р. це відділення стало штатним і було оснащено на найсучаснішому рівні.

В 1985-1986 рр. з ініціативи М.М. Городецького здійснена реконструкція будинку клініки (введені в дію прибудови до інфекційного корпусу на 6 боксів і 19 напівбоксів, устаткований крупнокадровий флюорограф, побудований «зимовий сад», мал. 1).

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ



Мал. 1. «Зимовий сад» госпіталю (вигляд всередині).

В 1986 р. М.М. Городецький організовував лікування інфекційних хворих у районі Чорнобильської АЕС.

Коли Україна стала незалежною державою, 408-й окружний військовий госпіталь з 1 листопада 1992 р. перейменований у Головний Військовий клінічний госпіталь МО України.

В 1993 р. організований інфекційний центр, а з 1996 р. сформована клініка інфекційних хвороб.

В 1994-1995 рр. М.М. Городецький був відряджений у Миколаївську область для надання допомоги в організації лікування хворих на холеру.

В інфекційних відділеннях працюють досвідчені й уважні лікарі, яким постійно доводиться вести боротьбу з невидимим і підступним ворогом.

Начальниками відділень були: А.П. Воїнственський (1923-1937 рр.), Авдєєв (1949-1952), В.К. Козьмін (1952-1954), К.Г. Тахчи (1955-1957), Е.М. Алукер-Воїнственська (1956-1959), К.Л. Терман (1959-1969), М.Ф. Топорков (1961-1966), А.І. Кляус (1966-1969), М.М. Городецький (1968-2004), В.С. Стельмах (1970-1982), А.А. Ярков (1982-1987), В.Д. Дегтярьов (1987-1993), С.А. Величко (1992-1996), В.А. Пруський (1992-2005), В.І. Лисько (1996-2004), В.Ю. Хиль (з 1996 р. й досі), начальником клініки з 2004 р. призначений кандидат медичних наук В.І. Трихліб.

Разом з ними працювали і працюють лікарі: Ж.І. Возіанова, Колесникова, Бородянська, Р.Н. Караваєва, А.А. Насєдкіна, А.С. Литовченко, Горбоконь, В.І. Бобрів, Л.А. Коломийчук, І.І. Цивіна, А.І. Коркач та ін.; медичні сестри: З.В. Фирсова, Юркова, П'ятницька, Матросова, Котовська, Е.М. Комаха й ін.

У відділеннях постійно удосконалюється матеріально-технічна база (мал. 2), на її основі впроваджуються нові ефективні методи в комплексному лікуванні, розширюються показання для їх застосування з метою профілактики критичних станів і тяжких ускладнень. Робота у відділеннях побудована на активному виявленні у хворих передумов, що потребують інтенсивної терапії. Це дозволяє домагатися



Мал. 2. Сучасний вигляд відділення.

сприятливих результатів при лікуванні інфекційних і вкрай тяжких хворих. За даними узагальнення результатів лікування опубліковано багато наукових праць, ведеться робота над дисертаційними темами, зроблені доповіді на різноманітних форумах – зборах головних інфекціоністів військових округів, груп військ і флотів, на конференціях і з'їздах інфекціоністів як в Україні, так і країнах СНД. З 1982 р. проводиться співробітництво і спільна робота з Київським НДІ епідеміології та інфекційних хвороб – стосовно профілактики вірусних гепатитів у закритих колективах; із «Біотехнологом» – щодо імунопрофілактики, лікування деяких вірусних захворювань; проводяться клінічні випробування різноманітних препаратів.

Велика робота ведеться з метою вивчення інфекційної захворюваності миротворчих контингентів (особливо малярії, гельмінтозів, протозойних інвазій). У цій роботі брали участь В.І. Трихліб, А.Н. Вишнягов, В.Ю. Хиль.

Колектив клініки інфекційних хвороб зустрічає 250-літній ювілей Київського військового госпіталю з гордістю за досягнуті успіхи в лікуванні та профілактиці інфекційних хвороб.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Скородумова Н.П., Бухтеева Е.Р., Иванова С.С., 2005  
УДК 61(09)(477.62)

**Н.П. Скородумова, Е.Р. Бухтеева, С.С. Иванова**

### **ДОНЕЦЬКОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТУ – 75 РОКІВ, КАФЕДРІ ДИТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ – ТІЛЬКИ 47**

Донецький державний медичний університет ім. М.Горького

*Знайте ж, що нічого немає  
вищого й сильнішого,  
і здоровішого, і кориснішого надалі  
для життя, як гарний спогад.*

*Ф. Достоевський*

29 листопада 2005 року Донецькому державному медичному університету ім. М. Горького виповнюється 75 років! І серед 80 кафедр університету є маленький, але одностайний колектив, який 47 років трудиться у складі унікального вищого навчального закладу Донбасу – Донецького медичного. Відчуваючи велику гордість і щастя бути причетними до цієї події, вважаємо своїм обов'язком розповісти про історію кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Кафедра дитячих інфекційних хвороб була організована в 1958 році. Першим завідувачем кафедри і фактично її організатором була Ольга Іванівна Розе. З 1954 р. вона ж викладала курс дитячих інфекцій у складі кафедри дорослих інфекційних хвороб, організованої в 1935 р. професором І.Д. Іоніним. Закінчивши аспірантуру під керівництвом проф. М.Б. Голомба, О.І. Розе стала грамотним педіатром. О.І. Розе та її чоловік – професор М.Б. Голомб – вільно володіли англійською, німецькою і французькою мовами, в їх будинку була велика бібліотека медичної літератури, якою могли користуватися лікарі і співробітники кафедри. Нею було введено правило відвідування співробітниками кафедри дитячих інфекцій лекцій із суміжних дисциплін: з педіатрії, фармакології. Сама О.І. Розе читала лекції натхненно і з деякою артистичністю, використовуючи художні уяви. Розповідаючи про поширеність дифтерії в часи, що передували щепленням, вона підкреслювала: «Хвилі дифтерії, як хвилі океану, обрушувалися на величезні території, населені беззахисними дітьми».

О.І. Розе була прекрасним маніпулятором і з її «легкої руки» усі співробітники кафедри й лікарні навчилися техніці субокципітальних і спинномоз-

кових пункцій з наступним, уперше, ендолюмбальним введенням антибіотиків.

Уперше співробітники кафедри і практичні лікарі почали дослідницьку роботу в галузі найактуальніших проблем. Вже в 60-ті роки велися наукові розробки з особливостей імунних реакцій у різних вікових групах дітей. У клініці царювала спокійна, робоча обстановка, відчувались поважні й добрі стосунки керівника і всього колективу.

На жаль, спільна робота з О.І. Розе була недовгою. У зв'язку з тяжкою хворобою вона в 1958 р. покинула кафедру.

