

# 4'2005

- Пташиний грип
- Герпетичні інфекції
- Вірусні гепатити
- 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. Молич,  
О.П. Сельнікова,  
І.О. Ситник (заступник головного редактора),  
І.С. Сміян,  
А.Ф. Фролов,  
В.Г. Шлопов,  
А.М. Щербінська.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),  
Л.С. Бондарєв (Донецьк),  
Н.О. Виноград (Львів),  
А.Д. Вовк (Київ),  
Ю.Л. Волянський (Харків),  
В. Гальота (Бидгощ, Польща),  
В.В. Гебеш (Київ),  
Л.Л. Громашевська (Київ),  
А.Л. Гураль (Київ),  
О.В. Деміховська (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 № 4 від 3.11.2005 р.).

Підписано до друку 4.11.2005 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

- Ситник І.О., Андрейчин М.А. (Тернопіль)  
Проблема пташиного грипу 5

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Гошко О.Л., Матяш В.І. (Київ)  
Етіологічна структура герпесвірусного нейроінфекційного процесу 14
- Маврутенков В.В. (Дніпропетровськ)  
Роль DR-локусу гістосумісності людини у формуванні інфекційного процесу при герпесвірусній інфекції IV типу (Епштейна-Барр) 18
- Руденко А.О., Муравська Л.В., Берестова Т.Г., Пархомець Б.А., Окружнов М.В., Сидорова Ж.П., Карловський О.А. (Київ)  
Особливості клініки та лікування уражень нервової системи, спричинених вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів 23
- Андрейчин М.А., Завіднюк Н.Г., Васильєва Н.А. (Тернопіль)  
Особливості формування імунітету у хворих на VZV-інфекцію 28
- Лобзін Ю.В., Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусєв Д.А., Шкуро А.В. (Санкт-Петербург, Росія)  
Прогностичне значення визначення онкологічних маркерів при хронічному гепатиті С 32
- Господарський І.Я. (Тернопіль)  
Особливості перебігу хронічного гепатиту С при різних типах супутньої кріоглобулінемії 38
- Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Чабан Т.В. (Одеса)  
Застосування аміксину в терапії хронічного гепатиту С 42
- Рябоконт Ю.Ю. (Запоріжжя)  
Вміст інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити та його динаміка на фоні терапії імунофаном 46
- Копча В.С., Деркач С.А., Йовко І.Г., Бенч І.В., Іванова Т.Ю., Воронкіна І.А. (Тернопіль, Харків)  
Епідеміологічний моніторинг захворюваності шигельозом у різних областях України 49
- Андрейчин М.А., Карімов І.З. (Тернопіль, Сімферополь)  
Зміна вмісту карбонільних груп білків і малонового діальдегіду в крові хворих на гострі кишкові інфекції 54
- Чемич М.Д., Андрейчин М.А., Васильєва Н.А. (Суми, Тернопіль)  
Регіонарний кровотік слизової оболонки, кислотоутворювальна, кислотонейтралізуюча та скоротлива функції шлунка при шигельозі 59
- Незгода І.І., Онофрійчук О.С. (Вінниця)  
Особливості клінічної маніфестації асоційованих форм сальмонельозної інфекції у дітей 67
- Бобришева А.В. (Сімферополь)  
Формування псевдофункції щитоподібної залози при середньотяжких і тяжких формах гострих кишкових інфекцій у дітей та обґрунтування коригуючої терапії ліотиронином 72

## CONTENTS

### EDITORIAL

- Sytnyk I.O., Andreychyn M.A. (Ternopil)  
The Problem of Influenza Avian

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Hoshko O.L., Matyash V.I. (Kyiv)  
Etiologic Structure of Herpes-Virus Neuroinfection Process
- Mavrutenkov V.V. (Dnipropetrovsk)  
The Role of DR-Locus of Human Histocompatibility Complex in Development of Infectious Process at Type IV Herpes-Virus Infection (Epstein-Barr)
- Rudenko A.O., Muravska L.V., Berestova T.H., Parhomets B.A., Okruzhnov M.V., Sydorova Zh.P., Karlovsky O.A. (Kyiv)  
Particularities of the Clinics and Treatment of the Defects of Nervous System, Caused by Human Herpes-Viruses of Types 6, 7 and 8
- Andreychyn M.A., Zavidnyuk N.H., Vasylyeva N.A. (Ternopil)  
Specific Immunity at Patients with VZV-Infection
- Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., Pastushenkov V.L., Husyev D.O., Shkuro A.V. (Saint Petersburg, Russia)  
Prognostical Importance of Determination of Oncologic Markers at Chronic Hepatitis C
- Hospodarsky I.Ya. (Ternopil)  
Peculiarities of Chronic Hepatitis C Course at Different Types of Accompanying Cryoglobulinemia
- Nikitin Ye.V., Servetsky K.L., Chaban T.V. (Odesa)  
Amixin Using in Therapy of Chronic Hepatitis C
- Ryabokon Yu.Yu. (Zaporizhzhia)  
Interleukin-2 Content in Blood Serum of Patients with Acute Virus Hepatitis and Its Changes Against the Background of by Immunofan Therapy
- Kopcha V.S., Derkach S.A., Yovko I.H., Bench I.V., Ivanova T.Yu., Voronkina I.A. (Ternopil, Kharkiv)  
Epidemiologic Monitoring of Morbidity by Shigellosis in Different Regions of Ukraine
- Andreychyn M.A., Karimov I.Z. (Ternopil, Simferopol)  
Change of the Content of Carbonyl Groups of Proteins and Malonic Dialdehyde in Blood of Patients with Acute Intestinal Infections
- Chemych M.D., Andreychyn M.A., Vasylyeva N.A. (Sumy, Ternopil)  
Regional Bleeding of a Mucous Membrane Acid-Forming, Acid-Neutralizing and Contractive Functions of Stomach at Shigellosis
- Nezhoda I.I., Onofriychuk O.S. (Vinnytsia)  
Features of Clinical Manifestation of Associated Forms of Salmonellosis Infection in Children
- Bobrysheva A.V. (Simferopol)  
Forming of Pseudofunction of Thyroid Gland at Moderate-Severe and Severe Forms of Acute Intestinal Infections in Children and Substantiation of Replacing Therapy by Lyothironin

## ЗМІСТ

- Столяров К.Є. (Харків)  
Вплив пентоксифіліну на стан портальної  
гемодинаміки у дітей раннього віку, хворих  
на бактерійні гастроентероколіти 75
- Кованова Е.М., Климнюк С.І., Колосок Л.П. (Тернопіль)  
Антимікробна дія безалкогольних пляшко-  
вих вод і напоїв 78
- Борак В.П., Іщук І.С., Господарська Х.О., Борак В.Т.,  
Івахів О.Л. (Тернопіль)  
Ефективність лісобакту при лікуванні ангіни 82
- Шпікула Н.Г., Бойко Т.М. (Тернопіль, Житомир)  
Значення мікрофлори піхви у невиношу-  
ванні вагітності 85
- Валецький Ю.М. (Луцьк)  
Психоневротичні розлади та особливості  
психології у хворих на туберкульоз 87

## ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

- Андрейчин М.А. (Тернопіль)  
Історичні віхи боротьби з інфекційними хво-  
робами 91
- Панченко Л.О., Торяник І.І., Попова Н.Г. (Харків)  
Сучасні клініко-вірусологічні аспекти гер-  
песвірусної інфекції 96

## ІНСТРУКТИВНІ МАТЕРІАЛИ

Постанова «Про посилення заходів щодо профілак-  
тики пташиного грипу» від 29.08.2005 р. № 6 100

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Авсюкевич О.Є., Козак І.М. (Тернопіль)  
Про випадки ехінококозу в Тернопільській  
області 102

## ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

- Лікар, науковець, винахідник, людина. До  
70-ліття Олексія Спиридоновича Луцука 103
- Василь Пилипович Ліпковський 104
- Івахів О.Л. (Тернопіль)  
Форум інфекціоністів у Тернополі 105
- Івахів О.Л. (Тернопіль)  
Інфекційні хвороби на зламі тисячоліть (за  
матеріалами конференції інфекціоністів у  
Чернівцях) 107

## РЕЦЕНЗІЯ

- Нароженков В.В. (Київ)  
Андрейчин М.А., Копча В.С. Біотероризм:  
Медична протидія. – Тернопіль: Укрмедк-  
нига, 2005. – 300 с. 110

## CONTENTS

- Stolyarov K.Ye. (Kharkiv)  
Influence of Pentoxifyllini on Condition of  
Portal Hemodynamics at Early Age Children  
with Bacterial Gastroenterocolites
- Kovanova E.M., Klymnyuk S.I., Kolosok L.P. (Ternopil)  
Antimicrobial Action of Non-Alcoholic Bottled  
Waters and Drinks
- Borak V.P., Ishchuk I.S., Hospodarska Kh.O., Borak V.T.,  
Ivakhiv O.L. (Ternopil)  
Efficacy of Lisobact at Treatment of Angina
- Shpikula N.H., Boyko T.M. (Ternopil, Zhytomyr)  
Value of Microflora of Vagina in Unmaturing  
of Pregnancy
- Valetsy Yu.M. (Lutsk)  
Psychoneurotic Disorders and Features of  
Psychology at Patients with Tuberculosis

## REVIEWS AND LECTURES

- Andreychyn M.A. (Ternopil)  
Historical Stages of Prevention of Infectious  
Diseases
- Panchenko L.O., Toryanyk I.I., Popova N.H. (Kharkiv)  
Contemporary Clinical and Virulogical Aspects  
of Herpes Virus Infection

## INSTRUCTIVE MATERIALS

Resolution «On Intensification of Influenza Avian  
Preventive Measures» from October 29, 2005 N 6

## BRIEF REPORTS

- Avsyukevych O.Ye., Kozak I.M. (Ternopil)  
Cases of Echinococcus Disease in Ternopil  
Region

## JUBILEES AND EVENTS

- Physician, Scientist, Inventor, Person. To the  
70<sup>th</sup> Anniversary of Oleksiy Spyrydonovych  
Lutsuk's Birthday
- Vasyl Pylypovych Lipkovsky
- Ivakhiv O.L. (Ternopil)  
Forum of Infectionists in Ternopil
- Ivakhiv O.L. (Ternopil)  
Infectious Diseases on an Edge of Millenniums  
(by the Materials of Conference of Infectionists  
in Chernivtsi)

## REVIEW

- Narozhnov V.V. (Kyiv)  
Andreychyn M.A., Kopcha V.S. Bioterrorism: Medical  
Antiaction. – Ternopil: Ukrmedknyha, 2005. – 300 p.

© Ситник І.О., Андрейчин М.А., 2005  
УДК 616.921.5-022.39(477)

І.О. Ситник, М.А. Андрейчин

## ПРОБЛЕМА ПТАШИНОГО ГРИПУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

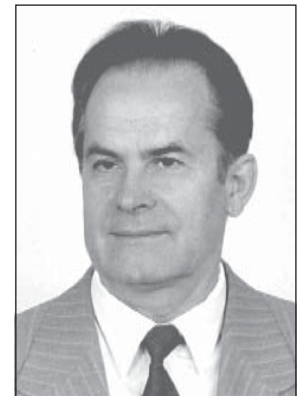
*Представлено сучасні відомості про недавно відкриту інфекційну хворобу – пташиний грип. Висвітлено його походження, етіологію, епідеміологію, клінічні прояви, лабораторну діагностику, лікування, організацію протиепідемічних і профілактичних заходів. Розглянуто ризик захворювання людей, лікувальну ефективність протівірусних хіміопрепаратів і перспективу вакцинації.*

### Історія та актуальність проблеми

Під терміном «пташиний грип» (син. «епідемічний грип птахів») розуміють інфекційну хворобу птахів, збудником якої є серотип А вірусу грипу. Вважають, що всі види птахів сприйнятливі до пташиного грипу, хоча деякі більшою мірою, ніж інші. Перебіг хвороби у них теж різний – від безсимптомного або зі зменшенням яйценосності та захворюванням дихальної системи до блискавичного, який призводить до швидкої загибелі птахів від системного ураження без якихось попередніх симптомів. Останній варіант відомий під назвою «високо заразного пташиного грипу». Захворювання виникає раптово, летальність досягає 100 %. Вперше спалах тяжкого пташиного грипу був зареєстрований в Італії у 1878 р. і отримав назву «пташина чума» [1]. Згодом (у 1955 р.) було встановлено, що ці захворювання спричинив вірус грипу типу А (саме цього збудника вдалось виділити із заморожених кусочків легень загиблої птиці). У диких птахів вперше вірус пташиного грипу А/Н5N1 вдалось виділити в 1961 р. у Південній Африці. Дуже швидко він поширився серед домашньої птиці, особливо курей. Епізоотія супроводжувалась летальністю курей, яка досягала 90-100 % [2].

Результатом епізоотій у пташиних популяціях є значні економічні втрати внаслідок знищення птахівничої галузі, що особливо відчутно для країн, котрі розвиваються, та для бідних сімей сільськогосподарських районів, для яких домашня птиця є важливим джерелом прибутку та їжі.

Під час епізоотії 1983-1984 рр. у США, причиною якої став вірус А/Н5N2, смертність спочатку



була низькою, але за 6 міс. вірус перетворився у високовірулентний штам, летальність від якого досягала 90 %. Для зупинки епізоотії було знищено 17 млн птахів, економічні втрати становили 65 млн доларів США.

Під час епізоотії 1999-2000 рр. в Італії слабо-вірулентний штам А/Н5N7 внаслідок мутацій протягом 9 міс. перетворився у високовірулентний вірус і став причиною загибелі та знищення близько 13 млн птахів [1, 3].

Для України актуальною була епізоотія 1963-1964 рр., коли на території ряду південних і східних областей, зокрема Харківської, Дніпропетровської, Запорізької, Херсонської, були масові епізоотії захворювання на грип водоплавної птиці [4].

За відсутності належних протиепідемічних заходів, епідемії можуть тривати протягом багатьох років. Так, епізоотію пташиного грипу, яка виникла в 1992 р. в Мексиці і була спричинена слабо-вірулентним штамом А/Н5N2, який згодом став високовірулентним, не вдалось припинити до 1995 р. Тому на сучасному етапі уряди країн, де реєструються спалахи пташиного грипу, вдаються до рішучих протиепізоотичних дій вже на початку епізоотій.

### Випадки ураження людей пташиним грипом

Як правило, пташиний грип уражає організми птахів і свиней. Перше повідомлення про зара-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ження людей вірусом пташиного грипу з'явилося в 1997 р. з Гонконгу, коли штам А/Н5N1 обумовив тяжкі респіраторні інфекції 18 людей, 6 з яких померли. Захворювання виникали на тлі епізоотії тяжкого грипу, спричиненого тим же штамом серед домашніх птахів у Гонконгу.

З приводу цього проведено широкомасштабні дослідження, які підтвердили, що причиною зараження людей стали близькі контакти з живими інфікованими птахами. Джерелом збудника була заражена птиця з домашнього господарства (1 випадок) і куплена на ринку (17 випадків). Результати дослідження генетичних особливостей збудника показали, що вірус передався до людей безпосередньо від хворих птахів. Також були зафіксовані випадки зараження медичних працівників, проте захворювання мали легкий ступінь. Для ліквідації загрози пандемії протягом 3 днів у Гонконгу довелось знищити майже всю популяцію домашніх птахів (близько 1,5 млн).

У лютому 2003 р. у Гонконгу були знову зареєстровані 2 випадки зараження людини вірулентним штамом А/Н5N1, один зі смертельним вислідом.

Згодом стали реєструвати нові підтипи вірусу пташиного грипу, які призводили до захворювання людей. У лютому 2003 р. в Нідерландах виник спалах пташиного грипу, викликаний високовірулентним штамом А/Н7N7. Цей вірус став причиною смерті одного ветеринарного лікаря і спричинив легке захворювання ще у 83 людей.

Легкі недуги, спричинені вірусом А/Н9N9, були зареєстровані в дітей Гонконгу в 1999 р. (2 випадки) і в грудні 2003 р. (1 випадок).

Найбільше занепокоєння у працівників охорони здоров'я викликали випадки тяжкого респіраторного захворювання у людей на півночі В'єтнаму у 2004 р., коли лабораторні дослідження підтвердили роль вірусу А/Н5N1 в етіології хвороби [1, 3].

З липня 2005 р. захворювання домашніх птахів стали реєструватись у нашого сусіда – на території Російської Федерації. Після проведених лабораторних досліджень вдалось встановити, що причиною загибелі птахів став високовірулентний вірус грипу А/Н5N1, споріднений зі штамми, які виявлені в 2004-2005 рр. у Кореї, В'єтнамі, Таїланді та спричинили захворювання серед людей.

За критеріями «Рекомендацій до перегляду і оновлення планів боротьби з грипозною пандемією», прийнятих 23.05.2005 р. резолюцією 58-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, ситуацію в Росії визначили як 2-й етап міжепідемічного періоду. Це означає, що випадки захворювання се-

ред населення, які б спричинювались новим підтипом вірусу грипу А, не реєструються, однак підтип, який циркулює серед тварин, цілком ймовірно може призвести до захворювання людей.

Аналіз шляхів міграції птахів показує, що в осінній період не виключена можливість занесення патогенного вірусу А/Н5N1 із Західного Сибіру в регіон Чорного моря, в т.ч. Україну, що дійсно трапилось у грудні 2005 р. Весняна міграція 2006 р. може призвести до розповсюдження цього штаму по всій території європейської частини Росії, оскільки птахи, які мігрують туди, і птахи, які перелітають із Сибіру, мають спільні райони зимового гніздування [5, 6].

Станом на 8 грудня 2005 р. епізоотія пташиного грипу на Кримському півострові охопила 4 райони, що біля озера Сиваш. У зв'язку з цим здійснюються жорсткі протиепізоотичні заходи (знищення всього поголів'я домашньої птиці в уражених господарствах, дезінфекція об'єктів, заборона вільного утримування птиці) і вакцинація населення.

### Сучасна ситуація

Починаючи з грудня 2003 р., з ряду азіатських країн надійшли повідомлення про спалахи тяжкого пташиного грипу серед курей та качок. У той же час реєструвались захворювання серед кількох видів диких птахів і свиней. Таке швидке поширення високовірулентного вірусу пташиного грипу з епізоотичними спалахами одночасно в декількох країнах є історично безпрецедентним і становить загрозу для здоров'я людської популяції та сільського господарства.

Особливе занепокоєння стосовно ризику зараження людей становить штам А/Н5N1, який і спричинив більшість цих спалахів. Вірус А/Н5N1, що подолав міжвидовий бар'єр і спричинив тяжкі захворювання людей у минулому, продовжує свою ходу і тепер перебуває у В'єтнамі та Таїланді, де число заражених людей зростає (табл. 1).

Епізоотія пташиного грипу, спричинена фенотипом А/Н5N1, яка розпочалась у середині грудня 2003 р. в Кореї і тепер проявляється в інших азійських країнах, привертає до себе зростаючу увагу медиків.

Отже, вірус проявив здатність заражати людей вперше у 1997 р. в Гонконгу та підтвердив це в грудні 2004 р. у В'єтнамі. Якщо кількість хворих людей збільшиться, виникнуть передумови до зараження людей одночасно вірусами пташиних і людських штамів, в організмі людини відбудеться мутація генів обох збудників і може виникнути новий високовірулентний варіант вірусу, який

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 1

Інформація ВООЗ станом на 15 листопада 2005 р. щодо захворювань і смерті людей від пташиного грипу, штаму А/Н5N1 [7].

| Період                          | Індонезія |          | В'єтнам   |          | Таїланд   |          | Камбоджа  |          | Китай     |          | Разом     |          |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
|                                 | випад-ків | смер-тей | випад-ків | смер-тей | випад-ків | смер-тей | випад-ків | смер-тей | випад-ків | смер-тей | випад-ків | смер-тей |
| 26.12.03-10.03.04 р.            | 0         | 0        | 23        | 16       | 12        | 8        | 0         | 0        | 0         | 0        | 35        | 24       |
| 19.07.04-08.10.04 р.            | 0         | 0        | 4         | 4        | 5         | 4        | 0         | 0        | 0         | 0        | 9         | 8        |
| 16.12.04 р. - по теперішній час | 11        | 7        | 66        | 22       | 4         | 1        | 4         | 4        | 3         | 2        | 88        | 36       |
| Разом                           | 11        | 7        | 93        | 42       | 21        | 13       | 4         | 4        | 3         | 2        | 132       | 68       |

легко передаватиметься від людини до людини, що може викликати пандемію.