З 1958 р. завідувачем кафедри став молодий асистент – 29-річний Борис Якович Резник. У майбутньому – це учений зі світовим ім'ям, член-кореспондент Національної Академії наук України, академік-фундатор Академії медичних наук України, доктор мед. наук, професор Одеського державного медичного університету, протягом ряду років депутат Верховної Ради України. «Лікар від Бога..., вчений зі світовим ім'ям..., блискучий оратор... і просто чарівна людина» – так говориться про нього в книзі «Бачити треба серцем» видавництва Одеса, 1999 р. Чарівний, гарний, талановитий, надзвичайно працьовитий, щирий інтелігент Б.Я. Резник своїм життєлюбством і оптимізмом заражав усіх співробітників кафедри. На кафедрі був чітко організований навчальний процес – весь навчальний час, крім семінарських занять, студенти разом з викладачем повинні були перебувати біля ліжка хворого. Клінічні обходи й конференції Б.Я. Резника були для співробітників одночасно і святом, й іспитом. Співробітники ніяковіли перед необхідністю привселюдних висловлювань. Але доброзичливе слово Б.Я. Резника («Дякую Вам, дуже цікаве повідомлення», «Дякую Вам, треба подумати, мабуть, Ви праві») надихали молодих і змушували до наступного разу готуватися ще старанніше й ґрунтовніше. «Ми і зараз, коли вже сім років немає в живих нашого вчителя, з вдячністю згадуємо ті щасливі роки, коли

цікаво й плідно нам працювалося, як ми намагалися в міру сил допомагати Борисові Яковичу в усьому і які були горді, коли робота виходила!», – згадує колишній доцент кафедри С.С. Іванова.

За сім років завідування кафедрою під керівництвом Б.Я. Рєзника 7 асистентів кафедри захистили кандидатські дисертації: Р.М. Брюм, Е.П. Манолова, С.С. Іванова, А.А. Шульга, С.Ф. Спалек, Н.С. Стародуб, С.А. Пашехонов, а сам Борис Якович захистив докторську дисертацію. Це був найбільш плідний період у житті колективу – крім захисту дисертацій було видано монографію Б.Я. Рєзника разом з асистентом С.Ф. Спалек «Менінгіти в дітей», створена клінічна лабораторія.

Науковим напрямком кафедри було поглиблене вивчення клініки, патогенезу, лікування основних дитячих інфекцій, а також питань імунізації й основ імунізації в дітей. Роботи з імунізації зробили суттєвий внесок у створення науково-обґрунтованих показань і протипоказань до профілактичних щеплень у дитячому віці. За ними були прийняті відповідні рішення Міністерства охорони здоров'я СРСР, що значною мірою сприяло зниженню захворюваності багатьма дитячими інфекціями (поліомієліт, дифтерія, кашлюк та ін.).

З 1965 по 1999 рр. кафедрою завідував професор Ігор Олександрович Верещагін – послідовник Ленінградської наукової школи, учень дійсного члена АМН СРСР, професора А.Ф. Тура. Науковим напрямком кафедри в ці роки було вивчення впливу антибіотикотерапії на різноманітні патогенетичні механізми дитячих інфекцій, удосконалення патогенетичної терапії менінгококової інфекції, дисбактеріозу в дітей. Професор І.А. Верещагін нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я», почесною Грамотою Президії Верховної Ради УРСР. За 34 роки завідування кафедрою під керівництвом професора І.А. Верещагіна захищено 8 кандидатських (Е.Р. Бухтеєва, Н.Т. Колягіна, І.А. Андреева, Н.П. Кучеренко, Л.А. Жаботина, Е.В. Голосний, Т.І. Коваленко, А.Г. Кленова) і 3 докторські дисертації (Е.П. Манолова, А.І. Бобровицька, Н.П. Кучеренко). У ці роки співробітники кафедри надавали велику допомогу практичній охороні здоров'я не тільки в Донбасі (Н.П. Скородумова на посаді головного дитячого інфекціоніста Донецької області), але й у Таджикистані (А.І. Бобровицька, Н.Т. Колягіна), Індії (І.А. Андреева).

З 1999 р. й досі кафедру очолює доцент Наталя Павлівна Скородумова, що почала свою клінічну підготовку в аспірантурі на кафедрі патологічної

анатомії під керівництвом відомого за кордоном й у СРСР ученого, професора Катерини Олександрівни Дикштейн. Ця легендарна жінка під час Другої світової війни очолювала полковий госпіталь. Хіба можна було припустити тоді, що тема доповіді при іспиті в аспірантуру Н.П. Скородумової «Клініко-морфологічні особливості цитомегаловірусної інфекції в дітей» стане такою актуальною через 34 роки. Основною науковою тематикою нині є вивчення ураження нервової системи при вірусних інфекціях у дітей (TORCH-інфекція в тому числі), а також синдрому раптової смерті новонароджених. Н.П. Скородумова нагороджена Почесною грамотою МОЗ України за багаторічну роботу і значний внесок у розвиток медичної науки й освіти. Нею опубліковано біля 300 наукових праць, вона є співавтором 3 монографій, одного винаходу.

З моменту організації кафедри і досі дотримується основний принцип, що полягає в тому, що робітники кафедри і базових відділень є єдиним колективом. Особливо коли мова йде про завідувачів відділень: С.Я. Животовська, Е.С. Покрасс, В.І. Мезер, Л.І. Мухіна, Л.Т. Куракіна, Г.І. Григоренко, Л.А. Лепіхова. Кожна з названих жінок – це особистості, що володіли високим професіоналізмом, великим досвідом роботи в складних епідемічних умовах військового й повоєнного часу. Їх відрізняло колосальне почуття обов'язку, вольовий характер, освіченість, професіоналізм, інтелігентність і жіноча чарівність.

Співробітники кафедри в кількості 7 осіб виконують великий обсяг різнопланової роботи. На кафедрі навчаються студенти 5-го і 6-го курсів чотирьох факультетів, клінічні ординатори, інтерни та лікарі Донецької області. Проводячи навчання курсантів (ПАЦ), співробітники кафедри керуються принципом поєднання високої вимогливості з максимальною доброзичливістю. Для студентів створені комп'ютерні навчальні програми, комплект фотографій з різноманітних видів висипань, фонотека різновидів кашлю, навчальні фільми. Капітальний ремонт у клініці, що завершився, дозволяє проводити заняття в трьох інфекційних відділеннях, куди госпіталізуються хворі з різноманітною інфекційною патологією з усієї Донецької області, і в реанімаційному відділенні, оснащеному новою апаратурою для надання невідкладної допомоги дітям.

Кафедра курує обласний спеціалізований будинок дитини для дітей, хворих на СНІД. Н.П. Скородумова нагороджена дипломом національного комітету «Експоцентру України» за участь у доб-

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ



Колектив кафедри дитячих інфекційних хвороб  
Донецького медичного університету.

родійній акції «Скажімо дітям «ТАК» і внесок у боротьбу зі СНІДом. Нам вдалося домогтися головного – діти в спеціалізованому будинку дитини не помирають.

Співробітники кафедри виступають по телебаченню в різноманітних медичних програмах, здійснюють 50 % викликів по лінії санітарної авіації, курують усі райони Донецької області, рецензують

більшість історій хвороб дітей, які померли в області від різноманітних інфекційних захворювань, надають повсякденну консультативну допомогу.

Колектив кафедри та їх діти постійно покращують демографічні показники в Україні. За останні 5 років у наших сім'ях в середньому народжується по шестеро дітей і ми не збираємося зупинятися на досягнутому.

За 47 років функціонування кафедри штат співробітників нараховував 21 особу (7 працюють нині). Ними опубліковано понад 1000 наукових праць і в тому числі 12 монографій.