Аналізуючи пандемії грипу протягом історії людства, вчені прогнозують виникнення їх у середньому 3-4 рази за століття. Так, протягом ХХ століття після пандемії грипу 1918-1919 рр., яка спричинила, за різними оцінками, смерть до 40 млн осіб у світі, відбулись пандемії 1957-1958 і 1968-1969 рр. Експерти стверджують, що чергова пандемія грипу неминуха.

29 вересня 2005 р. професор-епідеміолог Девід Набарро, спеціальний координатор ООН з боротьби з епідемією пташиного грипу, заявив на прес-конференції, що у випадку мутації вірусу А/Н5N1 у вірус, що зможе передаватись від людини до людини, пандемія грипу може забрати до 150 млн людських життів, тому від ефективності роботи системи охорони здоров'я залежить і кількість можливих жертв – 150 млн чи коло 5 млн. Такі песимістичні заяви високопосадовця ООН викликали панічну реакцію світової спільноти. Та уже 30 вересня представник ВООЗ в Женевському штабі організації Дік Томпсон заявив, що згадані 150 млн смертей – це найбільш песимістичний сценарій, а більш реальною є цифра 7,4 млн летальних випадків.

Чисельні розрахунки можливої летальності від пташиного грипу серед людей базуються на спостереженнях за попередніми епідеміями. Так, за даними ВООЗ, щосезону, як правило, захворює на грип від 5 до 20 % населення і показник летальності становить менше ніж 1 % (250-500 тис. людей). Найбільшою вона була в 1918 р., коли досягла 2,6 % [1].

### Етіологія

Є велика кількість варіантів вірусу грипу типу А, які класифікуються за поверхневими антигенами –

гемаглютиніном та нейрамінідазою. Тепер відомо 15 типів, які відрізняються за гемаглютиніном, і 9 типів – за нейрамінідазою. На сьогодні в природі виявлено 46 комбінацій гемаглютиніну та нейрамінідази, з них 24 – серед вірусів грипу, ідентифікованих у популяції птахів (Н1N1 – Н2N2 – Н2N3 – Н3N2 – Н3N8 – Н4N2 – Н4N4 – Н4N6 – Н4N8 – Н5N1 – Н5N2 – Н5N9 – Н6N1 – Н6N2 – Н6N5 – Н6N9 – Н7N1 – Н7N2 – Н7N3 – Н7N7 – Н9N2 – Н9N8 – Н10N7 – Н11N9). Згідно із сучасними даними, всі спалахи тяжкого грипу птахів були спричинені вірусами типу А, фенотипів Н5 і Н7 [1-3].

Вірулентні штами вірусу можуть довго виживати в довкіллі, особливо при низьких температурах. Вірус гине при нагріванні (за 56 °С протягом 3 год або 60 °С протягом 30 хв), а також при обробці поширеними дезінфектантами – формаліном, сполуками йоду.

Вірус може виживати при низьких температурах в контамінованих фекаліях щонайменше 3 міс. У воді виживає до 4 діб при 22 °С і триваліше при 0 °С. 1 г фекалій, контамінованих високовірулентним штамом вірусу, містить достатньо віріонів, щоб інфікувати 1 млн птахів [1].

Всі варіанти вірусу грипу А, включаючи й ті, що викликають регулярні сезонні епідемії серед людей, є генетично лабільними і добре пристосовані для подолання захисних механізмів організму хазяїна.

Вірус грипу не має специфічних механізмів власного захисту і виправлення помилок «зчитування» під час реплікації. Внаслідок таких помилок і виникають зміни геному вірусу при його реплікації в людському або тваринному організмі. Таким чином наявний штам заміщується на новий антигенний варіант. Такі безперервні, як правило, незначні зміни антигенної структури вірусу грипу А називають «антигенним дрейфом».

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Тенденції до постійної зміни антигенної структури змушують фахівців здійснювати постійний моніторинг за поведінкою вірусів і вносити відповідні корективи до компонентів протигрипозних вакцин. Ці два напрямки є основними завданнями Глобальної програми ВООЗ стосовно нагляду за грипом, починаючи з 1947 р.

Сучасні дані доводять, що слабковірулентні віруси можуть перетворюватись у високовірулентні в результаті мутацій, що трапляються під час циркуляції у пташиній популяції за короткий відрізок часу (так званий шифт). Такі секвенування геномів ізолятів з різних популяцій дають підставу дійти висновку, що найчастіше дрейф і шифт вірусу відбуваються у ділянках його геному, які відповідають за рецепторну активність і патогенність.

Інша особливість вірусу грипу – здатність різних штамів типу А, включаючи різні його варіанти, обмінюватися генетичним матеріалом, або «реасортуватися», і зливатися. Унаслідок процесу реасортації, який також називають «генетичним шифтом», з'являються нові варіанти вірусу, які відрізняються від обох батьківських штамів [1, 3].

Такий антигенний шифт призводить до нових пандемій, так як імунітет популяції не встигає пристосовуватися до нової антигенної структури вірусу. Якщо новий штам міститиме достатню кількість генів людського вірусу, може відбутись передача його безпосередньо від людини до людини (замість від птахів до людини). Коли це відбудеться, виникнуть умови для початку нової пандемії грипу. Найбільш небезпечною буде ситуація, коли передача від людини до людини призведе до виникнення тяжких захворювань з високою летальністю.

Такою була ситуація під час пандемії грипу 1918-1919 рр., коли виник цілком новий антигенний варіант вірусу цієї хвороби, що поширився по всій Земній кулі протягом 4-6 міс. і забрав десятки мільйонів людських життів.

Уже відомо, що віруси грипу А/Н5N1, виділені від людей і птахів у 2004 р., суттєво відрізняються від вірусів А/Н5N1, які були виділені в Гонконгу у 1997 і 2003 рр., що ще раз підтверджує високу генетичну мінливість збудника.

Відомості щодо реплікації вірусу в організмі людини неповні, під час спалаху в Гонконгу 1997 р. вірус виявлявся в назофарингеальних ізолятах в середньому 5-6 днів. У зразках фекалій в більшості осіб виявлено РНК вірусу А/Н5N1, в сечі не знайдено. Висока частота діареї у хворих та виявлення вірусної РНК у фекаліях вказують на те, що вірус може реплікуватись і в слизовій оболонці травно-

го каналу. Антитіла до А/Н5N1 у реконвалесцентів виявлялись через 10-14 днів після початку хвороби [8].

Невисока частота виявлення вірусу А/Н5N1 у людей, незважаючи на значні контакти із зараженою птицею, вказує на досить міцний міжвидовий бар'єр проти проникнення цього вірусу в організм людини.

Оцінюючи небезпеку пташиного грипу для людської популяції, важливо знати точно, який штам вірусу спричинює спалахи серед птахів. Наприклад, недавній спалах на Тайвані був спричинений штамом А/Н5N2, який ніколи не викликав захворювання людини. Епізоотія у Пакистані була спричинена штамом Н7 і Н9, а не Н5N1. У зв'язку з цим слід здійснювати ретельний моніторинг усіх випадків пташиного грипу, так як навіть слабковірулентний штам збудника може швидко мутувати у високовірулентний.

### Епізоотологія

Вважається, що первинним резервуаром вірусу грипу типу А є птахи класу *Anseriformes* (дикі птахи та гуси) і *Charadriiformes* (чаплі, іржанки та крячки). Представники цих двох класів розповсюджені по всьому світу і мігрують на великі віддалі. Носійство вірусу в них, як правило, не супроводжується клінічними проявами. Домашні птахи, особливо кури та індики, високо сприйнятливі до збудника, тому епізоотії швидко розповсюджуються серед їх популяцій [6].

Прямі та непрямі контакти домашніх птахів з дикими мігруючими водоплавними видами є найчастішою причиною виникнення епідемій. Значну роль у розвитку епідпроцесу відіграють ринки живої птиці.

Пташиний грип є хворобою з високою ймовірністю зараження і легко переноситься з одного пташиного господарства до іншого механічним шляхом. Так як велика кількість вірусів міститься у пташиних випорожненнях, які контамінують пил і ґрунт, вірус переноситься на інші території із забрудненим обладнанням, транспортом, кормами, клітками, одягом, особливо взуттям. Вірус також може переноситись на кінцівках і тілі тварин, таких як гризуни, які в цьому випадку виступають механічними векторами поширення хвороби. Обмежені дані й щодо можливості переносу вірусу мухами, які теж можуть виступати механічними векторами. Випорожнення інфікованих птахів можуть бути у складі органічних добрив, що продаються з комерційною метою.

Птахи, які вижили, виділяють вірус оральним шляхом і з фекаліями протягом щонайменше 10 діб,

що сприяє поширенню збудника через ринки живої птиці та перелітними птахами. Ризик зараження домашніх птахів від диких високий у господарствах, де домашні птахи вільно пересуваються по околицях, п'ють воду з тих же джерел, що й дикі птахи. Особливо сприяють поширенню вірусу ринки живої птиці, де торгівля часто здійснюється в умовах значного скупчення птахів та антисанітарії.

Між країнами вірус пташиного грипу поширюється завдяки міжнародній торгівлі живою птицею. Мігруючі птахи, особливо водоплавні, такі як дикі качки, теж можуть переносити вірус на великі відстані і тому розглядаються серед можливих причин передачі високозаразного пташиного грипу. Проте серед них розвиваються легкі та короткі епізоотії.

### **Передача вірусу пташиного грипу до людей**

Тривалий час превалювала думка, що проживання людей в безпосередній близькості до домашніх тварин – свиней і птахів – створює сприятливі умови для виникнення антигенного шифту. Свині сприйнятливі до обох вірусів грипу – штамів, що уражають ссавців, включаючи людей, і пташиних вірусів. Тому в організмі свиней може відбуватись генетичне змішування матеріалу людських і пташиних вірусів, внаслідок чого утворюються нові варіанти. Проте останні дослідження показали, що щонайменше 15 таких варіантів вірусу, котрі циркулюють серед птахів, можуть поширюватись і серед людей. Отже, людина теж може бути «середовищем» для генетичного змішування вірусів [1].

Разом з тим треба зазначити, що в людини відповідальними за фазу адсорбції вірусу грипу А у вхідних воротах інфекції є 6-сіаллактозамін, натомість у птахів – 2-3-сіалгалактозні групи [2]. Тому віруси грипу птахів не повинні би проникати в епітелій слизової оболонки дихальних шляхів людини. Очевидно, необхідний проміжний хазяїн вірусу, яким можуть бути свині. Висловлюється припущення, що саме в організмі свиней створюються варіанти вірусу з адекватними до епітелію людини епітипами, котрі можуть стати епідемічними для *Homo sapiens* збудниками цієї хвороби.

Зараження людини найчастіше відбувається за допомогою крапельного механізму, рідше – через прямий контакт і, можливо, через непрямий, з подальшим проникненням вірусу у верхні дихальні шляхи чи на кон'юнктиву. Відносно значення кожного окремого шляху передачі остаточно не з'ясоване. Для пташиного грипу А/Н5N1 встановлена можливість зараження людини від птахів – прямо чи опосередковано через фактори довкілля. Дані

щодо передачі вірусу від людини до людини обмежені та не підтверджені [1, 8].

Більшість хворих мали в анамнезі безпосередній контакт із зараженою птицею – займались обскубуванням туш і готуванням їжі з м'яса хворих птахів, доглядом за бійцівськими півнями, споживали качачу кров і, можливо, – недоварене м'ясо птиці, а діти грались зі свійськими птахами.

Можливість передачі вірусу від людини до людини була запідозрена в кількох сім'ях. Описано випадок захворювання дитини, яка тісно спілкувалась із хворою матір'ю.

Складність висвітлення передачі вірусу від людини до людини полягає ще й в обмеженій кількості підтверджених захворювань людей пташиним грипом А/Н5N1. Тільки завдяки ретельнішим дослідженням з використанням полімеразно-ланцюгової реакції вдалося додатково підтвердити наявність безсимптомних випадків інфекції серед дорослих і у сімейних осередках.

Оскільки вірус пташиного грипу виживає у довкіллі, теоретично можливі й інші шляхи його передачі. Зокрема, під час плавання, при заковтуванні води, забрудненої екскрементами заражених птахів; шляхом прямої інтраназальної чи кон'юнктивальної інокуляції при контакті із контамінованою водою, забруднення рук предметами, що містять віріони. Фактором ризику є поширене використання пташиних фекалій як органічного добрива.

### **Клінічні прояви**

Узагальнені дані про клінічний перебіг захворювання людини після зараження пташиним грипом Н5N1 вказують на те, що інкубаційний період становить 2-4 доби.

У більшості пацієнтів початковими симптомами були висока гарячка (як правило, вище 38 °С) і грипоподібний перебіг із симптомами ураження нижніх дихальних шляхів. Ураження верхніх дихальних шляхів і кон'юнктив траплялось рідше. В деяких пацієнтів у початковому періоді хвороби були описані симптоми діареї, блювання, біль у животі, плевральний біль, кровотечі з носа та ясен. Водяниста діарея без крові та запальних змін проявлялась частіше, ніж при грипі, спричиненому людськими штамми. Описано 2 випадки захворювання з енцефалопатією та діареєю без явних респіраторних симптомів.

Майже у всіх пацієнтів були клінічні прояви пневмонії, при аускультатії легень часто виявлялась крепітація. На рентгенограмі – дифузні мультифокальні, фрагментарні інфільтрати, сегментарні або часткові ущільнення з повітряними бронхо-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

грамами. Рентгенологічні зміни виявлялись в середньому через 7 днів після початку гарячки. Мікробіологічні дані обмежені й вказують, що цей процес – первинна вірусна пневмонія, як правило, без бактерійної суперінфекції на час госпіталізації.

Прогресування хвороби супроводжувалось розвитком дихальної недостатності і гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). У середньому від початку хвороби до ГРДС минало 6 днів. Розвивалась поліорганна недостатність з ознаками ниркової дисфункції і деколи ураженнями серця, включаючи кардіодилатацію і суправентрикулярні тахіаритмії. Інші ускладнення включали вентиляторну пневмонію, легеневу кровотечу, пневмоторакс, панцитопенію, синдром Рея, сепсис [1, 2, 8].

Летальність серед госпіталізованих пацієнтів була високою, хоча в загальному вона, напевно, набагато нижча. На відміну від 1997 р., коли більшість смертельних випадків траплялись серед пацієнтів старше 13 років, недавні спалахи інфекції спричинили смерть переважно серед немовлят і дітей. У Таїланді серед померлих було 89 % дітей молодше 15 років, смерть настала в середньому через 9-10 днів від початку хвороби [8-10]. Більшість пацієнтів померли від прогресуючої дихальної недостатності.

Дані лабораторних обстежень вказували на наявність у хворих лейкопенії, особливо лімфопенії, незначної тромбоцитопенії, дещо підвищеного рівня амінотрансфераз.

Найбільша сприйнятливість і летальність зафіксовані серед дітей. Так, у дітей молодшого віку захворювання перебігало тяжко із сильним болем у голові, блюванням, порушенням свідомості та нудотою, в деяких випадках – з приєднанням енцефаліту. Описано випадок пташиного грипу в дитини з розвитком коми [11].

Патологоанатомічні дослідження встановили поширені ураження альвеол, заповнення альвеолярного простору фібринозним ексудатом і еритроцитами, формування гіалінових мембран, закупорку судин, інфільтрацію лімфоцитів в інтерстицій, реактивну проліферацію фібробластів. Поліорганні ураження при пташиному грипі первинні, на відміну від грипу А (НА1-НА3), для якого характерні вторинні ураження різних органів і систем [8, 10, 12].

Встановлення діагнозу на основі клінічних даних, особливо на початку епідемії, викликає значні труднощі. Попередній діагноз грипу А/Н5N1 можна виставити на основі клінічної картини та врахування епідеміологічних даних:

наявність повідомлень про спалахи пташиного грипу А/Н5N1 серед тварин або у випадку смерті домашньої птиці в районі проживання хворого;

контакт з хворим, у якого підтверджено інфікування вірусом грипу А/Н5N1, протягом 7 днів до появи перших клінічних ознак;

перебування в країні чи регіоні, де реєструються випадки курячого грипу Н5N1;

можливість зараження хворого у зв'язку з професійною діяльністю.

Остаточно діагноз грипу А/Н5N1 можна встановити після лабораторного підтвердження [8, 13].

### Лабораторна діагностика

Спеціальні лабораторії, які входять у глобальну лабораторну сітку ВООЗ, володіють безпечними діагностичними наборами та досвідом для проведення діагностики. Дуже важливою є точна відповідь на питання, чи це циркулює людський штам, чи відбулось безпосереднє зараження людини від птахів, чи стався випадок передачі вірусу від людини до людини. Використовують такі методи.

#### 1. Імунологічні:

імуноферментний аналіз на Н5-антиген з використанням Н5-моноклональних антитіл; визначення специфічних Н5-антитіл у парних сироватках хворого.

#### 2. Молекулярно-генетичні (ПЛР на А/Н5).

#### 3. Вірусологічні – позитивна вірусна культура з А/Н5.

Лабораторне обстеження з метою виділення вірусу пташиного грипу дозволяється проводити лише у спеціалізованих лабораторіях, які мають право на роботу з патогенами II групи.

Оптимальним матеріалом для ідентифікації вірусу пташиного грипу є назофарингеальний аспірат, отриманий протягом 3 днів від появи перших симптомів захворювання, проте можна використовувати змив з носоглотки, а також інший матеріал. Ідентифікація вірусу грипу типу А здійснюється з одночасним виключенням збудників інших респіраторних інфекцій.

Експрес-методи (ІФА, визначення нуклеопроїну вірусу грипу А) дають змогу виявити антиген вірусу протягом 15-30 хв. Виділення вірусу на культурі клітин потребує від 2 до 10 діб.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, лабораторно підтвердженими вважаються випадки, коли вдається отримати один або більше з наступних результатів:

позитивна вірусна культура, позитивна ПЛР на А/Н5N1 RNA,

позитивна ІФА з виявленням антигену з використанням моноклональних антитіл до Н5 і цонай-

менше 4-разове підвищення титру H5-позитивних антитіл у парних сироватках [14].

### Лікування

Зараз доступні 2 класи протівірусних препаратів. Це M2-інгібітори (амантадин і ремантадин) та інгібітори нейрамінідази – озелтамівір (*oseltamivir*, *таміфлю*) й занімівір (*zanamivir*). Ці ліки ліцензовані для профілактики та лікування грипу у людей і вважаються ефективними незалежно від того, який штам спричинив захворювання [1, 8, 15, 16].

ВООЗ рекомендує озелтамівір і занімівір як засоби для лікування та профілактики [17]. Зокрема, озелтамівір виявився ефективним при лікуванні грипу, спричиненого підтипом H5N1 у В'єтнамі та Таїланді. Оскільки озелтамівір вживається у таблетованій формі, а занімівір – інгаляційно, то у практиці застосовують, як правило, саме озелтамівір.

Оптимальна доза і тривалість лікування остаточно не визначені. Найбільшу ефективність має раннє призначення протівірусних препаратів – протягом перших 2 днів від появи симптомів хвороби, хоч їх необхідно призначати і при тривалій реплікації вірусу. Застосування озелтамівіру у хворих привело до зникнення вірусу (невисіву його на культурах) протягом 2-3 днів. Узагальнена схема: озелтамівір по 75 мг двічі на день 5 днів для дорослих при ранніх легких формах, вищі дози – по 150 мг двічі щоденно 7-10 днів у тяжких випадках [18].

На відміну від спалаху 1997 р., теперішні штами A/H5N1 високо стійкі до M2-інгібіторів амантадину та ремантадину, тому ці ліки не мають терапевтичного ефекту [8, 19]. Досліджується ефективність також таких протівірусних препаратів, як занамівір, перамівір, інгібітори нейрамінідази тривалої дії (рибавірин), інтерферон-альфа.

Під час епідемічних спалахів озелтамівір проявив ефективність і як препарат екстреної профілактики серед груп ризику – медпрацівників, членів сімей хворих та ін. Запропонована схема хіміопротифілактики – 75 мг озелтамівіру 1 раз/добу 7-10 днів для осіб, які могли мати незахищений контакт [8].

### Протиепізоотичні та протиепідемічні заходи

Сьогодні важко дати відповідь на питання, чи можна відвернути пандемію пташиного грипу, так як вірус генетично не стабільний і його поведінку складно передбачити. Додає медикам оптимізму той факт, що циркуляція штаму A/H5N1, очевидно, відбувається з квітня 2003 р., проте було зафіксовано доволі мало випадків захворювання людей. Та це не є підставою для заспокоєння. Вірус грипу A/H5N1 може швидко мутувати й обмінюватися генами з іншими штамми.

Основним завданням є зниження можливості контакту людей з найбільшим резервуаром вірусу – птахами. Встановлено зв'язок між поширенням інфекції серед птахів і можливістю зараження людини. Так, випадки захворювання людей, у тому числі з летальними вислідами, реєструються у В'єтнамі й Таїланді, де дуже поширені спалахи серед птиці.

Для того, щоб звести до мінімуму загрозу виникнення пандемії грипу, викликаной штамом H5N1, першочерговим завданням для органів охорони здоров'я є ліквідація епізоотій серед домашніх птахів, для того щоб знизити можливість зараження людини пташиным вірусом. Найважливішим заходом запобігання поширенню пташиного грипу є швидке знищення всіх заражених птахів і тих, що потенційно прямо чи опосередковано могли контактувати із зараженими, відповідне захоронення останків, карантин й належна дезінфекція пташних ферм.

Експерти ВООЗ наголошують на важливості ситуації та необхідності негайного вживання радикальних заходів у випадку загрози епідемії – знищенні практично всієї популяції домашніх птахів. При здійсненні таких масових заходів необхідно максимально захищати працівників-елімінаторів тварин, з приводу чого ВООЗ розробила чіткі інструкції. Ці працівники повинні бути захищені від зараження спеціальним одягом і обладнанням, а також мають отримувати протівірусні препарати з профілактичною метою [13, 19].

Ефективність таких методів запобігання епізотіям була доведена в Японії та Кореї, де спалахи були ліквідовані швидко й безпечно. Проте уряди бідних країн не мають достатньо ресурсів, щоб проводити протиепідемічні заходи досить швидко і в тому обсязі, що рекомендує ВООЗ.

Іншим важливим заходом стосовно запобігання поширенню пташиного грипу є обмеження переміщення живої птиці як всередині країни, так і між країнами.

3 грудня 2005 р. було видано Указ Президента України № 1692 «Про введення надзвичайного стану в населених пунктах Автономної Республіки Крим».

Указ передбачає введення надзвичайного стану в уражених районах півострова, утворити оперативний штаб для координації протиепізоотичних заходів (встановлення карантинної зони, забезпечення жителів продуктами харчування та медичною допомогою, тимчасова заборона реалізації живої птиці та продукції птахівництва тощо) [20].

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

### Специфічна профілактика

Накопичено значний досвід виготовлення протигрипозних вакцин, оскільки компоненти вакцин змінюються кожен рік відповідно до антигенного дрейфу циркулюючих штамів. Проте необхідно близько 4 міс. для приготування нової вакцини у кількості, достатній для захисту від нового варіанту вірусу.

Імунізація людей групи високого ризику зараження пташиним грипом вакцинами проти штамів людського вірусу, які регулярно циркулюють у людській популяції, знижує ризик коінфекції людськими і пташиними штамами, таким чином знижуючи ризик можливого обміну генетичним матеріалом.

Науковці Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб (США) оголосили про результати початкових клінічних випробовувань вакцини, яка була розроблена для захисту людей від пташиного грипу A/H5N1 [21]. Попередні дані підтвердили, що експериментальна вакцина викликає імунну відповідь здорових дорослих осіб.

Хоч необхідно провести ще багато досліджень, але ці дані підтвердили можливість розробки специфічної анти-H5N1 вакцини. Звичайно, цей шлях не простий. Найважливіше вчасно віднайти таку формулу вакцини, за допомогою якої можна буде найефективніше використати обмежену кількість вірусних антигенів, які є в розпорядженні науковців [22].

У виробництві вакцини, випробуваної у США, було застосовано вищі дози, ніж кількість вірусного антигену, використаного у протигрипозних вакцинах, які виробляються щороку для боротьби із загрозою сезонних епідемій.

Стратегічним напрямом найбільш ефективного застосування обмежених запасів антигенів є додавання ад'юванта, допоміжної речовини, що дозволяє використати менші дози антигену для досягнення необхідного імунного ефекту [8].

На сьогодні 90 % можливостей виробництва всіх протигрипозних вакцин зосереджено в Європі та Північній Америці, у країнах, де проживає лише 10 % населення планети. На сучасному етапі глобальні можливості виробництва вакцини, які оцінюються у 300 млн доз звичайної тривалентної протигрипозної вакцини, є недостатніми для забезпечення потреб населення планети у випадку пандемії і цю кількість неможливо різко збільшити.

Таким чином, актуальність пташиного грипу A/H5N1 зростає. Первинним джерелом збудника були птахи. Питання передачі вірусу від людини до людини не з'ясоване, а тому потребує ретельних подаль-

ших досліджень і пильного моніторингу. Вірус пташиного грипу відрізняється від вірусів звичайних людських штамів шляхами передачі, патогенезом, тяжкістю та чутливістю до етіотропного лікування. Діагностика пташиного грипу утруднена через неспецифічність початкових проявів хвороби. Вірус A/H5N1, який циркулює з 2003 р., не чутливий до поширених протівірусних препаратів (ремантадину та амантадину), для лікування тяжких хворих необхідні високі дози озелтамівіру. На сучасному етапі знання про пташиний грип недостатні та потребують широких міжнародних досліджень.

### Література

1. World Health Organization. Avian influenza: frequently asked questions. Available at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/avian\\_faqs/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html)
2. Виноград Н.О. Пташиний грип // Львівський медичний часопис / Acta medica Leopoliensia. – 2005. – V. 11, № 1. – С. 73-77.
3. Avian Influenza Infection in Humans. Available at <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-flu-humans.htm>
4. Ой летіли дикі гуси... і принесли пташиний грип // Надзвичайна ситуація. – 2005. – № 8 (94) / Інформація з [www.mns.gov.ua](http://www.mns.gov.ua)
5. Поліщук М. Епідемічна та епізоотична ситуації у світі щодо пташиного грипу // Ваше здоров'я: Медична газета України. – 2005. – № 34, 9-15 вересня. – С. 11.
6. Шипулин Г. Эпизоотия птичьего гриппа в Российской Федерации // СЕС – профілактична медицина. – 2005. – № 5. – С. 66-69.
7. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/H5N1 reported to WHO. Available at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2005\\_10\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_20/en/index.html)
8. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 1374-1385.
9. Chotpitayasunondh T., Ungchusak K., Hanshaoworakul W. et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004 // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11. – P. 201-209.
10. CDC. Overview of 2003-04 Avian Influenza Outbreaks. Available at <http://www.cdc.gov/avian/outbreaks/h5n1.htm>
11. de Jong M.D., Cam B.V., Qui P.T. et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 686-691.
12. To K.F., Chan P.K., Chan K.F. et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus // J. Med. Virol. – 2001. – V. 63. – P. 242-246.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

13. Professional Guidance on Avian Influenza (Bird Flu). Available at <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/index.htm>

14. World Health Organization. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness. 2005. Available at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/avian\\_labtests1.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests1.pdf)

15. Новые данные доказывают эффективность тамифлю (озельтамивира) касательно вирусов человеческого и птичьего гриппа H5N1. Эксперты подтверждают основную роль Тамифлю (озельтамивира) в преодолении пандемии и призывают к накоплению этого препарата: Інформація для лікарів // Сучасні інфекції. – 2004. – № 3. – С. 101-103.

16. Новые доказательства эффективности тамифлю относительно вирусов человеческого и птичьего гриппа // Здоров'я України. – 2004. – № 21. – С. 29-30.

17. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1). February 20, 2004. Available at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/Guidelines\\_Clinical\\_Management\\_H5N1\\_rev.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidelines_Clinical_Management_H5N1_rev.pdf)

18. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 1363-1373.

19. Ferguson N.M., Cummings D.A., Cauchemez S. et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in

Southeast Asia // Nature. – 2005. – V. 437. – P. 209-214.

20. Указ Президента України «Про введення надзвичайного стану в населених пунктах Автономної Республіки Крим». Available at <http://www.rada.gov.ua:8080/pls/zweb/webproc34?id=&pf3511=26323&pf35401=81969>

21. Questions and Answers H5N1 Avian Flu Vaccine Trials. Available at <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2005/avianfluvax.htm>

22. Availability of H5N1 prototype strains for influenza pandemic vaccine development. Available at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/avian\\_influenza\\_prototype\\_strains.htm](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains.htm)

### THE PROBLEM OF INFLUENZA AVIAN

I.O. Sytnyk, M.A.Andreychyn

*SUMMARY. The paper represents the contemporary information concerning recently discovered disease – influenza avian. Its origin, etiology, epidemiology, clinical signs, laboratory diagnostics, treatment, organization of antiepidemic and preventive measures are described. The risk of morbidity, therapeutic efficiency of antiviral chemoremedies and perspective of vaccination are reviewed.*

### ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Звертаємось до Вас із пропозицією надсилати листи, присвячені ювілеям видатних учених, лікарів-інфекціоністів, мікробіологів, паразитологів і епідеміологів. Пошануймо подвижників боротьби з інфекційними хворобами в Україні!

*Редколегія журналу "Інфекційні хвороби".*

О.Л. Гошко, В.І. Матяш

# Етіологічна структура герпесвірусного нейроінфекційного процесу

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

*Проаналізовано етіологічну структуру герпесвірусних уражень нервової системи 124 пацієнтів. У хворих з хронічним рецидивним перебігом найчастіше було виявлено асоційовану герпесвірусну інфекцію (68,6 %), у структурі якої переважало поєднання HSV+CMV (24,2 %), HSV+CMV+EBV (21,0 %). Активна моновірусна інфекція домінувала у пацієнтів з гострим і підгострим початком захворювання (31,5 %), у структурі якої переважали HSV (13,7 %) і EBV (9,7 %), дещо рідше знаходили CMV (8,1 %). Для точнішого встановлення етіології нейроінфекційного процесу рекомендується тестування кількох біологічних середовищ у динаміці, з обов'язковим дослідженням спинномозкової рідини (СМР).*

За даними ВООЗ, майже 90 % населення Земної кулі інфіковано одним чи кількома типами з 8 клінічно значущих герпесвірусів (ГВ) [1-3]. У структурі нейроінфекцій герпесвірусне ураження нервової системи посідає особливе місце як за вагомістю клінічних проявів і несприятливим прогнозом, так і за особливостями морфологічних змін [4-6]. Прогноз захворювання та ефективність противірусної терапії багато в чому залежать від своєчасності й точності встановлення етіологічного фактора. Прижиттєве встановлення етіології даної нейроінфекції стало можливим тільки після того, як у практику було запроваджено високочутливі, специфічні лабораторні тести: полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), імуноферментний аналіз (ІФА), що дозволяють у короткий термін досліджувати різні біологічні середовища [7-9]. Але незважаючи на досягнуті успіхи в лабораторній діагностиці герпесвірусної інфекції (ГВІ), механізми взаємодії вірусів між собою, патогенна роль кожного їх типу в організмі людини і причини хронізації нейроінфекційного процесу до кінця не вивчені.

Завданням цього дослідження було вивчення етіологічної структури герпесвірусної нейроінфекції, визначення взаємозв'язку між клінічною

формою, особливостями перебігу захворювання і типом вірусу/вірусів.

## Матеріали і методи

Об'єктом вивчення були пацієнти з вірусним ураженням нервової системи, які перебували на обстеженні й лікуванні у відділенні детоксикації інституту з 2002 по 2004 рр.

Діагноз визначали на підставі анамнезу хвороби, даних клініко-неврологічного обстеження, результатів інструментальних методів обстеження: магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного, спинного мозку, електроенцефалографії (ЕЕГ), рео-ЕЕГ. Етіологію недуги встановлювали шляхом виявлення методами ПЛР, ІФА маркерів реплікативної активності ГВ у крові й лікворі. Визначальним вважали виявлення фрагментів ДНК вірусів у лікворі й крові і/чи специфічних антитіл до герпесвірусів у діагностичних титрах, за умови наступної сероконверсії. Враховували також виявлення в лікворі підвищених (понад 1:10) титрів антитіл класу IgG до ГВ, за умови наявності відповідних клініко-неврологічних проявів. Вірусологічні дослідження проводили в лабораторії Українського діагностичного центру і ДНК-лабораторії м. Києва.

## Результати досліджень та їх обговорення

Було обстежено 124 пацієнти з явищами вірусного ураження нервової системи (жінок – 83, чоловіків – 41). Вік пацієнтів становив від 13 до 65 років; середній вік – (44,5±13,2) року. При обстеженні були виділені такі клінічні форми ураження нервової системи: арахноїдит – 1,6 %, арахноенцефаліт – 56,5 %, розсіяний енцефаломієліт – 12,1 %, енцефаломієлополірадикулоневрит – 12,9 %, менінгоенцефаліт – 4,0 %, полірадикулоневрит – 9,7 %, гангліоніт – 0,8 %, енцефаліт – 2,4 %. Головними неврологічними синдромами в пацієнтів були: астеничний – 100 %, цефалгічний – 97,6 %, лікворо-гіпертензивний – 58,9 %, вегетативні – 83,1 %, рухові, чутливі порушення – 89,5 %, недостатність функції черепних нервів – 72,6 %, психопатологічна симптоматика – 75,8 %.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За ступенем тяжкості переважали середньотяжкі (71,0 %) і тяжкі форми (25,8 %), за характером і тривалістю хвороби – хронічний рецидивний перебіг (57,2 % хворих), рідше гострий (26,6 %) і підгострий (16,1 %).

Було встановлено, що своєчасна клінічна діагностика герпесвірусної інфекції складна у зв'язку з неспецифічністю і поліморфізмом симптомів. За даними анамнезу було виявлено, що тривалість хвороби в досліджуваній групі складала від кількох тижнів до 10 років і більше (у середньому 3,8 року). Відсутність адекватної терапії протягом такого тривалого періоду сприяла прогресуванню захворювання і розвитку ускладнень як з боку нервової системи, так і з боку внутрішніх органів.

Під час обстеження було встановлено, що в 40 (32,3 %) пацієнтів виявлено активний моновірусний процес, у 84 (67,7 %) хворих в одному і/чи двох біологічних середовищах – фрагменти ДНК і/чи діагностичні титри антитіл до кількох типів ГВ. На підставі цього припустили наявність у цієї групи пацієнтів активної асоційованої герпесвірусної інфекції. У таблиці 1 представлено етіологічну структуру герпесвірусної інфекції у пацієнтів з

різними неврологічними формами. При вивченні взаємозв'язку між типом (ами) вірусу(ів) і клінічною формою, перебігом захворювання були виявлені деякі особливості.

У пацієнтів з арахноенцефалітом з гострим чи підгострим початком недуги найчастіше реєстрували реплікативну активність одного провідного типу ГВ (у 10 випадках – EBV, у 6 – HSV1/2, у 4 – CMV).

У 41 хворого з тривалим хронічним перебігом захворювання були виявлені ознаки реплікативної активності кількох типів ГВ, серед яких домінували такі асоціації: HSV1/2+CMV (30,0 %), HSV1/2+CMV+EBV (20,0 %), HSV1/2+EBV (7,1 %). У 46 (65,7 %) випадках до різних асоціацій входив HSV, у зв'язку з чим можна припустити провідну роль цього типу ГВ як тригерного чинника або як кофактора в розвитку хронічного нейроінфекційного процесу.

Розсіяний енцефаломієліт був діагностований у 15 пацієнтів, з них у 13 (86,6 %) виявлені різні складні асоціації ГВ, серед яких домінувало поєднання HSV1/2+CMV+EBV (40,0 %). У 6 випадках в асоціаціях було виявлено HHV6, у 2 – HHV8. Етіологічна роль цих типів вірусів у розвитку розсія-

Таблиця 1

Етіологічна структура герпесвірусних уражень нервової системи

| Тип вірусу/вірусів      | Клінічна форма        |      |                 |      |                                |      |                       |      |                                        |      |                |      |                           |       |
|-------------------------|-----------------------|------|-----------------|------|--------------------------------|------|-----------------------|------|----------------------------------------|------|----------------|------|---------------------------|-------|
|                         | Арахноенцефаліт, n=70 |      | Арахноїдит, n=2 |      | Розсіяний енцефаломієліт, n=15 |      | Менінгоенцефаліт, n=5 |      | Енцефаломієлополірадикуло-неврит, n=16 |      | Енцефаліт, n=3 |      | Полірадикуло-неврит, n=13 |       |
|                         | абс.                  | %    | абс.            | %    | абс.                           | %    | абс.                  | %    | абс.                                   | %    | абс.           | %    | абс.                      | %     |
| HSV1/2                  | 7                     | 10,0 | -               | -    | -                              | -    | 1                     | 20,0 | 1                                      | 6,3  | 1              | 33,3 | 7                         | 58,3  |
| CMV                     | 4                     | 5,7  | -               | -    | 2                              | 13,3 | 1                     | 20,0 | 1                                      | 6,3  | -              | -    | -                         | -     |
| EBV                     | 11                    | 15,7 | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | 3                                      | 18,8 | -              | -    | -                         | -     |
| VZV                     | -                     | -    | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | 1                         | 100,0 |
| HSV1/2+CMV              | 21                    | 30,0 | 1               | 50,0 | 1                              | 6,7  | 1                     | 20,0 | 3                                      | 18,8 | -              | -    | 3                         | 25,0  |
| CMV+EBV                 | 1                     | 1,4  | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | 1                                      | 6,3  | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+HHV6             | 1                     | 1,4  | -               | -    | -                              | -    | 1                     | 20,0 | 1                                      | 6,3  | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+EBV              | 5                     | 7,1  | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | 1                                      | 6,3  | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+VZV              | 1                     | 1,4  | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | -                                      | -    | 1              | 33,3 | 1                         | 8,3   |
| HSV1/2+CMV+ HHV6 + HHV8 | -                     | -    | 1               | 50,0 | 1                              | 6,7  | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+CMV+EBV          | 14                    | 20,0 | -               | -    | 6                              | 40,0 | 1                     | 20,0 | 3                                      | 18,8 | 1              | 33,3 | 1                         | 8,3   |
| HSV1/2+CMV+HHV6         | 1                     | 1,4  | -               | -    | 2                              | 13,3 | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+CMV+EBV+ HHV6    | 2                     | 2,9  | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+HHV6+HHV8        | 1                     | 1,4  | -               | -    | 1                              | 6,7  | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+CMV+VZV          | -                     | -    | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | 1                                      | 6,3  | -              | -    | -                         | -     |
| EBV+HHV6                | -                     | -    | -               | -    | 1                              | 6,7  | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | -                         | -     |
| HHV6+HHV8               | 1                     | 1,4  | -               | -    | 1                              | 6,7  | -                     | -    | -                                      | -    | -              | -    | -                         | -     |
| HSV1/2+EBV+HHV6         | -                     | -    | -               | -    | -                              | -    | -                     | -    | 1                                      | 6,3  | -              | -    | -                         | -     |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного склерозу й інших демієлінізуючих захворювань нині широко вивчається. Середня тривалість хвороби в групі пацієнтів з асоційованою інфекцією становила 4,3 року. Перебіг недуги до лікування у 8 хворих мав хронічний прогредієнтний характер, у 5 – хронічний ремітантний. Моновірусну інфекцію у пацієнтів з розсіяним енцефаломієлітом було виявлено тільки у 2 хворих, і в обох випадках вона була зумовлена CMV.