2005 рік – рік великих соціальних, політичних, економічних змін, рік надій і віри в краще майбутнє. І якщо одночасно співробітники кафедри перебували в тарифній, декретній і творчій відпустках – то в такого колективу є гідне теперішнє і не менш прекрасне майбутнє!

Насамкінець хочеться низько вклонитися усім співробітникам кафедри дитячих інфекційних хвороб і лікарям клініки за те, що «Серце своє ніколи не щадили, ні в пісні, ні в горі, ні в дружбі, ні в пристрасті» (Ольга Берггольц); за те, що усе встигають, завжди безвідмовні, надійні й добрі!

Нехай Бог береже наші сім'ї, наш колектив, нашу рідну *Alma mater*, наш Донецький державний медичний університет ім. М. Горького!

© Колектив авторів, 2005  
УДК 61(092)

## ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ВОЛОДИМИРА ІВАНОВИЧА САВЧАКА

1 червня 2005 р. після тривалої та тяжкої недуги перестало битися серце відомого вченого-дерматолога, завідувача курсу дерматовенерології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського професора Володимира Івановича Савчака.

В.І. Савчак народився 1 листопада 1938 р. у Польщі. У повоєнний час в результаті горезвісної операції «Вісла» сім'ю Савчаків примусово переселили на терен теперішньої України. У 1962 р. Володимир Іванович закінчив Станіславський (нині – Івано-Франківський) медичний інститут і був направлений на роботу в Черкаську область, де очолив сільську дільничну лікарню. Згодом В.І. Савчак працював педіатром і дерматовенерологом у Скалатській районній лікарні Тернопільської області. У 1966 р. вступив до аспірантури на кафедру дерматовенерології Тернопільського медичного інституту, де працював під керівництвом професора Т.Т. Глухенького. У 1970 р. Володимир Іванович блиску-



че захистив кандидатську дисертацію «Обмін мікроелементу міді та вітаміну С у хворих на хронічну екзему».

У стінах Тернопільського медичного університету В.І. Савчак пройшов шлях від аспіранта до професора – завідувача курсу дерматовенерології.

Напрямки наукових інтересів Володимира Івановича були широкі й різнобічні. Він був глибоким знавцем рідкісних дерматозів, ви-

вчав проблеми вірусних хвороб шкіри, був блискучим клініцистом і педагогом.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

В.І. Савчак був автором понад 160 друкованих робіт, частина з яких опублікована в часописі «Інфекційні хвороби». На його публікації можна було часто натрапити в масових медичних і суспільно-політичних газетах.

Володимир Іванович завжди залишався щирим патріотом України, досконало знав і любив її історію, культуру та традиції.

Попри високий авторитет серед пацієнтів і колег, професор Савчак В.І. завжди характеризувався надзвичайною скромністю, порядністю. Його педагогічна майстерність знайшла відображення у таких чудових підручниках, як «Практична дерматологія» (навчальний посібник, 1998), «Хвороби

би шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом» (2001), «Медсестринство у дерматології» (2003), за якими ще довго навчатимуться студенти усіх вищих медичних навчальних закладів України, а практикуючі лікарі удосконалюватимуть свою майстерність.

*Правління обласного осередку Української асоціації дерматовенерологів і косметологів, співробітники обласного шкірно-венерологічного диспансеру та курсу дерматовенерології Тернопільського медуніверситету.*

© Яворський І.Г., 2005  
УДК 61(092)

**І.Г. Яворський**

## ЗЕМНІСЛІДИЛІКАРЯЗАГУБИЛИСЬЩЕ50ЛІТТОМУ...

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Випускники Львівського медичного інституту 1951 р. згадують, що в них перше вступне практичне заняття з інфекційних хвороб на початку весняного семестру, в лютому 1950 р., провів доцент Степан Степанович Кметик. Провів лише одне заняття, а далі - невідомо куди назавжди зник. Колишні працівники клініки, люди старшого покоління згадували його як чудового лікаря, сердечну, чуйну, ввічливу і скромну людину, розповідали, що їм повідомили очевидці «під великим секретом» про те, що бачили лікаря Кметика на допитах у застінках МВС.

В особовій справі, що зберігається в архіві Львівського національного медичного університету, немає ніяких відміток про звільнення його з роботи, переведення на іншу посаду тощо. Із розсекречених матеріалів колишніх радянських спецслужб відомо, що С. Кметик, який мешкав на території інфекційної клініки у Львові (вул. Пекарська, 54, помешк. 13), 21 лютого 1950 р. був затриманий, а 22 лютого 1950 р. – арештований. Засуджений особливою нарадою (в Москві). У вироді зазначено: «За підсобицтво антирадянським бандам українських націоналістів і за антирадянську агітацію ув'язнити у виправно-трудоий табір строком на 10 (десять) років, рахуючи з 21 лютого 1950 р.».

Доцент Кметик Степан Степанович народився 8 січня 1891 р. в с. Гаї Вижні на Дрогобищині в сім'ї народного вчителя. Після закінчення 1901 р. у рідному селі народної школи поступив до Дрогобицької гімназії. У зв'язку з переїздом батьків до м. Стрия перевівся до Стрийської класичної гімназії, яку закінчив у 1910 р. В цьому ж році записався на медичний



Доц. С.С. Кметик  
(середина 1940-их рр.).

факультет Львівського університету. Навчання було перервано у зв'язку з початком Першої світової війни. Він добровільно вступив на службу до військового шпиталю фельдшером, де працював до 1918 р.

З 1918 до 1923 р. проживав у Стрию і заробляв на проживання приватним викладанням латинської, грецької, німецької мов і математики. З 1923 р. продовжував навчання на медичному факультеті Львівського університету, який закінчив 21 грудня 1929 р. з дипломом «доктора всіх лікарських наук» і правом виконання лікарської практики, хірургічної, офтальмологічної та акушерської. З 1 вересня 1930 р. працював в інфекційній клініці у Львові під керівництвом проф. Вітольда Владиславовича Ліпінського лікарем і асистентом. З організацією кафедри інфекційних хвороб у 1939 р. (за часів Польщі це був курс при кафедрі шпитальної терапії) у вже окремому медичному інституті продовжував працювати асистентом. За німецької окупації був у Львові, займав посаду лікаря-асистента інфекційної клініки медичних фахових курсів. Після приходу до Львова Радянської влади з 1 серпня 1944 р. – знову асистент кафедри інфекційних хвороб. З листопада 1944 р. читав лекції з клініки

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

інфекційних хвороб, а з 15 вересня 1945 р. виконував обов'язки доцента. Завідувач кафедри і ректорат інституту дали йому досить позитивну характеристику як досвідченому спеціалістові, що прекрасно орієнтується у діагностиці інфекційних хвороб, сумлінному лікареві, взірцевому педагогові, науковому працівникові, який при потребі заступає завідувача у керівництві кафедрою. С. Кметик проводив широку консультативну роботу у місті та області. Він читав лекції для лікарів курсів підвищення кваліфікації. Ректорат підтверджував, що доктор С. Кметик цілком відповідає посаді доцента (4 грудня 1946 р.). Його було рекомендовано на присвоєння почесного звання «Заслужений лікар УРСР». Після виїзду з України проф. В. Ліпінського завідував кафедрою інфекційних хвороб.

Наукові праці присвячені клініці та лікуванню інфекційних хвороб, у тому числі бешихи та септичних станів (1936-1939 рр.). У 1950 р. планував закінчити багаторічну працю, де аналізувався і підсумовувався досвід вивчення клінічного перебігу та лікування пневмоній, що ускладнюють черевний тиф.

Але 18 лютого 1950 р. все було припинено. С. Кметик стверджував, що саме в цей день він був затриманий. Його арештували, і він опинився в Карлагу, звідки вже не повернувся. Його звинувачували у прикриванні зв'язкової Центрального Проводу ОУН Гусяк Дарії Юріївни (псевдо Нюся Чорна), проведенні антирадянської агітації, зберіганні націоналістичної літератури, забезпеченні націоналістичного підпілля медикаментами. Хоч явних доказів слідчі спецорганів не мали. Ланцюг допиту такий. У С. Кметика на квартирі як родичка мешкала студентка 2-го курсу фармацевтичного факультету Львівського медінституту Лопатинська Лідія Романівна, дочка священика. У її батьків домопрацівницею була мати Дарії Гусяк. Сама Дарія іноді навідувалась до Лідії Лопатинської, щоб передати від її батьків продукти харчування. Всі ці особи слідчими органами були пов'язані в один ланцюг і зазнали переслідувань, репресій і різного ступеня покарань.

При обшуку в помешканні С. Кметика була знайдена заборонена владою література. Не виключалося, що ця квартира, яка, до речі, знаходилася недалеко від окраїни міста, на території закритого лікувального закладу, використовувалась як конспіративна для контактів зв'язкових націоналістичного підпілля.

Після рішення судових органів С.С. Кметика відправили відбувати покарання в особливий табір МВС СРСР (у Кара-

гандинську область). З січня 1951 р. в таборі один рік працював лікарем. А далі – інвалідність, непрацездатність, нестерпні умови проживання. 12 липня 1954 р. він був достроково звільнений від подальшого покарання. Його передано у відання Управління МВС Карагандинської області без права виїзду. Неодноразові прохання вже тяжко хворого С. Кметика у різні інстанції, в тому числі до Голови Ради Міністрів СРСР, про дозвіл на повернення до Львова до дальшої родини (бо з близьких нікого не мав) на лікування і догляд, були безрезультатними. Останній слід у справі ще живого доц. С. Кметика – це лист-прохання (органами трактований як скарга), писаний його рукою до Голови Ради Міністрів СРСР 7 лютого 1955 р. (нещодавно минуло 50 років) із 19-ї палати 2-го відділення обласної травматологічної лікарні м. Караганди (тоді бульвар Миру, 10). В листі він просив дати дозвіл на виїзд до України, на лікування до Львова з приводу тяжкого стану: «гіпертонічна хвороба (артеріальний тиск 250/140), універсальний атеросклероз, декомпенсований міокардит, емфізема легень, стареча дряхлість». Хворий скаржився, що без допомоги інших людей не може вийти, падає на підлогу, що його носять, як дитину. Просить його скерувати до Львова у супроводі проводиря, бо сам ні сісти на поїзд, ні зійти з нього не може.

Далі сліди губляться... Начебто зі свідчень допитаних у справі свідків С.С. Кметик помер саме в цій лікарні. Але дивно, що навіть на вимогу слідчого відділу КДБ УРСР в листопаді-грудні 1968 р., а також станом на січень 1969 р., в якій сказано, що «С.С. Кметика необхідно конче допитати як свідка», – з Караганди прийшла негативна відповідь. Ні серед приписаних і виписаних у Карагандинській області, ні серед спецпоселенців С.С. Кметик, 1891 року народження, не числиться. Тільки в облікових документах 1-го слідчого відділення УВС відмічено, що «С.С. Кметик був засуджений 4 жовтня 1950 р. за ст. 54-1а, 54-11, 54-10 на десять років і 29 липня 1954 року звільнений за указом від 12 липня 1954 р., куди вибув не відомо» (повідомлення за 11 грудня 1968 р.).

У лікарні, де лікувався, на нього історія хвороби не була заведена. У книгах реєстрації покійників у моргах і закладах судмедекспертизи про його останки нічого не зазначено.

Від Голови Ради Міністрів відповіді не було... Зник, начебто з так зрозумілих причин, але при до кінця не відомих і по-людськи дивних обставинах.

В.П. Малий, Т.І. Лядова

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ: «ПРОБЛЕМИ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТІВ»

31 березня – 1 квітня 2005 року в м. Харкові (в актовому залі Національного університету ім. В.Н. Каразіна) відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів». Організаторами конференції були Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківський Національний університет ім. В.Н. Каразіна, Інститут терапії АМН України ім. Л.Т. Малої, Національний фармацевтичний університет України. У конференції брали участь більш ніж 450 фахівців різних спеціальностей (терапевти, інфекціоністи, гастроентерологи, педіатри, акушери-гінекологи, спеціалісти служби крові та профілактичної медицини й ін.), що представили різні регіони України і країни СНД. Зі словами вітання виступили керівники вказаних медичних установ, які відзначили актуальність проблем діагностики, терапії та профілактики гепатитів. Були проведені пленарні й секційні засідання.

На пленарному засіданні (31.03) підвищений інтерес представили наступні доповіді.

Проф. О.Я. Бабак (Інститут терапії АМН України ім. Л.Т. Малої, Харків) виступив з доповіддю: «Алкогольна хвороба печінки в асоціації з вірусною інфекцією. Сучасний стан проблеми», в якій відзначив важливість вивчення алкогольної хвороби печінки, асоційованої з ВГ. Медична й соціальна значущість даної патології визначається не тільки її широким розповсюдженням серед осіб молодого і середнього віку, але й тими надзвичайно несприятливими наслідками, до яких може призвести це захворювання. Доповідачем були детально висвітлені сучасні підходи до лікування хворих з такою патологією.

Акад. АМНУ, проф. Ж.І. Возіанова (Київський національний медичний університет ім. О.О. Богомольця) виступила з доповіддю: «Медикаментозне ураження печінки», в якій відзначила значення поліпрагмазії як при лікуванні ВГ, так і захворювань різної етіології. Доповідач підкреслила, що неадекватне, нераціональне використання лікарських препаратів може сприяти появі ускладнень запального процесу і формуванню хронічних форм. На сучасному етапі в медичній літературі трапляються діаметрально протилежні рекомендації – від повного заперечення доцільності лікування до достатньо активної і навіть напруженої терапії. Відзначено той величезний каскад порушень, який викликається нераціональним призначенням медикаментозних засобів: від токсичного ушкод-

ження печінки до алергічних реакцій, порушень з боку травного каналу, серцево-судинної, нервової систем, органів дихання й ін. Автор акцентувала увагу на тому, що лікування хворих терапевтичного профілю є складним, відповідальним завданням, при вирішенні якого лікарю потрібно обов'язково враховувати всі індивідуальні особливості пацієнта.