Асоційована герпесвірусна інфекція домінувала в етіології у пацієнтів з діагнозом енцефаломієлополірадикулонеуриту. Під час вірусологічного дослідження в 11 з 16 (68,8 %) випадків виявлені різні поєднання ГВ, серед яких з однаковою частотою (по 18,8 %) траплялися HSV1/2+CMV і HSV1/2+CMV +EBV. Середня тривалість хвороби в цій групі пацієнтів становила 3,5 року, перебіг недуги у 8 осіб мав хронічний рецидивний, а у 3 – хронічний прогредієнтний характер. Моновірусну інфекцію виявлено у 5 хворих, переважно в осіб з гострим початком захворювання (у 3 – EBV, по 1 – HSV1/2 і CMV). Так, у 3 хворих з гострим тяжким перебігом енцефаломієлополірадикулонеуриту (за типом Гійєна-Барре) при вірусологічному дослідженні було виявлено ДНК EBV у крові, в лікворі визначали IgM з подальшою сероконверсією.

Характерним є те, що у пацієнтів з наведеними вище клінічними формами (арахноенцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, енцефаломієлополірадикулонеурит) серед вірусних асоціацій домінували поєднання HSV1/2+CMV+EBV, HSV1/2+CMV.

На нашу думку, таке поєднання вірусів найнесприятливіше. Незважаючи на структурну і антигенну спільність, ці типи ГВ відрізняються за механізмом проникнення в межі центральної нервової системи (ЦНС) і тропністю до різних структур нервової системи, що сприяє не тільки дифузному ураженню центральної і периферичної нервової системи, а й підвищує ризик розвитку нейроавтоімунних процесів. Етіопатогенетична терапія в цих випадках, як було зазначено раніше, у зв'язку з різною чутливістю вірусів до нуклеозидних препаратів, складна і вимагає комплексного підходу.

Менінгоенцефаліт (4,2 %) і енцефаліт (2,4 %) були класичними формами нейроінфекційного процесу. Клінічно вони відрізнялися гостротою початку, стадійністю появи неврологічних синдромів і тяжкістю перебігу. При встановленні етіологічного чинника у пацієнтів особливу увагу звертали на дослідження СМР. У 4 випадках з 7 в СМР були виявлені фрагменти ДНК HSV1/2, в 1 – CMV. У 3 хворих одночасно в крові були виявлені підви-

щені титри специфічних антитіл класу IgM до CMV, EBV, що дало можливість виділити такі асоціації: HSV1/2+CMV+EBV, HSV1/2 +EBV, HSV1/2+HHV6. У СМР пацієнтів з енцефалітом у всіх випадках були виявлені підвищені титри антитіл IgG до HSV1/2. Додатково у 3 пацієнтів у крові визначали діагностичні титри специфічних антитіл IgM до CMV, VZV, EBV. Привертає увагу те, що в усіх випадках результати вірусологічного дослідження СМР не збігалися з результатами дослідження крові. Це свідчить про необхідність одночасного тестування кількох біологічних субстратів, що не тільки підвищує точність встановлення етіологічного чинника, а й дасть змогу раціонально підібрати протівірусну терапію. На нашу думку, виявлення специфічних антитіл класу IgM до CMV, EBV у пацієнтів з гострими герпетичними менінгоенцефалітами, енцефалітами може свідчити про те, що ці віруси є першопричиною у розвитку поліорганної патології та нейроінфекційного процесу, бо хронічна рецидивна герпесвірусна інфекція (CMV, EBV) сприяє розвитку виражених імунних змін і порушенню структури фізіологічних бар'єрів (гематоенцефалічного). Це призводить не тільки до реактивації інших нейротропних типів вірусів, а й підвищує ризик проникнення в межі ЦНС бактерій і грибів.

Полірадикулонеурит був діагностований у 12 (9,7 %) хворих, переважно в осіб, які мають рецидивний генітальний герпес (10 хворих), кількість рецидивів у яких перевищувала 6 і більше разів на рік, а тривалість хвороби більше 3 років. У всіх пацієнтів у крові до HSV1/2 були виявлені тільки підвищені титри антитіл класу IgG (більше, ніж у 4 рази), за наявності клініки рецидивного генітального герпесу. Додатково в 5 випадках визначали антитіла класу IgM до CMV, EBV, VZV. Наведені дані підтверджують той факт, що у хворих з частим рецидивним генітальним герпесом на тлі виражених імунних порушень вірусологічна картина може не відповідати клінічній.

## Висновки

1. Нейроінфекційний процес може бути спричинений як моновірусною, так і асоційованою герпесвірусною інфекцією. Для підвищення точності визначення етіології захворювання і підбору протівірусної терапії рекомендується одночасне тестування кількох біологічних середовищ у динаміці хвороби. Дослідження СМР у пацієнтів з підозрою на інфекційне ураження нервової системи є обов'язковим.

2. Найчастіше (67,7 %) активна асоційована герпесвірусна інфекція спостерігалася у пацієнтів з тривалим хронічним рецидивним перебігом недуги. Серед асоціацій домінували поєднання HSV1/2+CMV (24,2 %) і HSV1/2+CMV+EBV (21,0 %).

3. У пацієнтів з гострим і підгострим початком захворювання домінувала моновірусна інфекція (32,3 %), у структурі якої найчастіше були діагностовані HSV1/2 (13,7 %) і EBV (9,7 %), рідше CMV (8,1 %).

4. У пацієнтів з такими неврологічними формами, як розсіяний енцефаломієліт, енцефаломієлополірадикулоневрит, у патогенезі яких домінують вірусіндуковані й автоімунні процеси демієлінізації, були виявлені складні асоціації ГВ, до складу яких, разом з провідними типами ГВ, входять маловивчені в клінічному і терапевтичному плані HHV6, HHV8.

### Література

1. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Ирдисова Ж.Р. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса // Неврологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 46-52.
2. Протас И.И., Хмара М.Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – № 2. – С. 73-75.
3. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия. – 1998. – № 7. – С. 72-76.
4. Руденко А.О., Муравська Л.В., Берестова Т.Г. та ін. Сучасні особливості моногерпесвірусних уражень нервової системи за даними клініко-інструментальних досліджень // Сучасні інфекції. – 2003. – № 2. – С. 37-43.

5. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М.: ОАО Медицина, 2004. – 416 с.

6. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для врачей многопрофильных стационаров. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 448 с.

7. Jeffery K.J.M., Read S.J., Peto T.E.A. et al. Diagnosis of viral infection of central nervous system: clinical interpretation of PCR results // Genitourin. Med. – 1997. – V. 349. – P. 313-317.

8. Sasadeuz J.J., Saks S.L. Herpes latency, meningitis, radiculomyopathy and disseminated infection // Ibid. – 1994. – V. 70. – P. 369-377.

9. Whitley R.J. Viral encephalitis // Ibid. – 1990. – V. 323, N 4. – P. 242-250.

### ETIOLOGIC STRUCTURE OF HERPES-VIRUS NEUROINFECTION PROCESS

O.L. Hoshko, V.I. Matyash

**SUMMARY.** *The etiologic structure of herpes-virus lesions of nervous system of 124 patients was analysed. In the patients with chronic recurrent course of disease the associated herpes-virus infection was revealed most often (68,6 %). In its structure prevailed the combinations HSV+CMV (24,2 %), HSV+CMV+EBV (21,0 %). In the patients with acute and subacute beginning of the disease prevailed an active monoviral infection (31,5 %), in structure of which predominated HSV (13,7 %) and EBV (9,7 %), a bit more seldom was found CMV (8,1 %). For more accurate definition of etiology of neuroinfection process was recommended the testing of some biological mediums in dynamics with obligatory research of cerebrospinal liquid.*

**В.В. Маврутенков**

## **РОЛЬ DRB1-ЛОКУСУ ГІСТОСУМІСНОСТІ ЛЮДИНИ У ФОРМУВАННІ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ГЕРПЕСВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ ВТИПУ (ЕПШТЕЙНА-БАРР)**

Дніпропетровська державна медична академія

*Предметом дослідження є поліморфізм генів DRB1-локусу HLA класу II в осіб з різними клінічними варіантами інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). З цією метою за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) було проведено типування нуклеотидної послідовності генів DRB1-локусу, а також ДНК ВЕБ, які отримані з лімфоцитів периферичної крові. У результаті досліджень було показано, що алель DRB1\*04 – ген-протектор, який забезпечує субклінічний перебіг інфекції та пригнічення персистування ДНК ВЕБ у лімфоцитах периферичної крові. Люди, які мають алелі DRB1\*13 (06) та DRB1\*16, є найбільш вразливими щодо розвитку інфекційного мононуклеозу і лімфопроліферативних захворювань, що асоціюються з ВЕБ-інфекцією.*

*Алель DRB1\*13 (06) є предикатом схильності до персистенції ДНК ВЕБ у лімфоцитах периферичної крові. Наявність у DR-локусі II класу HLA алелі DRB1\*07 вказує на високий ризик виникнення тромбоцитопенії в умовах ВЕБ-інфікування.*

ВЕБ-інфекція – це антропонозне захворювання з родини Herpesviridae [1-3]. Убіквітарність поширення, масовість інфікування і схильність ВЕБ до персистування ставлять перед лікарем два основних питання. По-перше, чи дійсно виявлена патологія обумовлена ВЕБ-інфекцією? І, по-друге, чому ВЕБ-інфекція, опортуністична по суті, маніфестувала і чим це загрожує пацієнту? Якщо в першому випадку клініцист зможе одержати відповідь завдяки наявності в лабораторному арсеналі імунологічних і молекулярно-генетичних досліджень, то друге питання в більшості випадків залишається невирішеним. З позиції етіології причини маніфестації інфекції не зрозумілі, тому що ВЕБ має два типи: А і В, які між собою клінічно не розрізняються [4, 5]. Найбільш ймовірно розмаїтість клінічних проявів (від інпаарантних форм

до В-лімфом), насамперед, визначається імуногенними властивостями людського індивідуума. Як відомо, сила і характер імунної відповіді зумовлені генами головного комплексу гістосумісності (ГКГ) і, насамперед, специфічностями DR-локусу II класу. Нині вже відомо біля сотні інфекційних і соматичних захворювань, що мають генетичну основу [6]. Таким чином, установлення конкретних імуногенних факторів, що визначають перебіг інфекційного процесу, є новим аспектом у розумінні патогенезу ВЕБ-інфекції.

Метою роботи було вивчення поліморфізму DRB1-локусу II класу ГКГ в осіб із захворюваннями, що асоціюються з ВЕБ-інфекцією.

### **Матеріали і методи**

У дослідженні взяли участь 55 осіб віком від 1 до 37 років, серопозитивних щодо ВЕБ-інфекції. За етнічним складом вся когорта спостереження була представлена тільки українцями або росіянами, які є домінуючими націями, що проживають на території Наддніпрянщини. Усі пацієнти були розділені на п'ять груп залежно від клінічного статусу: I група (n=14) – клінічно здорові «ВЕБ-позитивні» особи; II (n=11) – хворі на типовий інфекційний мононуклеоз (ІМ); III (n=16) – пацієнти з неспецифічною лімфаденопатією (НЛА); IV (n=7) – діти, хворі на лімфогранулематоз (ЛГМ), і V група (n=7) – діти з гострою тромбоцитопенією (ГТ).

Типування алелей DRB1-локусу II класу ГКГ проводилося методом ПЛР із ДНК лейкоцитів периферичної крові. У роботі використовували комерційні набори фірми «ДНК-технологія» (Москва, РФ), що дозволяють ідентифікувати 14 специфічностей DRB1-локусу II класу ГКГ. При цьому варто звернути увагу на те, що деякі алелі створюють так звані «широкі» специфічності унаслідок перехресного реагування. У таких випадках «широкі» специфічності приводилися поряд у дужках. Як загальну популяцію, що характеризує розподіл генів DRB1-локусу II класу ГКГ серед жителів Наддніпрянщини, використовувалися дані лабораторії клінічної імуногенетики

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відділення хронічного гемодіалізу і трансплантації нирок обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова (м. Дніпропетровськ).

Клінічний діагноз у кожній групі спостереження підтверджували лабораторними, інструментальними, а за необхідності – й морфологічними дослідженнями залежно від характеру захворювання. Верифікація ВЕБ-інфекції ґрунтувалась на виявленні в сироватці крові протівірусних антитіл: до капсидного (VCA-IgM), раннього (EA-IgG) і ядерного (EBNA-IgG) антигенів збудника методом імуноферментного аналізу (ІФА). Крім того, було проведено виділення ДНК ВЕБ з лейкоцитів периферичної крові методом ПЛР, для чого використовували ампліфікаційні тест-системи фірми «Амплісенс» (Москва, РФ). Технічне виконання досліджень методом ПЛР здійснено у відділі молекулярно-генетичних досліджень (к.б.н. Т.В. Маврутенковою) діагностичного центру Дніпропетровської медичної академії.

Отримані дані оброблені за допомогою пакету програм статистичного аналізу *STATISTICA 5.0*. Вірогідність відмінностей показників оцінювали з використанням точного критерію Фішера і критерію Хі-квадрат Пирсона (2). Для оцінки ступеня ризику виникнення захворювання розраховували показник «відношення шансів» (ВШ, odds ratio) [7]:

$$BШ = \frac{a \cdot d}{b \cdot c},$$

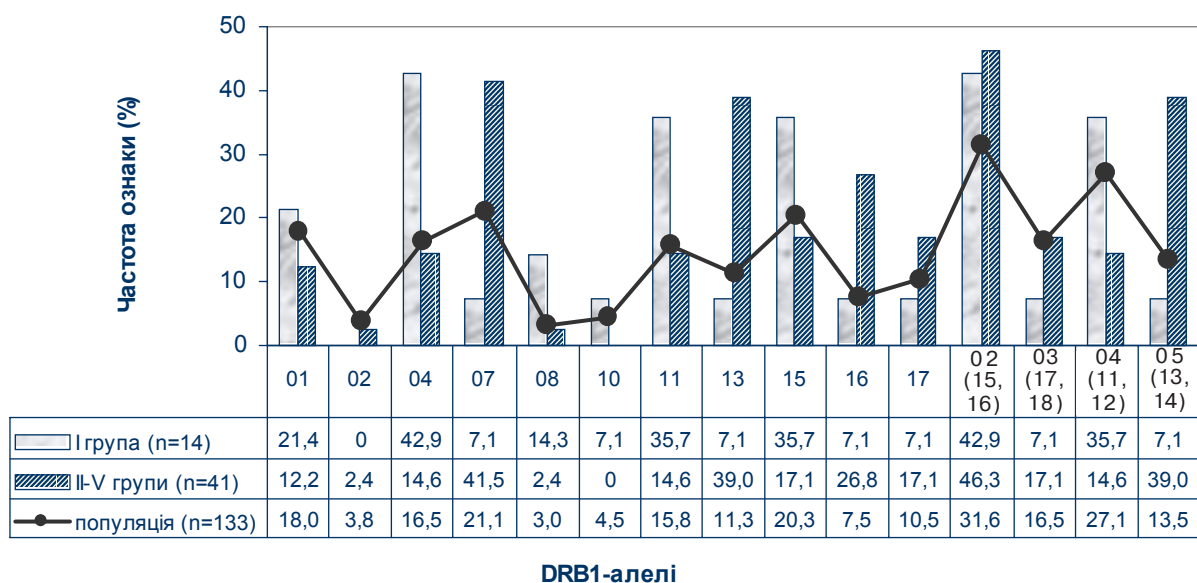
де а – основна група з наявністю ефекту (ознаки), b – контрольна група з наявністю ефекту, c – відсутність ефекту в основній групі, d – відсутність ефекту в контрольній групі.

Значення ВШ від 0 до 1 відповідає зниженню ризику; при показниках ВШ, рівних 1, розбіжностей немає, тоді як ВШ, що перевищує 1, вказує на підвищений ризик захворювання.

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень, наведені на малюнку 1, свідчать про те, що клінічно здорові «ВЕБ-серопозитивні» особи вірогідно частіше, ніж пацієнти з ВЕБ-асоційованою патологією, мали специфічність DRB1\*04 ( $P < 0,05$ ). Таким чином, цю алель слід розглядати як ген резистентності стосовно виникнення ІМ і асоційованих з ним патологій. Цікаво відзначити, що специфічність DRB1\*04 є генетичним предикатом виникнення таких захворювань, як ревматоїдний артрит і цукровий діабет [6]. У зв'язку з цим слід більш виважено поставитися до ролі інфекції ВЕБ як можливого тригера зазначених захворювань. Крім того, привертає увагу той факт, що в зазначеній групі частіше, ніж у пацієнтів з ВЕБ-асоційованою патологією, траплялися алелі DRB1\*11 ( $P = 0,12$ ) і DRB1\*15 ( $P = 0,26$ ). Якщо підсумувати частки трьох вищевказаних специфічностей у загальній популяції, то виявиться, що 52,6 % людей, можливо, переносять ВЕБ-інфекцію у субклінічній формі.

Аналіз даних імуногенетичних досліджень пацієнтів у групах, що залишилися, показав наступне. У хворих з лімфопроліферативним синдромом (II, III та IV групи) загальним геном схильності є специфічність DRB1\*13 (06),  $P < 0,05$  (табл. 1). При цьому у власників цієї алелі показник ВШ виникнення однієї з розглянутих патологій коливався від 6 до 17 разів. Іншим за значимістю геном схильності у хворих на ІМ і НЛА є специфічність DRB1\*07 ( $P < 0,1$ ), а в хворих з ЛГМ – алель DRB1\*16 ( $P < 0,05$ ).



Мал. 1. Розподіл генів ГКГ у групах спостереження і генеральній популяції.

Розподіл генів ГКГ у різних групах носіїв ВЕБ-інфекції

| DRB1-алелі | I група (n=14) | II група (n=11)   |      | III група (n=16)  |      | IV група (n=7) |      | V група (n=7)    |      |
|------------|----------------|-------------------|------|-------------------|------|----------------|------|------------------|------|
|            | %              | %                 | ВШ   | %                 | ВШ   | %              | ВШ   | %                | ВШ   |
| 01         | 21,4           | 0                 | 0,0  | 18,8              | 0,9  | 14,3           | 0,6  | 14,3             | 0,6  |
| 04         | 42,9           | 18,2              | 0,3  | 18,8              | 0,3  | 14,3           | 0,2  | 0*               | 0,0  |
| 07         | 7,1            | 36,4 <sup>#</sup> | 7,4  | 31,3 <sup>#</sup> | 5,9  | 28,6           | 5,2  | 85,7*            | 78,0 |
| 08         | 14,3           | 9,1               | 0,6  | 0                 | 0,0  | 0              | 0,0  | 0                | 0,0  |
| 11         | 35,7           | 9,1               | 0,2  | 6,3*              | 0,1  | 14,3           | 0,3  | 42,9             | 1,4  |
| 13         | 7,1            | 54,5*             | 15,6 | 31,3 <sup>#</sup> | 5,9  | 57,1*          | 17,3 | 14,3             | 2,2  |
| 15         | 35,7           | 18,2              | 0,4  | 25,0              | 0,6  | 14,3           | 0,3  | 0,0 <sup>#</sup> | 0,0  |
| 16         | 7,1            | 27,3              | 4,9  | 25,0              | 4,3  | 42,9*          | 9,8  | 14,3             | 2,2  |
| 17         | 7,1            | 27,3              | 4,9  | 25,0              | 4,3  | 0              | 0,0  | 0                | 0,0  |
| 02 (15,16) | 42,9           | 45,5              | 1,1  | 45,5              | 1,1  | 57,1           | 1,8  | 28,6             | 0,5  |
| 03 (17,18) | 7,1            | 27,3              | 4,9  | 27,3              | 4,9  | 0              | 0,0  | 0                | 0,0  |
| 05 (11,12) | 35,7           | 9,1               | 0,2  | 9,1               | 0,2  | 14,3           | 0,3  | 42,9             | 1,4  |
| 06 (13,14) | 7,1            | 54,5*             | 15,6 | 54,5*             | 15,6 | 57,1*          | 17,3 | 14,3             | 2,2  |

Примітка. \* (#) –  $P < 0,05$  ( $P < 0,1$ ) порівняно з I групою.