Проф. Г.Д. Фадеєнко (Інститут терапії АМН України ім. Л.Т. Малої, Харків) представила доповідь: «Хронічні ВГ: хто і як повинен лікувати?», в якій відзначила, що лікування хронічних ВГ є серйозною проблемою, яка вимагає комплексного підходу з боку лікарів різних спеціальностей – від інфекціоністів до фахівців широкого профілю, до яких належать і лікарі загальної практики (сімейні лікарі). Головною вимогою до спеціалістів, що займаються лікуванням даної патології, є високий професійний рівень, можливості інструментальної та лабораторної діагностики для контролю якості лікування. А саме лікування повинно проводитися з використанням розроблених стандартів.

К.м.н. В.П. Чуланов (Центр молекулярної діагностики, ЦНДІЕ МОЗ РФ, Москва) виступив з доповіддю про клінічне значення генетичної варіабельності вірусів гепатитів з ентеральним і парентеральним механізмом зараження. Відзначено, що останнім часом, завдяки широкому використанню нових методів рекомбінантних технологій у вірусології, імунології, молекулярній біології, генній інженерії значно розширилися можливості етіологічної розшифровки захворювань печінки, що дозволило оцінити істинну поширеність й актуальність ВГ. Сучасні методи діагностики ВГ засновані на застосуванні ПЛР, що полягає в багаторазовій ампліфікації генетичного матеріалу в досліджуваному зразку за допомогою термостабільної ДНК- або РНК-полімерази. Завдяки цьому тесту добре реєструються фрагменти генома вірусу, що дозволяє достатньо точно виявляти наявність або відсутність його реплікації. Генотипування дає детальнішу характеристику ампліфікованих ділянок генома вірусу, вирізняється високою чутливістю і дозволяє досліджувати зразки, які не містять живих збудників, а тільки фрагменти їх генетичного матеріалу. Також представлено сучасні дані про поширеність генотипів вірусів гепатитів А, В, С і D. їх вплив на перебіг, результати захворювання, а також на ефективність противірусної терапії.

Проф. В.П. Малий (Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківський Національний університет ім. В.Н. Каразіна) виступив з доповіддю: «Гено- й експрес-діагно-

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

стика гепатиту В. Роль цитокінів у прогнозуванні результатів захворювання і підходи до терапії». Доповідач відзначив, що перебіг інфекційного процесу при гепатиті В залежить від імунної відповіді хворого. Були представлені дані про генотипування HBV, встановлені генотипи й генотипові варіанти. Аналіз динаміки основних регуляторних цитокінів у хворих на гострий ГВ дозволив виявити три типи імунного реагування: нормореактивний, дисоціативний і гіпореактивний. Аналіз результатів диспансерного спостереження виявив, що хронізація процесу спостерігалася у 3,1 % від загальної кількості обстежених, з них у хворих з дисоціативним і гіпореактивним типами – у 15,4 %. Доповідач підкреслив, що генотипування HBV і спостереження за динамікою основних регуляторних цитокінів з метою виявлення типів імунного реагування у хворих на ГВ дозволяє контролювати спрямованість імунної відповіді, стежити за динамікою інфекційного процесу, виявити розвиток вторинної імунної недостатності й вчасно провести її медикаментозну корекцію з метою зниження ризику хронізації інфекції.

Член-кореспондент АМНУ Ю.О. Філіпов зі співавторів (НДІ гастроентерології АМНУ, Дніпропетровськ) представили доповідь «Стеатоз печінки і стеатогепатит (сучасний стан проблеми)», в якій відзначили, що зміни в печінці, які аналогічні алкогольному гепатиту і мають місце в осіб, що не зловживають алкоголем, вимагають глибокого вивчення патогенезу порушень ліпідного й вуглеводного обміну в осіб з ожирінням, прийомом великої кількості медикаментів, мальабсорбцією та ін. Було відзначено, що підходи до лікування такої патології печінки до теперішнього часу остаточно не розроблені та вимагають подальшого вивчення.

Проф. Л.В. Мороз (Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова) у доповіді «Нове в діагностиці і терапії хронічних ВГ» представила сучасні дані про природний перебіг хронічного ВГ, особливості діагностики і комплекс досліджень й лабораторних тестів, рекомендованих до проведення перед початком терапії, про перспективні напрямки й підходи до терапії хворих на хронічні ВГ різної етіології залежно від генотипів вірусу, клініко-біохімічних і лабораторних показників, стадії захворювання, даних пункційної біопсії печінки.

Проф. А.М. Василенко зі співавторів (Дніпропетровська державна медична академія) свою доповідь присвятили корекції імунологічних і мікроциркуляторних порушень при хронічному гепатиті В. Представлено дані про ефективність застосування препарату вобензим при лікуванні хворих на хронічний ГВ. Відзначено, що системна ензимотерапія в комплексному лікуванні хворих на цю патологію ефективно ліквідує імунотропний синдром, значно покращує мікрогемодинаміку, що значно підвищує ефективність лікування і дозволяє використовувати ензимотерапію в комплексному лікуванні хворих на хронічний ГВ.

Доц. І.І. Шаргород і проф. Т.Д. Звягінцева (ХМАПО) представили доповідь: «Метаболічні захворювання печінки», де були висвітлені причини, що призводять до розвитку метаболічних захворювань печінки неалкогольного генезу, патогенез і клінічні

прояви стеатозу печінки, а також способи корекції метаболічних порушень печінки як системних проявів дисбіозу кишечника.

На секційному засіданні, присвяченому терапії гепатитів і новим лікарським засобам, проф. М.Г. Романцов (Санкт-Петербурзька медична академія ім. І.І. Мечникова) представив доповідь: «Комбінована протівірусна терапія хронічного гепатиту С». Доповідач поділився досвідом лікування даної інфекції і навіть результати застосування реалдирону в поєднанні з веро-рибавірином, циклофероном у комплексній терапії хронічного ГС. У висновках автор констатував, що під впливом цих препаратів у хворих відзначалася позитивна динаміка клініко-лабораторних показників тіолдисульфідної рівноваги. Схема комбінованої терапії вказаними препаратами виявилася найефективнішою.

Доц. М.Ч. Корчинський (Київський національний медичний університет ім. О.О. Богомольця) виступив з доповіддю: «Деякі проблеми етіотропного лікування хворих на хронічний гепатит В». Були представлені дані про ефективність застосування протівірусних препаратів (ламівудину, аміксіну, інтерферонів) у хворих на хронічний ГВ. Доповідач відзначив, що найближчі перспективи в лікуванні хронічного ГВ пов'язані з вивченням ефективності інших аналогів нуклеозидів та їх комбінацій, а також з використанням комбінацій пегільованого інтерферону і тимозину- $\alpha$  або його аналогів.

Проф. В.Н. Хворостинка зі співавторів (ХНМУ) у своїй доповіді навів дані про ураження печінки при цукровому діабеті, охарактеризував патогенетичні механізми формування жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет II типу і методи терапевтичної корекції. Доповідач резюмував, що терапевтичний комплекс еспа-ліпон, цинктерал, магне-В<sub>6</sub> має гіполіпідемічну, антиоксидантну дію, підвищує білковосинтетичну функцію печінки, покращує показники гормонального балансу і коригує дисмікроелементоз.

Проф. В.Ф. Корсун зі співавторів (Російський медичний університет, м. Москва) у доповіді: «Фітотерапія при хронічних захворюваннях печінки» детально представив ефективність застосування поліфітохолу в лікуванні хронічних захворювань печінки. Основні механізми дії цього препарату пов'язані з поліпшенням функціональних показників печінки, стимуляцією секреції жовчі й поліпшенням її відтоку, зменшенням літогенних властивостей жовчі, поліпшенням скоротливості здатності жовчного міхура і стимуляцією зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Цей препарат має переваги порівняно з фламіном і танафлоном.

Д.м.н. І.А. Зайцев (Донецький МУ ім. М. Горького) у виступі: «Лікування гепатиту С у ВІЛ-інфікованих» навів сучасні дані про стан проблеми ВІЛ-інфекції, асоційованої з парентеральними ВГ. Відзначено, зокрема, що у хворих із безсимптомною стадією ВІЛ-інфекції підходить до лікування ГС аналогічні схемам, що використовуються для лікування ГС-моноінфекції. Були представлені схеми комбінованої терапії інтерфероном й антиретровірусними препаратами у хворих на ГС на фоні ВІЛ-інфекції.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Проф. Б.А. Герасун із співавт. (Львівський НМУ ім. Д. Галицького) у доповіді: «Актуальні аспекти імунопатогенезу гепатиту В у вагітних» представив дані багаторічних досліджень імунопатогенезу ГВ у такої категорії пацієнтів, що пов'язані з процесами гестації. Проведеними дослідженнями було встановлено, що найхарактернішими показниками імуносупресії при вагітності є лімфоцити, які були виділені з крові вагітних у період активної реплікації вірусу ГВ. Доповідач підкреслив, що інтенсивність реплікації вірусу ГВ у вагітних на 30-60 % нижча, ніж у невагітних. Таким чином, існує зв'язок між інфекційним процесом і рівнем імуносупресивної активності крові вагітних.

Д.м.н. О.О. Кузнецов із співавт. (м. Москва, Росія) навів сучасні дані про підходи до терапії хворих на гепатит С. У доповіді акцентувалася увага на механізмах дії препаратів інтерферону, рибавіріну та їх комбінації, також приводилися різні апробовані схеми і терміни лікування хворих з даною патологією. Обговорювалися питання терапії хворих, які не відповіли на монотерапію препаратами ІФН, лікування хворих із рецидивами після монотерапії ІФН, а також лікування хворих на гострий ГС і особливості лікування пацієнтів з цирозом печінки.

Про клініко-фармацевтичні підходи до вибору раціональної гепатопротекторної терапії доповів доц. А.Н. Семенов (Національний фармацевтичний університет України, Харків). У доповіді порушувалися питання основних патогенетичних ланок захворювань печінки: асептичне запалення, оксидативний стрес, імунні порушення, апоптоз, структурно-функціональні порушення, печінкові, позапечінкові та загальносоматичні прояви, переважаючи синдроми при захворюваннях печінки, мета й умови раціональної гепатопротекторної терапії, дані до призначення урсохолу і його ефективність у хворих на ВГ і захворювання печінки іншої етіології.

У секційному засіданні «Діагностика та профілактика вірусних гепатитів» особливу увагу привернули наступні доповіді.

Проф. Й.В. Шахгільдян (НДІЕ ім. Д.І. Івановського, Москва, Росія) виступив з лекцією про сучасні епідеміологічні закономірності й ефективність специфічної вакцинопрофілактики гепатитів А і В. При цьому були висвітлені питання реактогенності та імуногенності комбінованої вакцини *Tvinrix* для профілактики гепатитів А і В у дорослих і дітей, представлені власні результати клініко-епідеміологічного нагляду за використанням комбінованих вакцин проти гепатитів А і В, наведені дані та схеми введення вказаної вакцини як для планової імунопрофілактики, так і в осередках при виникненні спалахів цих інфекцій.

К.м.н. В.Ф. Марієвський (Київський НДІЕХ ім. Л.В. Громашевського) у доповіді «Проблеми епідеміології внутрішньолікарняного гепатиту В і стратегії його профілактики» повідомив про результати епідеміологічного вивчення розповсюдження гепатиту В як серед здорової популяції, так і окремо серед персоналу спеціалізованих багатопрофільних стаціонарів м. Києва. При цьому доповідач детально зупинився на заходах профілактики інфікування серед осіб, які працюють у лікувальних установах.

К.м.н. І.Л. Маричев (Київський НДІЕХ ім. Л.В. Громашевського) навів дані про імуногенність і реактогенність комбінованої вакцини *Tvinrix* для профілактики гепатитів А і В у дорослих. Доповідачем було висвітлено сучасний стан й актуальність проблем профілактики гепатитів А і В.

З доповіддю про проблему гепатитів В і С у службі крові виступив В.В. Яворський із співавт. (Харківський обласний центр служби крові), в якій висвітлив аспекти контролю за донорською кров'ю, спрямовані на захист її від контамінації вірусами гепатитів В і С в Харківській області і навів дані про інфікування донорів вказаними вірусами. Були представлені нові дані щодо інфекційної безпеки донорської крові шляхом 6-місячної карантинізації плазми, яка дає позитивні результати. Для профілактики величезне значення має комп'ютерна база даних, створена в центрі служби крові Харківської області, що дозволило забезпечити контроль за розповсюдженням посттрансфузійних ускладнень.

К.б.н. О.Е. Красовська (представництво корпорації «*Applied Biosystems*» в Москві, Росія) доповіла про молекулярно-генетичний метод «ПЛР-RT» для кількісного визначення вірусної РНК/ДНК і генотипування збудника у хворих на ВГ, в якому висвітлила можливості сучасних молекулярно-генетичних технологій в діагностиці вірусних уражень печінки.

Т.В. Касьяненко (НТЦ імунобіотехнологій НТК інституту монокристалів НАНУ, «Діапрофмед», Київ) виступила з доповіддю: «Критерії оцінки достовірності несправжньопозитивних результатів ІФА в діагностиці гепатиту С». Було відзначено, що висока чутливість і специфічність імуноферментних діагностиків не виключає отримання несправжньонегативних і несправжньопозитивних результатів аналізу. У зв'язку з цим надзвичайно важливо проводити додаткові підтверджуючі дослідження первинно позитивних результатів. Таким дослідженням є виявлення антитіл до окремих антигенів вірусу методом рекомбінантного імуноблоту (РІБА) або ІФА.

К.м.н. І.В. Ніколаєнко (НТЦ імунобіотехнологій НТК інституту монокристалів НАНУ, «Діапрофмед», Київ) у доповіді: «Отримання нових моноклональних антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В» були представлені дані про сучасні методи діагностики й верифікації антитіл до вірусу гепатиту В і про можливості застосування цих технологій у практичній охороні здоров'я.

С.М. Білецьких (*BODE Chemie GmbH*, Київ) ознайомила із сучасними антисептиками і дезінфектантами вказаної фірми з метою профілактики ВГ, які можуть бути рекомендовані у вітчизняних медичних установах.