Слід зазначити, що при ІМ і НЛА на специфічність DRB1\*16 також припадала четверта частина усіх випадків. Виявлені закономірності дозволяють зробити припущення про те, що особи – власники алелів DRB1\*13 (06), DRB1\*07 і DRB1\*16 складають «групу ризику» щодо розвитку лімфопроліферативних станів у випадку їхнього інфікування ВЕБ.

У V групі хворих домінуючим алелем схильності до виникнення ГТ виявилася специфічність DRB1\*07 ( $P < 0,001$ ), відзначена в 6 із 7 обстежених дітей. Звертає на себе увагу алель DRB1\*11 (05), що мав місце у 3 дітей. Як було показано вище, дана специфічність відносно часто (35,7 %) виявлялася в осіб із субклінічною формою інфекції ВЕБ (I група). Практичне значення цього факту полягає в тому, що при субклінічній формі або атипичній маніфестації ВЕБ в осіб з алелем DRB1\*11 (05) можливе виникнення гострої тромбоцитопенії (ВШ складає 1,4).

На малюнку 2 представлено зіставлення результатів виділення ДНК ВЕБ з лейкоцитів крові з алелями DRB1-локусу для встановлення генетичних маркерів, що визначають спроможність вірусу до внутрішньоклітинного персистування. З 52 обстежених у загальній когорті спостереження у 40 (76,9 %) пацієнтів була виділена ДНК, у 12 (23,1 %) осіб нуклеїнова кислота вірусу не визначалася. Як

видно з діаграми, ДНК ВЕБ переважно виявлялася в осіб з алелем DRB1\*13 (06),  $P < 0,08$ . При цьому значення відносного ризику ВШ=6,6 свідчить про наявність вираженої залежності між носійством даного алеля і персистенцією вірусу. Алель DRB1\*04, навпроти, володіє протективним ефектом щодо можливості персистування ДНК ВЕБ у лімфоцитозах периферичної крові (ВШ=0,25,  $P < 0,1$ ). Клінічний аспект виявленого факту має значення для осіб з уродженим чи придбаним імунodefіцитом (ВІЛ, пухлини чи ятрогенна імуносупресія при трансплантації), виступаючи як предикат ризику реактивації інфекції ВЕБ у пацієнта.

Обговорюючи отримані результати, необхідно відзначити особливість ВЕБ-інфекції, яка полягає в схильності до персистування збудника, що призводить до лімфопроліферативних або аутоімунних процесів. Відомо, що з DR-локусом II класу ГКГ тісно зв'язані гени імунореактивності (Ir), що визначають силу імунної реакції на конкретний антиген [8]. При цьому антигени II класу відіграють двояку роль: з одного боку, як презентуючі молекули, а з іншого – як акцептори для проникнення вірусу у середину клітини [9-11]. Можливо, специфічності DRB1\*13 (06) і DRB1\*16 зв'язані з Ir-генами слабкої імунної відповіді на ВЕБ, що створюють передумови для проникнення, персистенції вірусу і розвитку лімфопроліферативних станів.

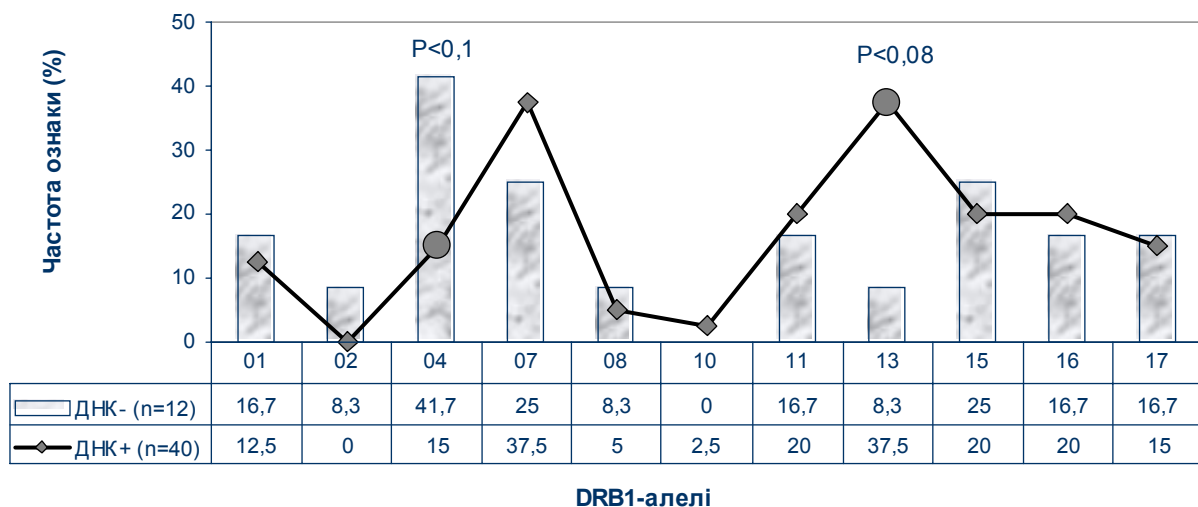
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВЕБ давно розглядається як потенційний етіологічний фактор ГТ [12, 13]. Однак, з огляду на пандемічний характер епідпроцесу (не з точки зору швидкості поширення, а за охопленням населення), виникнення ГТ – досить рідке ускладнення при інфекції ВЕБ. Цей клінічний факт побічно підтверджує необхідність у генетичній схильності для розвитку ГТ. Ймовірна роль ВЕБ полягає в гіперекспресії продуктів алелі DRB1\*07 на мембрані тромбоцитів (вірус-індуковані автоантигени), провокуючи тим самим атаку імунної системи на ці антигени. Справа в тому, що молекули, які кодується алелями II класу ГКГ, здійснюють представлення чужорідного антигену на мембрані клітин-мішеней тільки для Т-хелперів (CD3+4+), що є «диригентами імунної відповіді» [14]. Усе це в сукупності призводить до виникнення аутоімунних уражень, і зокрема ГТ.

Разом з тим необхідно визнати, якщо при ІМ етіологічне значення ВЕБ не викликає сумніву, то стосовно НЛА, ЛГМ або ГТ інфікованість цим вірусом може мати, у всякому разі в конкретного пацієнта, характер епіфеномену. Порівняльний аналіз асортименту алелей DRB1-локусу II класу ГКГ дозволив виявити домінування в когорті спостереження порівняно з генеральною сукупністю специфічностей DRB1\*13 (06) і DRB1\*16 ( $P < 0,012$ ) (мал. 1). Перевага зазначених алелей свідчить про селективну роль ВЕБ-інфекції у реалізації лімфопроліферативного потенціалу в такого контингенту пацієнтів (група ризику стосовно розвитку пухлини!). Водночас зв'язок ВЕБ-інфікування з присутністю алелі DRB1\*07 як умови виникнення ГТ залишається відкритим, тому що частота спостереження зазначеного гена вірогідно не відрізнялася між генераль-

ною популяцією і групами ВЕБ-позитивних пацієнтів ( $\chi^2=2,27$ ,  $P=0,132$ ). Крім того, необхідно враховувати, що спадкування алелей йде кодомінантно в складі гаплотипу (тобто в сукупності зі специфічностями інших локусів) і нерівнозначним за зчепленням [15]. Іншими словами, алельний склад гаплотипу може як демпфувати «потенційну хворобливість гена», так і навпаки, її експресувати. Тому найбільш цілісним уявленням про роль генетичних факторів у формуванні хвороби, і зокрема ГТ, буде визначення частоти наявності тих чи інших гаплотипів та їхніх значень нерівноваги за зчепленням.

Виявлений зв'язок між генами DRB1-локусу II класу ГКГ і патологією, зумовленою ВЕБ-інфекцією, має і терапевтичний аспект. Уся справа в тому, що захворювання, асоційовані з алелями DRB1-локусу, розглядаються як аутоімунні [16]. Те, що ВЕБ-інфекція провокує розвиток аутоімунних процесів, підтверджують раніше проведені власні дослідження [17]. Так, у сироватці хворих на ІМ методом імуноблотингу були виявлені аутоантитіла, що реагують з поліпептидами з молекулярною масою 23, 70, 120 та 140 кД. Ці білкові структури були тканинно-неспецифічними, тому що спостерігалися в мозку, шлунку і лімфоцитах. Виходячи із зазначеного, слід обережно здійснювати терапію ВЕБ-асоційованих патологій із застосуванням цитокінів, особливо  $\gamma$ -інтерферонів, що посилюють експресію антигенів (продуктів) генів DRB1-локусу II класу ГКГ на мембранах клітин. Разом з тим, ми анітрохи не агітуємо за бездумне застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні ІМ. Однак ці факти пояснюють патогенез уражень і доцільність використання цих препаратів у разі виникнення ускладнень, зокрема ГТ, при ВЕБ-інфекції.



Мал. 2. Зв'язок між поліморфізмом DRB1-локусу і наявністю персистування ВЕБ.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Висновки

1. Типування DRB1-локусу II класу ГКГ людини має важливе практичне значення для прогнозу клінічного перебігу ВЕБ-інфекції.
2. Алель DRB1\*04 – ген-протектор, що забезпечує субклінічний перебіг інфекції та пригнічення персистенції ДНК ВЕБ у лейкоцитах периферичної крові.
3. Особи з алеллю DRB1\*13 (06) і DRB1\*16 є найвразливішими щодо розвитку інфекційного мононуклеозу і лімфопроліферативних захворювань, що асоціюються з ВЕБ-інфекцією.
4. Алель DRB1\*13 (06) є предикатом схильності до персистування ДНК ВЕБ у лейкоцитах периферичної крові.
5. Наявність у DR-локусі II класу ГКГ алелі DRB1\*07 вказує на високий ризик виникнення тромбоцитопенії в умовах ВЕБ-інфікування.

### Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 856 с.
2. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 79-93.
3. Інфекційні хвороби у дітей (клінічні лекції) / За ред. С.О. Крамарева. – К.: МОПІОН, 2003. – 480 с.
4. Schooley R.T. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis) // Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. – 4<sup>th</sup> ed. – New York: Churchill Livingstone, 1995. – V. 2. – P. 1364-1377.
5. Macsween K. F., Crawford D.H. Epstein-Barr – recent advances // Lancet Infect. Dis. – 2003. – V. 3. – P. 131-140.
6. Hansen T.H., Carreno B.M., Sachs D.H.. The Major Histocompatibility complex // Fundamental immunology / Ed. W. E. Paul. - 3<sup>rd</sup> ed. – New York: Raven Press, 1993. – P. 577-628.
7. Флетчер З., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа-Сфера, 1998. – 352 с.
8. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської за ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
9. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.
10. Li Q.X., Spriggs M.K., Kovats S. et al. Epstein-Barr virus uses HLA class II as a cofactor for infection of B lymphocytes // J. Virol. – 1997. – V. 71. – P. 4657-4662.
11. Rensing M.E., van Leeuwen D., Verreck F.A. et al. Interference with TCR-HLA-DR interactions by EBV gp42 results

in reduced T-helper cell recognition // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2003. – V. 100. – P. 11583-11588.

12. Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Секреты педиатрии: Пер. с англ. – М.: СПб: БИНОМ, Невский диалект, 1999. – 784 с.
13. Walter R.B., Hong T.C., Bachli E.B. Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult // Pediatr. Dev. Pathol. – 1999. – V. 2. – P. 72-77.
14. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.
15. Клиническая иммунология и аллергология: Пер. с англ. / Под ред. Л. Лолора-младшего, Т.Фишера и Д.Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
16. Филиппов Ю.А., Гайдар Ю.А., Степанова Е.В. и др. Неинвазивная иммуногистохимическая слайд-диагностика аутоиммунных гепатитов // Гастроэнтерология. – Днепропетровськ, 2001. – Вип. 32. – С. 139-142.
17. Пат. 10486 Україна, МПК А6В5/00. Спосіб діагностики аутоімунних станів хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусною інфекцією Епштейна-Барр / Л.Р. Шостакович-Корецька, В.В. Маврутенков, В.В. Недзвечкий, С.В. Кириченко; Дніпропетр. держ. мед. академія; Заявл. 24.12.02; Опубл. 15.07.03. Бюл.№7.

### THE R<sub>K</sub>LE<sub>K</sub>F KR-L<sub>K</sub>CUS<sub>K</sub>F HUMAN HIST<sub>K</sub>C<sub>K</sub>MPATIBILITY C<sub>K</sub>MPLEX IN REVEL<sub>K</sub>PMENT<sub>K</sub>F INFECTI<sub>K</sub>US PR<sub>K</sub>CESS AT TYPE IV HERPES-VIRUS INFECTI<sub>K</sub>N (EPSTAIN-BARR)

V.V. Mavrutenkov

**SUMMARY.** The subject of the study is polymorphism of the genes of DRB1-locus of HLA class II in patients with different clinical manifestations of Epstein-Barr viral infection (EBV). To achieve this goal, genotyping of the nucleotide sequence of the genes of DRB1-locus, as well as the detection of EBV DNA from lymphomonocytes of peripheral blood was performed by means of polymerase chain reaction (PCR) method. The results of the performed study showed that the allele DRB1\*04 is a protective gene, which leads to subclinical course of the infection and inhibits the persistence of EBV DNA in lymphomonocytes of peripheral blood. The patients with the alleles DRB1\*13 (06) and DRB1\*16 (02) are the most susceptible to the development of infectious mononucleosis and lymphoproliferative disorder associated with EBV-infection. The allele DRB1\*13 (06) predicates the predisposition for EBV DNA persistence in lymphomonocytes of peripheral blood. The availability of class II HLA allele DRB1\*07 in DR-locus points out the high risk of thrombocytopenia development in conditions of EBV-infection.

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.9.578.825:616-036-08

**А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Т.Г. Берестова, Б.А. Пархомець,  
М.В. Окружнов, Ж.П. Сидорова, О.А. Карловський**

## **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ ЛЮДИНИ 6-го, 7-го ТА 8-го ТИПІВ**

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

*Обстежено 49 хворих з ураженнями нервової системи, в етіології яких брали участь віруси герпесу людини 6-го (HHV-6), 7-го (HHV-7), 8-го (HHV-8) типу. Ураження нервової системи вказаними вірусами спостерігалось переважно в осіб молодого та зрілого віку. Зареєстровано гострий, підгострий і хронічний перебіг захворювання. Вказані віруси як етіологічні чинники виявлялись у поєднанні з іншими вірусами родини *Herpesviridae*. HHV-6 частіше був асоційований з розсіяним енцефаломієлітом та арахноенцефалітом, HHV-7 і HHV-8 частіше викликали арахноенцефаліт. Терапія уражень нервової системи, спричинених вірусами герпесу людини 6-го, 7-го, 8-го типу, повинна включати препарати ганцикловіру, імуноглобуліни, інтерферони.*

Нині доведено, що з більш ніж 100 представників родини *Herpesviridae* лише 8 вірусів спроможні викликати захворювання у людини. Це  $\alpha$ -герпесвіруси – вірус герпесу простого 1-го та 2-го типів і варіцелла зостер;  $\beta$ -герпесвіруси – цитомегаловірус і віруси герпесу людини 6-го та 7-го типів;  $\gamma$ -герпесвіруси – вірус Епштейна-Барр і вірус герпесу людини 8-го типу. Викликають вони цілу палітру захворювань, від герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок, офтальмогерпесу, вітряної віспи, оперізувального герпесу, мононуклеозоподібного синдрому, синдрому хронічної втоми, раптової екзантеми, ретинопатії, гепатитів до назофарингеальної карциноми, лімфоми Беркіта, саркоми Капоші та тяжких уражень нервової системи [1]. Усі 8 вірусів відкриті в XX столітті. Починаючи з 1986 р., виділено віруси герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів, а можливість встановлення їх етіологічної ролі в Україні з'явилась лише в останні роки.

У 1986 р. у пацієнтів зі СНІДом і лімфопроліферативними захворюваннями ізолювано В-лімфотропний вірус людини (HBLV), який в 1987 р. пере-

йменовано на вірус герпесу людини 6-го типу (HHV-6). У 1988 р. HHV-6 ідентифіковано як причинний агент екзантеми субітум [2], яка клінічно описана ще в 1910 р., а гіпотеза про її вірусну етіологію висунута в 1941 р. У 1993 р. HHV-6 розподілено на 2 варіанти: HHV-6A та HHV-6B. Повний геном HHV-6A визначено в 1995 р., а HHV-6B – в 1999-му. Щодо останніх, то при дослідженні головного мозку 40 померлих дорослих від HHV-6 у 32 методом ПЛР виявлено ДНК HHV-6, з них у 20 % варіант А, в інших – варіант В. Одночасно обидва варіанти не визначались [3].

Вірус герпесу людини 7-го типу (HHV-7) ізолювано в 1990 р. з лімфоцитів периферичної крові у дітей [4]. Вірус герпесу людини 8-го типу (HHV-8) виділено від хворих із саркомою Капоші в 1994 р. [5].

HHV-6 є збудником екзантеми у новонароджених і дітей раннього віку. В Бразилії, під час спалахів екзантемних захворювань, досліджено 730 дітей з 8 дитячих центрів, у 15-20 % з них встановлено етіологічну участь HHV-6 [6]. У деяких хворих первинна інфекція проявляється підвищенням температури тіла, фебрильними судомами, менінгоенцефалітом, енцефалопатією, синдромом хронічної втоми, міалгічним енцефаломієлітом, гепатитом, пневмонією [7-9].

За даними літератури [10-12], з HHV-6 асоціюються енцефаліт, синдром Гійєна-Барє, раптова глухота, поперечний мієліт, неврит лицевого нерву, гострий дисемінований енцефаломієліт, дитяча міоклонічна епілепсія, блискавичний демієлінізуючий енцефаломієліт, хронічний мієліт, множинний склероз, при якому імуногістохімічними методами було виявлено антиген HHV-6 у бляшках, розташованих у зонах демієлінізації. В літературі є лише поодинокі дані про ураження нервової системи, викликаних HHV-7 та HHV-8 [13-15].

HHV-6, HHV-7 та HHV-8, як і всі віруси родини *Herpesviridae*, широко розповсюджені в людській

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

популяції. Інфікування ними відбувається ще в дитячому віці, а антитіла згодом виявляються більш ніж у 90 % населення [16]. Місцем персистенції HHV-6 та HHV-7 в організмі можуть бути слинні залози та мононуклеари крові [17]. Ці дані підтверджуються частішим знаходженням ДНК HHV-6 у плазмі крові та слині порівняно з ліквором [18]. Виходячи з наведеного, метою роботи було вивчення та удосконалення лікування уражень нервової системи, спричинених вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів.