На пленарному засіданні (1.04), що відбулося, найбільший інтерес привернули до себе наступні доповіді:

Проф. А.І. Бобровицька із співавт. (Донецький МУ ім. М. Горького) ознайомила з математичними методами оцінки ефективності аміксину при ВГ у дітей. Було відмічено, що проведені клініко-біохімічні і цитохімічні дослідження в поєднанні з математичним методом обробки дозволили виявити високу

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ефективність аміксіну в комплексній терапії гепатиту В у дітей. Запропонований математичний метод можна рекомендувати для використання в практичній медицині. Цей метод лікування ГВ у дітей доцільно надалі вивчати з урахуванням віку дитини, преморбідного фону, наявності супутніх та інтеркурентних захворювань. Необхідно вивчити питання про оптимальну тривалість курсу лікування аміксіном ГВ у дітей і про його поєднання з іншими препаратами.

Проф. Л.К. Пархоменко зі співавт. (ХМАПО) у доповіді «Сучасні підходи до реабілітації дітей підліткового віку з дисфункціональними порушеннями біліарного тракту» представила дані про ефективність застосування препарату галстена, який дозволив досягти вираженого клінічного ефекту у більшості хворих стосовно больового, диспепсичного й астенічного синдромів. Позитивна динаміка також відзначалася при біохімічному дослідженні крові, зокрема рівня білірубину, лужної фосфатази і ГГТП. Галстена, згідно з представленими результатами, є препаратом вибору, оскільки покращує стан хворого, зменшує прояви диспепсичних явищ, нормалізує функцію жовчного міхура, жовчних ходів, стабілізує колоїдний стан жовчі за рахунок підвищення екскреції жовчних кислот. Тривалість її застосування визначається індивідуально.

Проф. О.В. Сундуков, акад. Н.Д. Ющук (Московський медико-стоматологічний університет) представили доповідь на тему «Системна ензимотерапія в комплексному лікуванні хворих на ВГ». Згідно з результатами досліджень, застосування ензимів доцільне як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, про що свідчать скорочення термінів інтоксикації, тривалості жовтяничного періоду, добра їх переносність, відсутність побічних ефектів і зменшення термінів перебування хворих у стаціонарі.

К.м.н. А.О. Сніцарь, В.В. Рябіченко (Сумський державний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня ім. З.Й. Красовицького) у доповіді: «Озонотерапія в комплексному лікуванні хворих на гепатити вірусної етіології» представили позитивні результати застосування озонованих розчинів при лікуванні хворих на гострі ВГ. Озонотерапія дозволяє скоротити терміни перебування хворого в стаціонарі, значно зменшити прояви ендотоксикозу, стабілізувати лабораторні показники, що свідчить про ефективність і перспективність даного методу.

Д.м.н. А.Н. Белоусов (ХМАПО) представив доповідь: «Підвищення ефективності патогенетичної терапії синдрому ендогенної інтоксикації методом екстракорпоральної гемокоорекції за допомогою застосування магнітокерованого сорбенту у хворих з патологією органів гепатопанкреодуоденальної зони», де повідомив про нові можливості корекції порушень, що викликаються інтоксикацією у хворих з ушкодженням гепатопанкреодуоденальної зони.

Проф. В.П. Малий, Т.І. Лядова, к.м.н. Д.Б. Пеньков, доц. А.А. Швайченко (ХМАПО, обласна клінічна інфекційна лікарня) поділилися досвідом циклоферонотерапії в комплексному лікуванні гострого і хронічного гепатиту С. Відзначено, що

використання циклоферону в комплексній терапії хворих на гострі та хронічні форми ГС є ефективним, про що свідчили клінічні, біохімічні та молекулярно-біологічні дані. При цьому була встановлена як протівірусна, так і інтерфероніндукуюча та імуномодулювальна дія препарату, що була найбільш виражена при застосуванні його в дозі 500 мг.

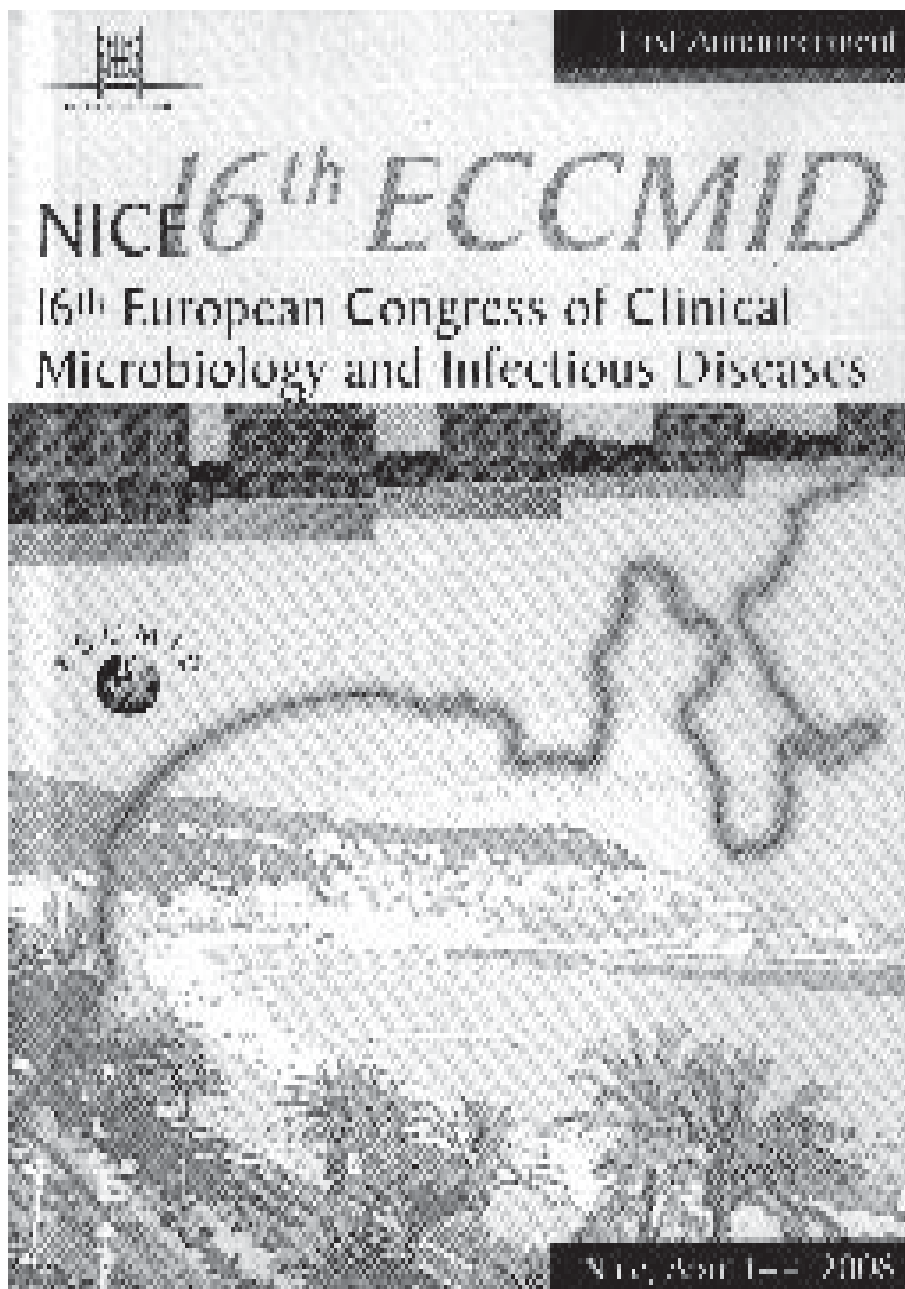
Проф. І.Н. Скрипник (Українська медична стоматологічна академія, Полтава) у доповіді: «Сучасні підходи до гепатопротекторної терапії хронічних дифузних захворювань печінки» відзначив, що при хронічних гепатитах різної етіології: вірусної, токсичної (алкогольної, хімічної, радіаційної, лікарської та ін.) доцільно проводити лікування різними гепатопротекторами, а також їх комбінаціями залежно від тяжкості процесу і функціональної недостатності гепатоцитів, що призводить до поліпшення детоксикаційної, синтетичної функцій гепатоциту, зменшення синдромів цитолізу, імунного запалення, холестазу. Як альтернатива застосування традиційних гепатопротекторних засобів при ХДЗП можливе призначення гомеопатичної та антигомтоксичної терапії, що спрямована на нормалізацію функцій печінки.