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 49 хворих з ураженнями нервової системи, в етіології яких брали участь вказані віруси, в тому числі у 34 – HHV-6, у 9 – HHV-7, у 6 – HHV-8. За віком хворі розподілені таким чином: 14-18 років – 7, 19-29 років – 21, 30-44 роки – 17, 45-59 років – 3, старші – 1, за тяжкістю хвороби: середня тяжкість у 36, тяжкий ступінь у 13. Гострий перебіг хвороби був у 18, підгострий у 21, хронічний у 10.

З метою верифікації діагнозу застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА) для визначення антитіл класів IgM та IgG до HSV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 у сироватці крові та лікворі, а також метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), за допомогою якого визначали наявність фрагментів ДНК герпесвірусів у сироватці крові, спинномозковій рідині (СМР), слині.

### Результати досліджень та їх обговорення

При етіологічній участі HHV-6 у 19 випадках з 34 методом ПЛР виявлялась ДНК HHV-6, у тому числі у 3 хворих в слині, у 7 – в сироватці крові, у 6 – одночасно в слині та сироватці крові, у 3 – в лікворі. У 3 пацієнтів ДНК HHV-6 (у 2 в сироватці крові та в 1 у слині) знаходили разом з антитілами класів IgM та IgG в крові, у 3 – паралельно ДНК HHV-6 у слині та антитіла класу IgG у сироватці крові. Серед 9 встановлених HHV-7 – у 6 виявлені ДНК в слині та сироватці крові, в 1 – у сироватці крові, у 2 – в слині. Серед 6 випадків, де етіологічним чинником був HHV-8, у 2 виявлена ДНК в сироватці крові, в 1 – позитивний IgM у сироватці крові та у 3 – високі титри IgG у лікворі. HHV-6, HHV-7, HHV-8 поєднувались з іншими вірусами родини *Herpesviridae*. Так, HHV-6 комбінувався з EBV (13), EBV+HSV (7), HHV8 (4), HSV+CMV (3), HSV(3), CMV (2), EBV+HHV7 (1), CMV+EBV (1). HHV-7 поєднувався з EBV+HHV-6 (5), CMV (1), HHV-6 (2), CMV+EBV (1). HHV-8 поєднувався з HHV-6 (3), EBV+HHV-6 (1), HHV-6+HSV (1) і лише в одно-

му випадку був єдиним етіологічним чинником. Провідними в етіології захворювання вважалися віруси, ДНК яких або високі титри IgM та IgG знаходили в лікворі.

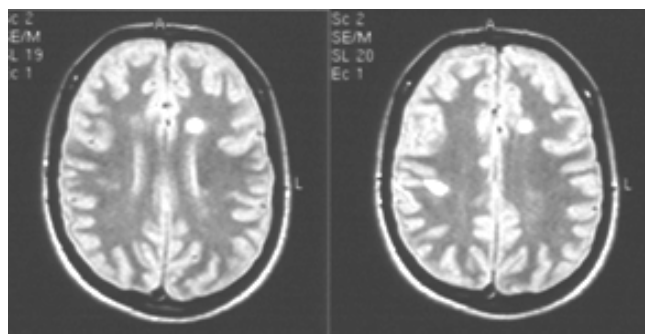
За залученням у патологічний процес структур центральної та периферичної нервової системи були сформульовані наступні клінічні діагнози: при етіологічній участі HHV-6 – розсіяний енцефаломієліт (РЕМ) у 13 хворих, арахноенцефаліт в 11, енцефаліт у 2, енцефаломієліт в 1, енцефаломієлополірадикулоневрит в 1, мієлополірадикулоневрит у 2, мієліт в 1, полірадикулоневрит у 2, неврит лицевого нерву в 1; при HHV-7 – арахноенцефаліт у 4, РЕМ в 1, енцефаліт у 2, синдром хронічної втоми в 1, невропатія лицевого нерву в 1; при HHV-8 – арахноенцефаліт у 3, РЕМ у 2, енцефаліт в 1 хворого.

Наводимо приклад вірусного енцефаліту, спричиненого HHV-6, що розвинувся на фоні персистоючої CMV, EBV та HSV 1-2 інфекцій:

*Хвора Г., 41 рік, історія хвороби № 680, занедужала в березні 2003 р., після розумового навантаження: з'явилися диплопія, відчуття закладення вух, слабкість, гірше закривалось праве око. Амбулаторне лікування виявилось неефективним. Госпіталізована в клініку 20.05.2003 р. При обстеженні методом ІФА в сироватці крові знайдені антитіла IgG HHV6 – 72 ум.од. (при нормі 0,5 ум.од.), IgG до HSV 1:2400, IgG до CMV 1:400; у лікворі антитіла IgG до HHV-6 35,9 ум.од., IgM 0,75 ум.од., до CMV та HSV IgG 1:2, до EBV 2,0 при нормі 0,5; ПЛР – негативна.*

НА МРТ в субкортикальному відділі лівої тім'яної частки перивентрикулярно біля заднього рогу лівого шлуночка візуалізується ділянка овальної форми з чіткими контурами 2 × 4 мм (мал. 1).

Імунограма – виявлені ознаки імунної недостатності і зниження загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, ознаки нейроінфекційного про-



Мал. 1. МРТ хворої Г., 41 р., до лікування.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цесу – висока спонтанна цитотоксичність, підвищені вміст циркулюючих імунних комплексів та рівень антитіл до загального білка мієліну.

Окуліст: OD – диск зорового нерву блідий, межі нечіткі, судинний пучок вистіє до носа, OS – диск зорового нерва блідий, межі нечіткі.

При спинномозковій пункції – тиск нормальний, склад ліквору: цитоз 2, білок 0,33 г/л, цукор 2,68 ммоль/л.

Об'єктивно: Свідомість збережена. Адекватна. Асиметрія очних щілин, послаблена конвергенція. Ністагм горизонтальний в обидва боки, диплопія при погляді вправо, не доводить праве очне яблуко зовні на 5 мм, гірше жмуриць повіки праворуч. Правий кут рота опущений. Сухожилкові та періостальні рефлексy S>D, симптом Барре зліва (+), симптом Штрюмпеля з обох боків, черевні рефлексy не викликаються, симптом Нері (+), у позі Ромберга похитування. АТ 130 і 70 мм рт. ст., пульс 80 за 1 хв.

Лікування: цимевен, імуноглобулін нормальний людський, лаферон, поліоксидоній, патогенетична та симптоматична терапія.

Виписана 23.06: диплопія минула, об'єм рухів очних яблук повний, зникла хиткість у позі Ромберга, закладення вух, імунограма покращилась: знизились рівень ЦІК та автоантитіл до загального білка мієліну, титри IgG у крові до герпесвірусів. Катамнез через 3 міс. – здорова.

Наводимо приклад ННВ-7-інфекції.

Хвора К., 29 років, перебувала на лікуванні з діагнозом нейропатія правого лицевого нерва з 8.08.2003 по 1.09.2003 р.

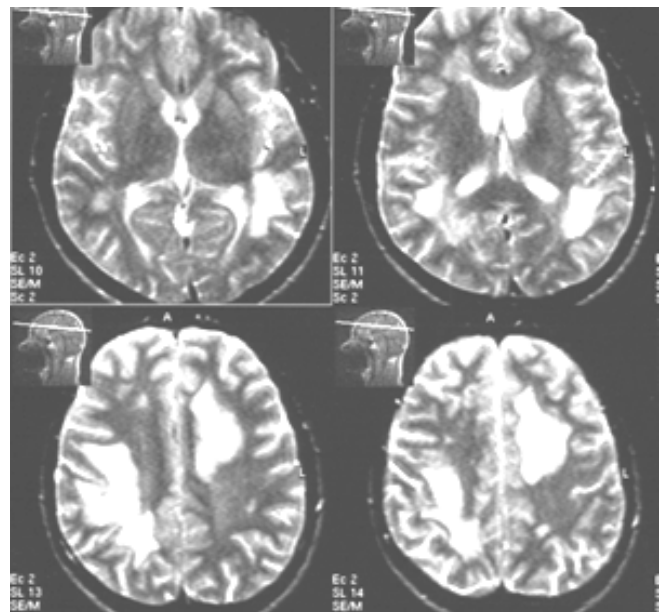
При госпіталізації скарги на асиметрію обличчя, зміну смакових відчуттів. Захворіла 1.08.2003 р., коли помітила асиметрію обличчя, неможливість закрити повікою праве око, наморщити лоб, а також зміну смакових відчуттів. У крові виявлено ДНК вірусу герпесу 7-го типу. МРТ головного мозку без змін. Після проведеного лікування (цимевен, нормальний людський імуноглобулін, роферон А, лейкоінтерферон, дипіридамо́л, дексаметазон, прозерин) функція м'язів правої половини обличчя відновилась.

Наступний приклад ілюструє ННВ-8-інфекцію.

Хворий П., 39 років, з 18.08 по 8.09.2004 р. перебував на лікуванні з діагнозом «Гострий дисемінований демієлінізуючий енцефаліт вірусної (ННВ-8) етіології, з лівобічним геміпарезом, лікворно-гіпертензійним синдромом, зниженням інтелектуально-мнестичних функцій, хронічний холецистит, реактивний гепатит, хронічний тон-

зиліт». При госпіталізації скарги на біль голови, запаморочення, слабкість у лівих кінцівках, загальну слабкість, зниження пам'яті. Захворів у травні, коли з'явився біль голови, підвищився артеріальний тиск до 160 і 100 мм рт. ст. Турбувала підвищена чутливість до різних запахів, моторна афазія. В червні приєдналися слабкість у лівих кінцівках, координаторні порушення, став загальмований. Лікувався в нейрохірургічному відділенні Магаданської обласної лікарні з діагнозом «Метастази в головний мозок без первинного вогнища». Вірусологічного обстеження ліквору та крові не проводилось. Стан погіршувався. 16.08.2004 р. хворий приїхав до Києва. Зроблено МРТ головного мозку: третій та бокові шлуночки розширені, симетричні, диференціація сірої та білої речовини порушена. Виявляються вогнища набряку білої речовини без явища mass-ефекту: в правій скроневій частці 20 × 13 мм, в передньому відділі правої лобної частки 18 × 11 мм, в правому лобно-тім'яному відділі 55 × 22 мм, в лівій лобній долі 42 × 20 мм, в лівому тім'яно-скроневому відділі 22 × 13 мм – з найбільшою вірогідністю перифокальний запальний процес (мал. 2).

Після консультації нейрохірурга спрямований у відділення нейроінфекцій. У неврологічному статусі: загальмований, у місці та часі не орієнтований. Критика знижена. Відповіді не адекватні. Моторна афазія. Згладженість лівої носогубної складки, опущений лівий куточок рота. Девіація



Мал. 2. МРТ хворого П., 39 р. до лікування.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кінчика язика ліворуч. Лівобічний геміпарез. Симптом Бабінського (+), симптом Штрюмпеля (+) зліва. Хиткість у позі Ромберга. Акалькулія.

При спинномозковій пункції ліквор прозорий, витікав під підвищеним тиском. Патологічних змін в лікворі не було. Методом ІФА в лікворі та крові виявлено високі титри IgG до HHV-8 – 154,7 МО/мл та 682 МО/мл відповідно (91-й день хвороби). У крові: Hb 127 г/л, лейкоц. 12,5 Г/л, п. 6 %, с. 67 %, лімф. 18 %, м. 9 %, ШОЕ 10 мм/год. В імунному статусі – підвищення сенсibiliзації нейтрофілів до нейроспецифічних білків, антитіл до загального білка мієліну, зниження кількості клітин-кілерів і цитотоксичної активності лімфоцитів.

Лікування: цимевен, імуноглобулін нормальний людський внутрішньовенно крапельно, інтрон А, кортикостероїди, маніт, реосорбілакт, реополіглюкін, ноотропи, антибіотики, вітаміни, гепатопротектори, судинні препарати. Під дією проведеної терапії хворий став адекватним, орієнтованим, критичним. Скарг не має. Явища геміпарезу повністю регресували. Залишались помірні порушення пам'яті. При повторній МРТ головного мозку 2.09.2004 виявлялась лейкодистрофія лобних, тім'яних та скроневих часток. МРТ від 13.05.2005 р. – порівняно з МРТ від 12.08.04 та 2.09.2004 р. вогнища та інтенсивність сигналу від них зменшились (мал. 3), пацієнт практично здоровий. Працює.

Лікування уражень нервової системи, викликаних вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів, складне. За даними літератури та нашими власними спостереженнями, ці віруси резистентні до препаратів ацикловіру, тому використовується ганцикловір (цимевен).

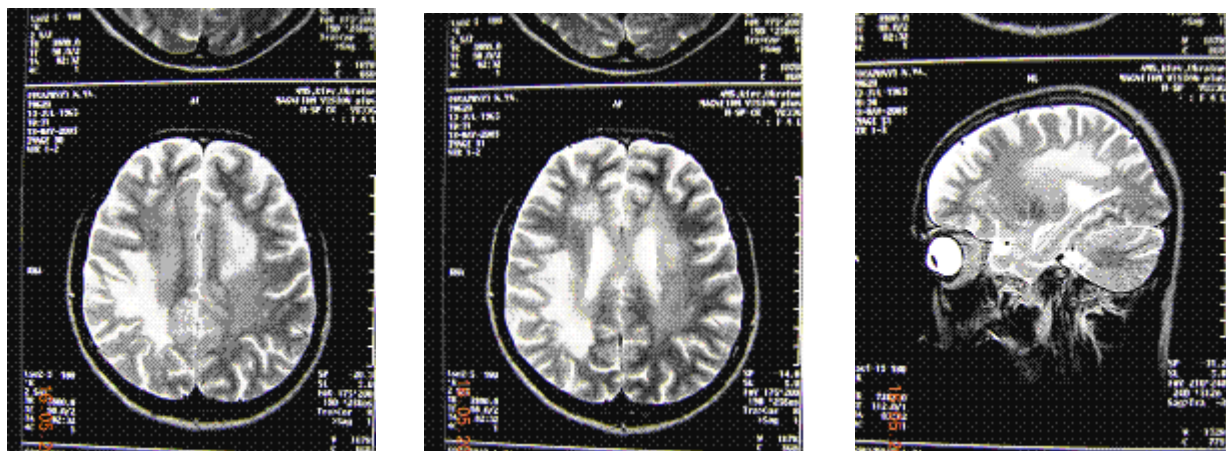
Цимевен призначали по 10 мг/кг маси тіла внутрішньовенно щодня протягом 10-14 днів, рідше –

21 день. У двох випадках при енцефаліті за етіологічною участю HHV-6 ще протягом двох тижнів хворі одержували цимевен у таблетках по 3 г на добу. Призначалась імунозамісна та інтерферозамісна терапія. Імунозамісна терапія проводилась імуноглобуліном нормальним людини для внутрішньовенного введення по 25 або 50 мл (1,25-2,5 г IgG відповідно) 5 % розчину 5 або 10 днів поспіль залежно від тяжкості хвороби. З препаратів інтерферону призначали інтрон А по 3 млн ОД через день – 6 або 10 ін'єкцій внутрішньом'язово, або роферон А чи лаферон по 3 млн ОД через день 5 або 10 ін'єкцій, призначались також судинні препарати, вітаміни, антиоксиданти, десенсибілізуючі засоби.

Зазначена терапія приводила до елімінації вірусів з крові та ліквору, IgM не визначався, титри IgG в процесі лікування зменшувались. Але у двох хворих до 3 місяців та в одного – протягом 1 року не наставала елімінація вірусу зі слини, хоча динаміка клінічних симптомів була позитивною. Це розцінюємо як прояв в'ялоперебігаючої інфекції з носійством вірусу.

## Висновки

1. Ураження нервової системи вірусами герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів спостерігались переважно в осіб молодого та зрілого віку.
2. Гострий перебіг недуги зареєстровано у 36,7 % хворих, підгострий – у 42,8 %, хронічний – у 20,5 %, середньотяжкий – у 73,5 %, тяжкий – у 26,5 %.
3. HHV-6, HHV-7, HHV-8 як етіологічні чинники виявлялись у поєднанні з іншими вірусами родини *Herpesviridae*.
4. HHV-6 частіше був асоційованим з розсіяним



Мал. 3. МРТ хворого П., 39 р. після лікування.

енцефаломієлітом і арахноенцефалітом, рідше – з енцефалітом, енцефаломієлітом, мієлітом, полірадікулоневритом, невритом лицевого нерву. При етіологічній участі HHV-7 частіше виникав арахноенцефаліт, рідше енцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, синдром хронічної втоми, невропатія лицевого нерва. При провідній ролі HHV-8 діагностовано арахноенцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, енцефаліт.

5. Терапія уражень нервової системи, спричинених HHV-6, HHV-7, HHV-8, повинна включати препарати ганцикловіру, імуноглобуліни, інтерферони.

### Література

1. Хахалин Л.Н., Соловьєва Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия. – 1998. – Т. 7, № 1. – С. 1-7.
2. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal for exantema subitum // Lancet. – 1988. – V. 1. – P. 1065-1067.
3. Chan Paul K.S., Ng Ho-Keung, Hui Matie. Prevalence and distribution of human herpes virus 6 variant A and B in adult human brain // J. Med. Virol. – 2001. – V. 64, N 1. – P. 42-46.
4. Frenkel N., Schirmer E.C., Wyatt L.S. et al. Isolation of a new herpesvirus from CD4+ T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – V. 87. – P. 748-752.
5. Chang Y., Ceserman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpesvirus like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma // Science. – 1994. – V. 266. – P. 1865-1869.
6. Freitas Ronaldo B., Monteiro Taita A.F. Out breaks of human herpes virus 6 (HHV6) infection in day-care centers in Blemem, Brazil // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 2000. – V. 42, N 6. – P. 305-311.
7. Caserta M., Meck D.J., Dewhurst S. Human herpes virus 6 // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 27, N 6. – P. 829-833.
8. Cavazzuti G.B., Portolani M., Bertolani M.F. Marotti F. Human herpes virus 6 and febrile seizures: Pap. 22th Meet. Soc. Eur. Neurol. Pediat (SENP) «Child Neurol.», Genoa, Nov. 30-Dec. 3, 1994 // Gaslini. – 1995. – V. 27, N 2, Suppl. 1. – P. 93.
9. Takako Yamamoto, Yochiko Nakamura. A single tube PCR assay for simultaneous amplification of HSV-1/2, VZV, CMV, HHV-6A/-6B, and EBV DNAs in cerebrospinal fluid from patients with virus-related neurological diseases // J. Neurovirology. – 2000. – V. 6. – P. 410-417.
10. Duncan Clarc. Human Herpesvirus Type 6 and Multiple Sclerosis // Herpes. – 2004. – V. 11, Suppl. 2. – A112-A119.
11. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Идрисова Ж.Р. Поражения нервной системы, вызванные вирусами герпеса // Неврологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 46-51.
12. Ward K.N., Kalima P., Macleod K.M., Rioedau T. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis // J. Med. Virology. – 2002. – V. 67. – P. 538-541.
13. Tetsushi Yoshikawa, Masaru Ihria, Kyoko Suzuki et al. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms // Arch. Dis. Childhood. – 2000. – V. 83, N 2. – P. 170-171.
14. Menz A.M., Eggers H.J. Die neuen herpesviren HHV-6, HHV-7, HHV-8 and Krankheitsbilder // H+G. – 1998. – V. 73, N 4. – P. 200-206.
15. Ranger- Rozes S., Nicot T., Denis F. Les neoveral herpesvirus humanis HHV-6 et HHV-7 // Eurobiological. – 1995. – V. 29, N 216. – P. 47-51.
16. Ward K.N. The new human herpesviruses: Abstr. IBMS Congr., 1995 // Brit. J. Biomed. Sci. – 1996. – V. 53, N 1. – P. 84.
17. Gautheret-Dejean A. HHV-6, HHV-7 et rein: ReU «Retlexion en nephrology» des laboratoires Sorin. medical. Paris. 2 dec., 1999 // Nefrologie. – 2001. – V. 22, N 6. – P. 309-311.
18. Маричев И.Л. Вирус герпеса человека – тип 6 // Лабор. диагностика. – 2003. – № 3. – С. 35-38.

### PARTICULARITIES OF THE CLINICS AND TREATMENT OF THE DEFEATS OF NERVOUS SYSTEM, CAUSED BY HUMAN HERPES-VIRUSES OF TYPES 6, 7 AND 8

A.O. Rudenko, L.V. Muravska, T.H. Berestova, B.A. Parhomets, M.V. Okruzhnov, Zh.P. Sydorova, O.A. Karlovsky

**SUMMARY.** 49 patients with defeats of nervous system, in etiology of which participated human herpesviruses 6 (HHV-6), 7 (HHV-7) and 8 (HHV-8), were examined. The defeats of nervous system by the mentioned viruses prevailed in young and mature patients. Acute, subacute and chronic course of the disease was registered. The specified viruses as etiologic factors were revealed in combination with the other viruses of Herpesviridae family. HHV-6 was more often associated with diffused encephalomyelitis and arachnoencephalitis. HHV-7 and HHV-8 more often caused arachnoencephalitis. The therapy of nervous system defeats, caused by HHV-6, 7 and 8 should include the preparations of ganciclovir, immunoglobulins, interferons.

**М.А. Андрейчин, Н.Г. Завіднюк, Н.А. Васильєва**

# ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА VZV-ІНФЕКЦІЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Встановлено різницю у формуванні специфічної імунної відповіді у хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес. Первинна Varicella Zoster Virus (VZV)-інфекція характеризувалась короткочасним значним підвищенням рівня специфічних IgM з наступним переключенням на IgG; при вторинній VZV-інфекції вміст IgM був високим і тривалішим, IgG – значно вищим, ніж при вітрянці, зі зростанням у динаміці і тривалим збереженням.*

Первинне інфікування VZV проявляється клінікою вітряної віспи, на яку хворіють переважно діти. Проте за останні роки збільшилася захворюваність серед дорослого населення [1]. У процесі видужання вірус не елімінується з організму, а залишається в нервових гангліях. Реактивація VZV проявляється клінічною картиною оперізувального герпесу. Він може бути одним з ранніх проявів або єдиною ознакою ослаблення клітинного імунітету, сигналізуючи про розвиток імунodefіцитного стану. Досить часто ця патологія набуває тяжкого перебігу та може супроводжуватись серйозними ускладненнями й наслідками (постгерпетична невралгія, парези, паралічі, гострий енцефаліт, пневмонія та ін.) [2]. Робіт, присвячених порівняльному дослідженню специфічного імунітету при різних формах VZV-інфекції, недостатньо [3, 4], порівняння вітряної віспи та оперізувального герпесу не проводилось.

Мета роботи – вивчити закономірності вироблення специфічних антитіл на первинну VZV-інфекцію та її реактивацію.

## Матеріали і методи

Спостерігали за 32 хворими на вітряну віспу і 26 – на оперізувальний герпес, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці інфекційних хвороб. Вік хворих на вітряну віспу був у межах від 16 до 30 років; більшість з них (75 %) з одного епідемічного осередку (військова частина). Хворі на оперізувальний герпес були старші – від 16 до 75 років, майже 80 % вказували на перенесену в минулому вітряну віспу. У 3/4 хво-

рих оперізувальний герпес перебігав на тлі супутньої патології (у тому числі онкозахворювання і патологія нервової системи).

У хворих визначали наявність вірусемії та антитіл до VZV. Пошук ДНК VZV здійснювали за допомогою ПЛР-тест-систем фірми *Helix Ltd* (Санкт-Петербург, Росія) в період появи висипань, а також ранньої реконвалесценції (10-14-а доба хвороби) (25 хворих на вітряну віспу та 18 на оперізувальний герпес). Специфічні імуноглобуліни визначали методом ІФА за допомогою тест-наборів фірми *HUMAN* (Німеччина) для виявлення IgM і IgG до VZV в людській сироватці щотижня протягом місяця від початку висипань (15 хворих на вітряну віспу та 24 – на оперізувальний герпес). Дослідження проводили на базі лікувально-консультативного центру ТДМУ – ПЛР, в університетській лабораторії дослідження інфекційних хвороб – ІФА.

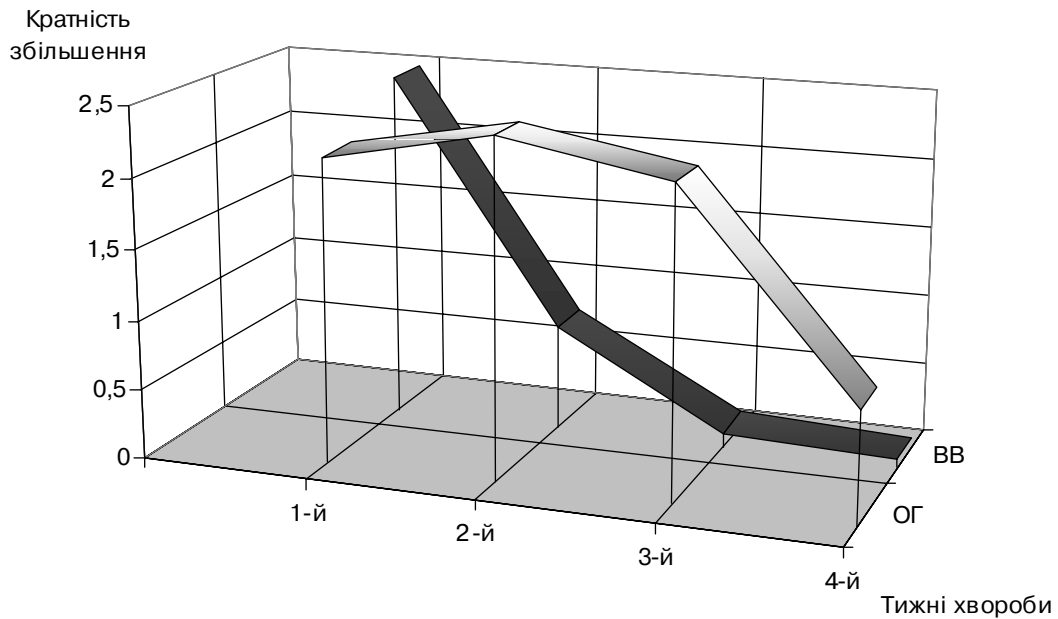
## Результати досліджень та їх обговорення

ДНК VZV виявлено у крові 4 (16,0 %) з 25 хворих на вітряну віспу і 2 (11,1 %) із 18 хворих на оперізувальний герпес. Вірусемія у хворих на вітряну віспу встановлена лише при обстеженні на першому тижні хвороби, на 3-й, 4-й, 6-й і 7-й дні відповідно. ДНК збудника на 2-му тижні не виявлено у жодного хворого. Серед хворих з позитивним результатом у 2 захворювання мало середній ступінь тяжкості і ще у двох – тяжкий.

При оперізувальному герпесі вірусемію констатували у 2 пацієнтів на 1-й та 5-й день висипки, лише в осіб молодого віку. Імовірно, вірусемія при оперізувальному герпесі короткочасна, що збігається з даними літератури [5]. За потреби, при труднощах з диференційною діагностикою збудника мабуть доцільніше шукати безпосередньо в елементах висипки [6, 7].

Оцінка даних ІФА дала змогу виявити таку динаміку розвитку специфічної гуморальної відповіді.

У 5 (71,4 %) із 7 хворих на вітряну віспу специфічні IgM виявлено на 1-му тижні, в одного з них вони зберігалися до 17-го дня. В усіх інших при обстеженні в різні терміни специфічні IgM не виявлено. Специфічні IgG знайдено у всіх хворих і в усі зазначені терміни, починаючи вже з 3-го дня



Мал. 1. Динаміка специфічних IgM у хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес.

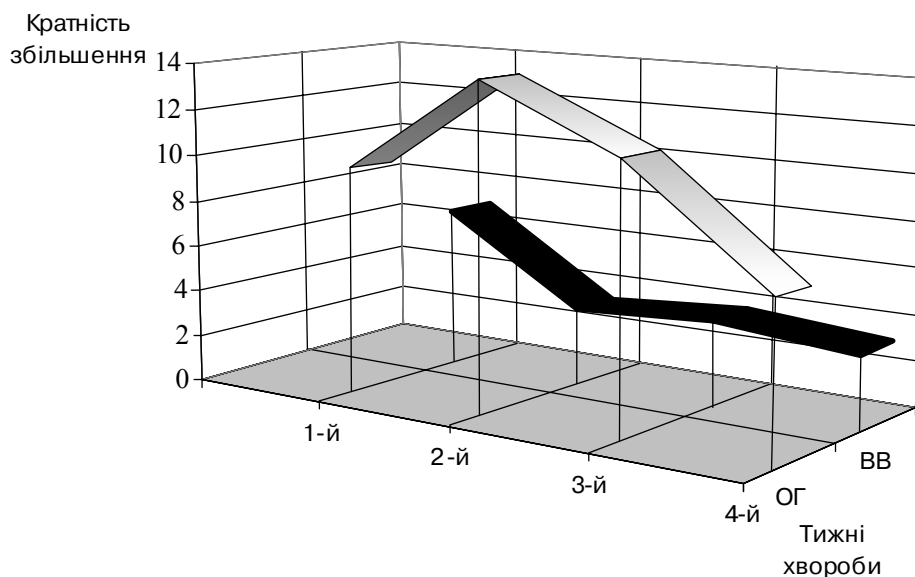
Примітка (тут і на мал. 2). ВВ – вітряна віспа, ОГ – оперізувальний герпес.

хвороби. У динаміці в 3 пацієнтів титр антитіл зростав, у 6 – знижувався. Найвищі показники вмісту IgG зареєстровані на 1-му тижні хвороби, протягом 2-го тижня вони знижувались і залишилися на такому ж рівні до кінця місяця.

При оперізувальному герпесі IgM виявлено на 1-му тижні у 14 (87,5 %) з 16 обстежених, в 1 хворого вперше антитіла класу М стали позитивними на 2-му тижні при від'ємних на 1-му, у 9 (56,2 %) – залишалися до 3-го тижня. Показники утримувались

на одному рівні протягом 3 тижнів, були дещо нижчими, ніж при вітрянці (мал. 1), до кінця місяця поступово знизились, але все ж залишалися на досить високому рівні, що може бути пов'язано з тривалішим впливом збудника, який персистує.

Рівень IgG у хворих на оперізувальний герпес був значно вищим, ніж при вітрянці, навіть зростав у динаміці, з максимумом на 2-му тижні захворювання, до кінця місяця повільно знижувався, все ще залишаючись на вищому рівні (мал. 2), ніж при



Мал. 2. Динаміка специфічних IgG у хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вітряній віспі. Різницю динаміки вмісту антитіл класів М і G при різних формах VZV-інфекції можна пояснити тим, що вітрянці властива первинна імунна відповідь, а оперізувальному герпесу – вторинна, враховуючи імунологічну пам'ять, чим і зумовлені більш високі та триваліші рівні IgG при останньому.

Наводимо два витяги з медичних карт стаціонарного хворого.

Хворий Б., 19 років, поступив в інфекційний стаціонар за направленням лікаря військової частини, де проходив строкову службу, із діагнозом вітряна віспа.

При госпіталізації скарги на біль голови, підвищення температури тіла до 39 °С, різь в очах, біль у горлі при ковтанні, масивні висипання на волосистій частині голови, обличчі, тулубі, виражений свербіж.

При огляді: загальний стан хворого середньої тяжкості. Температура тіла 38,8 °С. На шкірі голови, шиї, обличчя, верхньої частини тулуба – рясні везикулярні висипання на ледь гіперемічному фоні, із прозорим серозним вмістом. Кон'юнктиви гіперемічні, на м'якому піднебінні, внутрішній поверхні щік, мигдаликах – ерозії, слизова оболонка ротоглотки гіперемічна. Серцева діяльність ритмічна, пульс 112 за 1 хв, задовільних властивостей. У легенях везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, неболючий. Печінка і селезінка не збільшені.

Загальний аналіз крові: ер. 4,5 Т/л, гемоглобін 135 г/л, лейкоц. 6,10 Г/л, ШОЕ 2 мм/год, еоз. 1 %, п. 6 %, с. 42 %, л. 45 %, м. 6 %. Аналіз сечі: без патологічних змін.

Перше імунологічне дослідження (на 4-й день захворювання) показало: Th/Ts 4,4; IgA 1,6 г/л, IgM 7,11 г/л, IgG 2,35 г/л, ЦІК 140 ум. од., лізоцим 1,1 г/л. ПЛР: ДНК VZV у крові виявлено на 6-й день хвороби. За даними ІФА (забір матеріалу проводили на 7-й день захворювання), рівень специфічних IgM перевищує дані контролю в 4,17 разу, вже виявляються специфічні IgG (перевищують контроль у 4,79 разу). Встановлено діагноз: вітряна віспа, типова форма, середньої тяжкості.

Призначено лікування: таблетований циклоферон за схемою, лоратадин, мультивітаміни, змащування висипань розчином фукоцину. Побічних реакцій на призначені препарати не було.

У динаміці спостереження стан хворого значно покращився. На 2-й день температура тіла нормалізувалась, але нові висипання ще продовжували з'являтися на руках і ногах, на 3-ю добу нових висипань не виявлено, ерозії в ротовій

порожнині загоїлись, на 4-у добу більшість висипки покрилась кірочками. Свербіж припинився на 8-у добу. На 9-у добу майже всі кірочки на обличчі, волосистій частині голови, тулубі повідпадали.

Під кінець лікування імунологічні показники були такими: імуnoreгуляторний індекс 4,6; підвищився рівень IgA (2,07 г/л), значно знизився IgM (4,00 г/л), незначно піднявся вміст IgG (2,87 г/л), лізоциму (1,5 г/л), помірно зменшилась кількість ЦІК (130 ум. од.). Друге дослідження за допомогою ПЛР (17-й день хвороби) ДНК вірусу не виявило. ІФА (також на 17-й день захворювання) показав, що знизився рівень як специфічних IgM – перевищував контроль лише в 1,42 разу, так і специфічних IgG – в 3,57 разу відповідно. На наше прохання через місяць після початку захворювання було проведено забір сироватки крові у хворого для 3-го імуноферментного дослідження. Виявлено наступні результати: рівень специфічних IgM був нижчим за негативний контроль, а специфічні IgG і далі перевищували позитивний контроль – у 3,11 разу.

Хвора Р., 61 рік, госпіталізована в клініку інфекційних хвороб з діагнозом: первинний типовий оперізувальний герпес у зоні іннервації Th<sub>v-vii</sub> справа, легкий перебіг.

У день вступу в стаціонар хвора скаржилася на висипку, що з'явилася 2 дні тому в ділянці бокової поверхні грудної клітки, на спині, на постійний ниючий біль, що вночі посилюється. Хворіє протягом 4 днів, причиною захворювання вважає переохолодження. Відмітила підвищення температури тіла до 38,2 °С, зниження працездатності, порушення сну.

Стан хворої порушений. На шкірі бокової поверхні грудної клітки, спини справа в зоні іннервації Th<sub>v-vii</sub> поодинокі везикулярні герпетичні висипання. Температура тіла 37,3 °С. Пульс 84 за 1 хв, ритмічний, задовільного наповнення, артеріальний тиск крові 130 і 70 мм рт. ст. Серцева діяльність ритмічна, тони чисті, звучні. Дихання везикулярне в усіх ділянках вислуховування. Живіт при пальпації м'який, неболючий. Край печінки на рівні реберної дуги.

Загальний аналіз крові: ер. 3,7 Т/л, гемоглобін 119 г/л, лейкоц. 4,0 Г/л, ШОЕ 18 мм/год, еоз. 1 %, п. 7 %, с. 42 %, л. 38 %, м. 12 %.

Імунологічні показники: Th/Ts 3,30; IgA 0,70 г/л, IgM 4,70 г/л, IgG 4,87 г/л, ЦІК 290 ум. од., лізоцим 1,45 г/л. ПЛР: ДНК VZV не виявлено. Показники ІФА: специфічні IgM перевищували контроль у 2,4 разу, IgG – у 6,27 разу.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворій призначено комбіновану терапію: циклоферон (в ін'єкціях), ацикловір, аналгетики, антигістамінні препарати, фукоцин місцево, вітаміни. Побічних ефектів на призначені препарати не відмічено.

На 1-й же день лікування нормалізувалася температура тіла, везикульозні елементи почали підсихати з утворенням кірочок на 3-й день. На 8-й день припинився алгічний синдром. Відпадиння кірочок спостерігалось на 10-й день лікування.

Друге імунологічне дослідження (через 8 діб після початку лікування) виявило позитивні зміни показників:  $Th/Ts$  – 3,0; піднявся рівень IgA до 1,25 г/л, знизився вміст IgM до 3,60 г/л, IgG дещо підвищився (5,01 г/л), зменшився вміст ЦІК до 170 ум. од., піднявся рівень лізоциму до 2,10 г/л. ІФА: специфічні IgM ще залишались на високому рівні – перевищували контроль у 2,53 разу, значно виріс вміст специфічних IgG у сироватці крові – перевищував контроль у 18,38 разу.

У задовільному стані хвору виписано додому. Тривалість стаціонарного лікування склала 9 днів.

На наше прохання через 1 міс. після початку захворювання хвора з'явилася для проведення 3-го імуноферментного дослідження: аналіз на специфічні IgM був негативним, а вміст специфічних IgG став значно меншим – перевищував контроль у 4,77 разу. Отже, у цієї хворої на оперізувальний герпес були високі показники специфічних імуноглобулінів уже з перших днів захворювання, вони досягли піку на 2-му тижні, проте через 4 тижні специфічних IgM не виявлено, а вміст специфічних IgG помітно знизився.

### Висновки

1. На первинну VZV-інфекцію (вітрянку) організм реагує короточасним значним підвищенням рівня специфічних IgM з подальшим переключенням на IgG, які зберігаються протягом всього періоду спостереження (1 міс.) приблизно на одному рівні.

2. Специфічна гуморальна відповідь на вторинну VZV-інфекцію (оперізувальний герпес) характеризується досить високим і тривалішим (протягом 3

тижнів) рівнем IgM; значно вищим, ніж при вітрянці, рівнем IgG, зі зростанням у динаміці захворювання і тривалим збереженням (не менше 1 міс.).

### Література

1. Зубленко О.В., Маркович І.Г. Епідеміологічний аналіз захворюваності на вітряну віспу в м. Києві // XIV з'їзд мікробіологів, епідеміологів та паразитологів: Тези. – Полтава, 2004. – С. 60.
2. Ярош О.О., Гудим-Левкович О.М. Застосування нейралгін у лікуванні постгерпетичної невралгії та хронічних невропатичних больових синдромів // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 78-84.
3. Arvin Ann M. Varicella-Zoster Virus // Clin. Microb. Rev. – 1996. – V. 9, N 3. – P. 361-381.
4. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 120 с.
5. Kennedy P.G., Grinfeld E., Gow J.W. Latent varicella-zoster virus is located predominantly in neurons in human trigeminal ganglia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95, N 8. – P. 4658-4662.
6. Murakami S., Honda N., Mizobuchi M. et al. Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy // Neurology. – 1998. – V. 51, N. 4. – P. 1202-1205.
7. Rkbben A., Baron J.M., Grussendorf Conen E.I. Routine detection of herpes simplex virus and varicella zoster virus by polymerase chain reaction reveals that initial herpes zoster is frequently misdiagnosed as herpes simplex // Br. J. Dermatol. – 1997. – V. 137, N. 2. – P. 259-261.