К.м.н. О.В. Волобуєва, проф. В.П. Малий, В.М. Дмитренко (ХМАПО, обласна клінічна інфекційна лікарня) навели результати застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на ВГ. Було підкреслено, що використання глутаргіну в комплексній патогенетичній терапії хворих на гострі й хронічні форми ВГ різної етіології є ефективним, про що свідчать результати проведених клінічних, біохімічних, молекулярно-біологічних та імунологічних досліджень.

Проф. Т.А. Крючко зі співавт. (Українська медична стоматологічна академія, Полтава) відзначила роль протефлазиду в комплексній терапії дітей із хронічними гепатитами вірусної етіології. Одержані в ході дослідження результати свідчать про позитивний вплив протефлазиду на продукцію ІФН. Протефлазид рекомендовано призначити хворим дітям з хронічними гепатитами вірусної етіології у фазі реплікативної активності з високими показниками АлАТ і тривалістю захворювання 3-5 років.

К.м.н. А.М. Бондаренко (Київський НДІЕХ ім. Л.В. Громашевського) у доповіді «Особливості клініки й діагностики печінкової енцефалопатії при ВГ у наркоспоживачів» підкреслив, зокрема, що у цієї категорії хворих слід диференціювати печінкову енцефалопатію з передозуванням опіатів, що досить складно, а іноді й неможливо. Для вирішення цього завдання необхідний комплексний підхід, що включає як клінічну діагностику та лабораторні тести, так і початкові етапи невідкладної терапії. Доповідач резюмував, що патогномонічною ознакою гострого отруєння опіатами є «налоксонова проба».

Проводився конкурс стендових доповідей, представлених на конференції. Кращою стендовою доповіддю, згідно з думки оргкомітету конференції, була визнана робота доц. Л.Я. Пінського, проф. Л.Л. Громашевської, проф. В.М. Фролова (Луганський МУ) «Хемолюмінесцентні та імунологічні методи верифікації стадій фіброзу у хворих на хронічний гепатит С».



**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](mailto:info@akm.ch)  
[www.escmid.org/eccmid2006](http://www.escmid.org/eccmid2006)

## 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 досліджуванням методом диск-електрофорезу у поліакриламідному гелі виявлена поява невластивих «нормальному» ліквору білків –  $\beta$ -ліпопротеїдів, гаптоглобінів типів 2-1 та 2-2, зростання вмісту  $\alpha$ 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

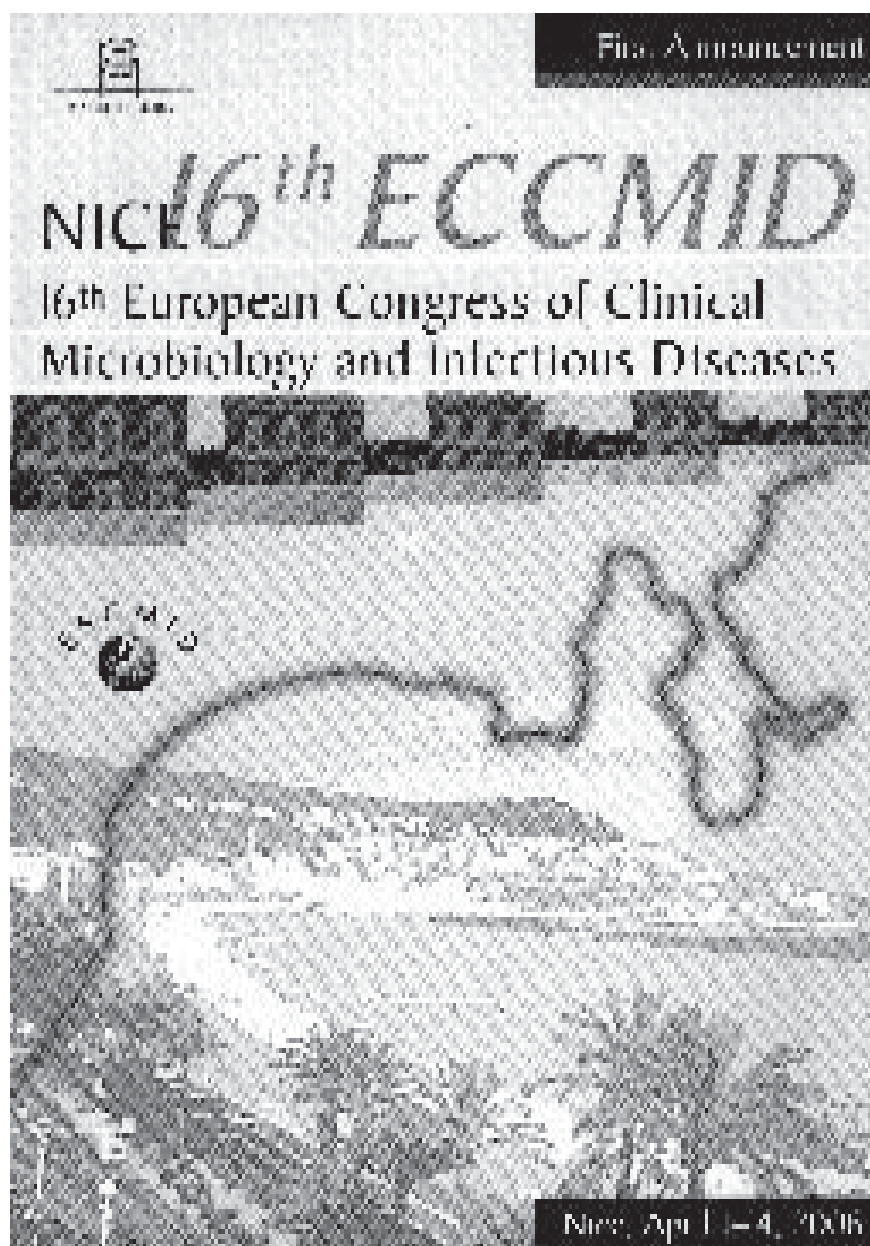
#### **Контактні телефони в Тернополі:**

(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](mailto:info@akm.ch)  
[www.escmid.org/eccmid2006](http://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

3'2005

SCIENTIFIC PRACTICAL  
MEDICAL JOURNAL

ТЕРНОПІЛЬ

**У видавництві “Укрмедкнига” вийшла з друку нова монографія!**

**У видавництві “Укрмедкнига” вийшла з друку нова монографія!**