### SPECIFIC IMMUNITY AT PATIENTS WITH VZV-INFECTION

M.A. Andreychyn, N.H. Zavidnyuk, N.A. Vasylyeva

**SUMMARY.** *The difference in development of specific immune response at chickenpox and herpes zoster patients was set. A primary VZV-infection was characterized by the short-term significant increase of specific IgM level with the following relaying on IgG; the level of IgM at the secondary VZV-infection was rather high and more prolonged, IgG – considerably higher than at chickenpox, with growth in dynamics and prolonged saving.*

# Ю.В. Лобзін, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков, Д.А. Гусєв, А.В. Шкуро ПРОГНОСТИЧНЕЗНАЧЕННЯВИЗНАЧЕННЯОНКОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВПРИХРОНІЧНОМУГЕПАТИТІС

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

*Досліджено рівень різних онкомаркерів у 89 хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Встановлено, що посилення процесів фіброгенезу супроводжується збільшенням сироваткового вмісту  $\alpha$ -фетопротейну (АФП) і зменшенням синтезу альбуміну. При цьому найзначніше підвищення рівня АФП спостерігається на стадії тяжкого фіброзу з наступним зниженням при трансформації в цироз печінки.*

*Зміна вмісту АФП при одночасному зниженні білково-синтетичної функції печінки (гіпоальбумінемія) свідчить про прогресування циротичних процесів з трансформацією в цироз печінки на фоні пригнічення регенерації або й утворення первинної гепатокарциноми.*

*На фоні протівірусної терапії відзначається зниження вмісту АФП навіть за відсутності вірусологічної відповіді, що може свідчити про зменшення активності як склеротичних, так і неопластичних процесів у печінці.*

Гепатит С (ГС) є однією з глобальних проблем сучасної медицини. Це визначається повсюдним його поширенням, а також високим рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності. За даними ВООЗ, на сьогодні у світі нараховується більше 200 млн «носіїв» ГС, при цьому їх число зростає з кожним роком. Частота захворюваності ГС, що реєструється, у Російській Федерації за останні 4 роки варіювала від 93,8 до 125,1 на 100 тис. населення з незмінною тенденцією до росту.

На сьогодні багато аспектів HCV-інфекції залишаються невирішеними, а деякі потребують глибшого вивчення. Зокрема, досі не визначені чинники, що відображають темпи прогресування інфекційного процесу і, насамперед, фіброгенезу в печінці. Одним з можливих підходів до розв'язання цієї проблеми є дослідження у хворих на ГС онкологічних маркерів печінки й органів травного каналу (ТК), що визначаються на різних стадіях захворювання.

Онкомаркери – велика група чинників, що виявляються в злоякісних і асоційованих зі злоякіс-

ним ростом клітинах. Вона включає ембріональні антигени, такі як:  $\alpha$ -фетопротейн, раковий ембріональний антиген (РЕА), онкофетальні трансплантаційні антигени, диференціювальні антигени, продукти онкогенів, ростові та трансформуючі фактори, ферменти й ізоферменти та ін. Пухлинні маркери є макромолекулами – в основному білками з вуглеводним або ліпідним компонентом. Вони утворюються усередині або на поверхні пухлинних клітин, або ж відбувається індукція їх синтезу в інших клітинах.

Для гепатології найбільш цікавими є онкомаркери органів гепатобіліарної та гастроінтестинальної систем, що мають загальні ембріональні корені розвитку і функціонально-морфологічного зв'язку. До них можна віднести: АФП, РЕА, вуглеводний антиген 19-9 (СА 19-9), раковий антиген 72-4 (СА 72-4).

Метою дослідження було вивчення клінічного значення визначення основних онкологічних маркерів печінки і ТК для прогнозу захворювання й ефективності протівірусної терапії хворих на ХГС.

## Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 89 пацієнтів із ХГС. Вік хворих варіював від 17 до 59 років (середній вік –  $31,2 \pm 1,2$ ). Чоловіків було 62 (69,7 %), жінок – 27 (30,3 %). Ймовірна тривалість інфікування коливалася від 1 до 20 років і в середньому склала ( $3,4 \pm 0,5$ ) року.

Аналіз можливих способів зараження, виявлених при зборі епідеміологічного анамнезу, показав, що найчисленнішою групою були хворі з невстановленим шляхом передачі збудника (45 %). У 26 % випадків мали місце парентеральні втручання з немединою метою (уживання наркотиків – 19 % і татування – 7 %). У 26 пацієнтів (29 %) в анамнезі простежувалися часті парентеральні медичні маніпуляції: переливання крові та їх компонентів, численні ін'єкції лікарських засобів, лікування в стоматолога.

Комплексне обстеження включало: клінічний огляд хворого; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; загальноклінічні аналізи крові й сечі; біохімічне дослід-

ження крові; дослідження крові на специфічні маркери вірусних гепатитів у ІФА; молекулярно-біологічні дослідження крові й тканини печінки з використанням ПЛР і генотипування; пункційну біопсію печінки; вивчення сироваткового вмісту таких онкомаркерів: АФП, РЕА, СА 19-9, СА 72-4.

Оцінка ефективності протівірусної терапії (комбіноване застосування рекомбінантного стандартного або пегільованого інтерферону (ІФН)- $\alpha$  і рибавіріну, монотерапія рекомбінантним стандартним ІФН- $\alpha$ ) у 40 хворих на ХГС проводилась в рандомізованому відкритому контрольованому дослідженні відповідно до вимог *Good Clinical Practice* (GCP).

### Результати досліджень та їх обговорення

ХГС характеризувався малосимптомним, але прогресуючим перебігом, що мало залежав від біологічних властивостей самого вірусу. Спостерігали незначне підвищення активності АлАТ (у 3-4 рази), деяку диспротеїнемію – альбуміни ( $48,9 \pm 0,9$  %);  $\gamma$ -глобуліни ( $22,5 \pm 0,6$  %). Переважав 3а-генотип збудника (50,9 %) при помірно низькому рівні вірусемії ( $< 2$  млн копій/мл – 67,3 %). Морфологічні ознаки гепатиту виявлялися слабкою активністю патологічного процесу – ( $4,3 \pm 0,2$  бала) і переважно помірним фіброзом – ( $1,9 \pm 0,1$ ). При цьому запальна активність зростала в міру прогресування фіброзу і закономірно знижувалася на фоні циротичної трансформації.

При вивченні сироваткового вмісту основних онкологічних маркерів було виявлено, що середньостатистичні значення АФП, РЕА, ракового антигену 72-4 перебували в межах фізіологічних коливань. При цьому рівень вуглеводного антигену 19-9 дещо перевищував верхню межу норми (табл. 1).

У свою чергу, частота відхилення від норми (підвищення) показників зазначених онкологічних маркерів склала для АФП 21,3 %, СА 19-9 – 12,7 %, РЕА – 11,0 %.

Наведені дані свідчать, передусім, про високу частоту підвищення рівня АФП у хворих на ХГС. Більше того, у наших дослідженнях було встанов-

лено, що між фіброгенезом і синтезом АФП є прямий достовірний взаємозв'язок ( $r=0,35$ ;  $P=0,03$ ). Це особливо важливо, оскільки провідною в прогнозі хвороби нині вважається патоморфологічна картина змін у печінці.

Основною патоморфологічною ознакою розвитку цирозу печінки є прискорення склеротичних процесів. Одночасно в тій чи іншій мірі змінюються регенераційні процеси. Склерозування – це послідовне заміщення клітин печінки сполучнотканинними елементами – білками: колагеном, еластином та ін. Основою регенерації є перетворення низькодиференційованої ембріональної клітини у високодиференційований гепатоцит. Ці клітини печінки принципово відрізняються за синтезованими білками. Перша синтезує АФП, а друга – альбумін й інші білки крові. Якщо переважають регенеративні процеси, кількість АФП буде збільшуватися, якщо склеротичні, то вміст альбуміну зменшуватиметься. При значному збільшенні кількість АФП процеси нормальної регенерації, мабуть, виходять з-під контролю організму і можуть призвести до формування первинної гепатокарциноми.

Для вивчення прогностичної значимості онкологічних маркерів доцільно було оцінити їх вміст на різних стадіях НСВ-інфекції. Для достовірного трактування отриманих результатів додатково використовувалися дві групи порівняння, в яких визначався сироватковий вміст онкомаркерів. Контрольна група включала 15 здорових людей, що не мають захворювань печінки і порівнювані з хворими на ХГС за статтю та віком. Інша група порівняння складалася з 10 хворих на НСВ-інфекцію з первинною гепатокарциномою.

Було встановлено, що на перших етапах фіброгенезу вміст АФП дещо підвищувався порівняно з показниками контрольної групи (на першій стадії фіброзу – в 1,6 разу, на другій – в 1,3 разу), проте зазначені параметри не виходили за межі фізіологічних коливань і статистично значимо не відрізнялися між собою. На третій стадії фіброзу спостерігалось збільшення вмісту АФП у сироватці крові до ( $12,45 \pm 3,36$  нг/мл ( $P<0,05$ ), що перевищувало його рівень у контрольній групі в 4 рази, а значення цього показника на другій стадії фіброзу – майже в 3 рази. У свою чергу, четверта стадія фіброзу характеризувалася зниженням вмісту АФП у сироватці крові до ( $7,03 \pm 2,08$ ) нг/мл порівняно з попередньою стадією НСВ-інфекції. При цьому, незважаючи на розташування в інтервалі нормальних величин, рівень АФП суттєво перевищував значення в осіб контрольної групи – в 2,3 разу ( $P<0,05$ , табл. 2).

Таблиця 1

Вміст онкологічних маркерів у сироватці крові хворих на ХГС ( $M \pm m$ )

| Онкомаркер      | Хворі на ХГС     | Норма    |
|-----------------|------------------|----------|
| АФП, нг/мл      | $6,08 \pm 0,59$  | 1,0-10,0 |
| СА 19-9, од./мл | $36,90 \pm 3,48$ | до 35,0  |
| РЕА, нг/мл      | $2,31 \pm 0,78$  | до 5,0   |
| СА 72-4, од./мл | $2,12 \pm 0,91$  | до 4,6   |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вміст АФП у сироватці крові хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу

| Стадія фіброзу           | Кількість хворих | АФП (N 1,0-10,0 нг/мл) |
|--------------------------|------------------|------------------------|
| Контрольна група         | 15               | 3,11±0,53              |
| F1                       | 34               | 4,82±0,71              |
| F2                       | 34               | 4,16±0,65              |
| F3                       | 9                | 12,45±3,36*            |
| F4                       | 12               | 7,03±2,08*             |
| Первинна гепатокарцинома | 10               | 38,63±8,12**           |

Примітки (тут і далі): \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ); \*\* –  $P < 0,01$ .

У групі хворих на ХГС, що мають гепатокарциному, було виявлено значне достовірне збільшення вмісту АФП, ( $38,63 \pm 8,12$ ) нг/мл, порівняно з різними стадіями фіброзу. Проте ці хворі були включені в наше дослідження в якості групи порівняння для встановлення зони ризику формування неопластичних процесів на фоні фіброгенезу.

Що стосується абсолютного вмісту альбуміну в сироватці крові, то, незважаючи на нормальні показники на різних стадіях фіброзу, відзначалося достовірне зниження його рівня у хворих з тяжким фіброзом до ( $41,40 \pm 0,56$ ) г/л і цирозом ( $38,6 \pm 0,84$ ) г/л, порівняно зі здоровими особами. Зменшення вмісту альбуміну, мабуть, свідчило про пригнічення білково-синтетичної функції печінки в пацієнтів із ХГС. Можливо, у першу чергу, це було пов'язано з розвитком у ній склеротичних процесів.

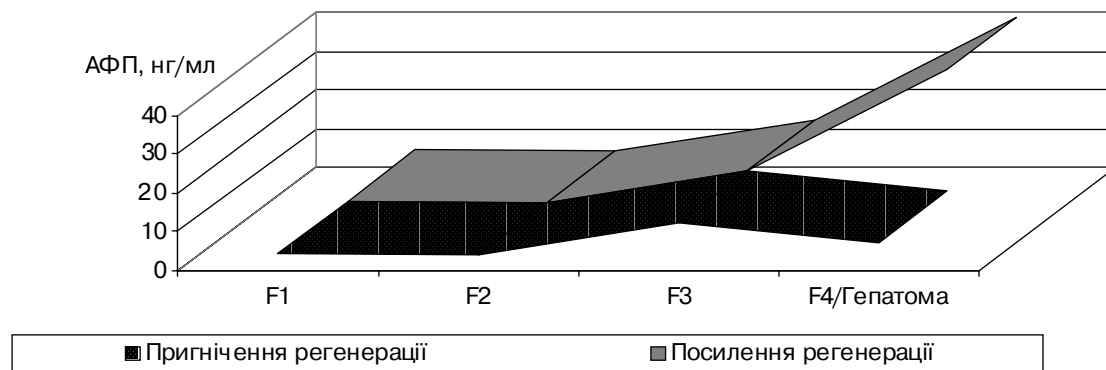
Крім того, проведений кореляційний аналіз також показав, що між вмістом альбуміну й АФП у сироватці крові хворих на ХГС існує обернена залежність ( $r = -0,32$ ,  $P = 0,01$ ).

З урахуванням цього можна припустити, що на початку HCV-інфекції склеротичні й регенеративні процеси перебувають у певному балансі між собою. Це відповідає I-II стадіям фіброзу і характеризується незначним у межах норми збільшенням вмісту в сироватці крові АФП, а також відсутністю змін рівня альбуміну. Пізніше відбувається подальша активізація розподілу низькодиференційованих гепатоцитів з наростанням у крові вмісту АФП і тенденцією до зниження – альбуміну, що, з одного боку, свідчить про посилену регенерацію, а з іншого – про прогресування фіброзу. Водночас, збільшення низькодиференційованих гепатоцитів є основою для розвитку неопластичних процесів. У свою чергу, зниження рівня АФП на стадії цирозу припускає глибокі порушення регенерації.

Таким чином, збільшення вмісту АФП з можливим наступним його зменшенням і зниження кількості альбуміну визначають тенденцію подальшого розвитку HCV-інфекції: прогресування склеротичних процесів із трансформацією в цироз печінки на тлі пригнічення регенерації або її посилення з поділом низькодиференційованих гепатоцитів, що не регулюється, і утворенням первинної гепатокарциноми (мал. 1).

Зниження синтезу альбуміну і деяких білків крові, пов'язане з порушенням білково-синтетичної функції гепатоцитів і виникає при запальних захворюваннях печінки, призводить до формування диспротеїнемії. При цьому в крові збільшується вміст білків глобулінової фракції за рахунок імуноглобулінів, що підтверджується виявленою сильною прямою залежністю між рівнями АФП і глобулінів ( $r = 0,75$ ,  $P = 0,001$ ).

Особливий інтерес, на наш погляд, викликають кореляційні зв'язки між АФП і віком ( $r = 0,46$ ,  $P = 0,0001$ ), а також АФП і 1-м генотипом ВГС



Мал. 1. Закономірність розвитку регенеративних процесів у печінці залежно від вмісту АФП у сироватці крові хворих на ГС.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

( $r=0,38$ ,  $P=0,007$ ). У науковій літературі широко обговорюється питання про тяжкість гепатиту і можливих його ускладнень залежно від генотипу збудника. При цьому більшість дослідників прийшла до висновку, що генотип вірусу не впливає на перебіг і наслідки HCV-інфекції. З іншого боку, вважається, що старший вік частіше асоціюється з «насиченим» парентеральним анамнезом (насамперед гемотрансфузії) і 1-м генотипом ВГС. У свою чергу, в осіб молодого віку найчастіше зараження 3а-генотипом збудника відбувається при внутрішньовенному введенні наркотиків.

У наших дослідженнях було встановлено, що генотип 3а спостерігався в 50,9 % хворих, 2 – у 7,0 %, 1b – у 31,6 %. Мікст генотип виявлявся в 10,5 % пацієнтів, при цьому частіше спостерігалось поєднання 1b і 3а генотипів. Достовірне переважання 3а генотипу, мабуть, було пов'язано з переважним інфікуванням осіб молодого віку на фоні парентерального застосування наркотичних засобів. При цьому в хворих із генотипом 1b вміст у крові АФП був достовірно вищим, ніж у пацієнтів, заражених генотипом 3а – ( $10,99 \pm 1,76$ ) і ( $4,34 \pm 0,58$ ) нг/мл, відповідно;  $P < 0,01$ .

Отримані результати показали, що саме більш зрілий вік і 1-й генотип збудника при високих значеннях сироваткового АФП (понад 10 нг/мл), мабуть, визначають можливість розвитку тяжкого ускладнення HCV-інфекції – первинної гепатокарциноми.

Поряд з АФП на різних стадіях захворювання були досліджені й інші онкологічні маркери (табл. 3). Як видно, істотних змін у вмісті досліджуваних онкомаркерів у сироватці крові не відбувалося на перших стадіях фіброзу (F1-F2). У свою чергу, тяжкий фіброз супроводжувався достовірним підвищенням у крові рівня СА 19-9, що перевищував такий у здорових осіб у 3,3 разу і суттєво відрізнявся від цього показника на стадіях слабого і по-

мірного фіброзу. Інші досліджувані онкомаркери (РЕА, СА 72-4) перебували в межах фізіологічних коливань. Проте вміст РЕА був вірогідно вище порівняно з таким в осіб контрольної групи і пацієнтів на ранніх етапах фіброгенезу. Подібна тенденція спостерігалася на стадії цирозу. Рівень СА 19-9 досягав ( $69,49 \pm 6,78$ ) од./мл і перевищував контроль у 5,3 разу, вірогідно відрізняючись від такого показника при помірному фіброзі. На цій стадії також відбувалося статистично значиме помірне збільшення вмісту в сироватці крові РЕА до ( $7,99 \pm 2,61$ ) нг/мл. За даними літератури, невелике або помірне збільшення рівня РЕА відбувається в 20-50 % випадків при цирозі печінки і хронічному гепатиті.

Таким чином, з онкологічних маркерів, що визначалися, тільки вміст СА 19-9 і, меншою мірою, РЕА суттєво зростає у міру прогресування фіброзу. При цьому на стадії цирозу печінки ці показники приблизно відповідали таким у хворих на гепатокарциному.

Необхідно відзначити, що між вмістом СА 19-9 і РЕА встановлено сильну пряму залежність ( $r=0,60$ ,  $P=0,003$ ). Крім того, рівень СА 19-9 корелював зі збільшенням вмістом холестерину ( $r=0,29$ ,  $P < 0,05$ ) і підвищеною активністю лужної фосфатази ( $r=0,30$ ,  $P < 0,05$ ) у сироватці крові. Мабуть, це пов'язано з розвитком прихованого холестаза, що поступово розвивається при ГС. Сьогодні доведено, що цей онкомаркер виводиться винятково з жовчю і всмоктується в кров із жовчовивідних шляхів. Тому навіть незначний холестаз може бути причиною підвищення рівня СА 19-9. Це допомагає пояснити відзначене раніше достовірне підвищення вмісту СА 19-9 у процесі фіброгенезу.

Підвищення рівня СА 19-9 корелювало і з віком пацієнтів. Швидше за все, цей феномен має те ж пояснення, що і збільшення вмісту АФП.

Роль кореляційних закономірностей між дея-

Таблиця 3

Вміст деяких онкомаркерів у сироватці крові хворих на ГС на різних стадіях захворювання

| Стадія фіброзу (F)   | Онкологічні маркери           |                         |                              |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                      | СА 19-9<br>(N до 35,0 од./мл) | РЕА<br>(N до 5,0 нг/мл) | СА 72-4<br>(N до 4,6 од./мл) |
| Контрольна група     | $13,24 \pm 1,85$              | $1,93 \pm 0,44$         | $2,08 \pm 0,51$              |
| Слабкий фіброз (F1)  | $24,39 \pm 2,23$              | $2,11 \pm 0,48$         | $1,91 \pm 0,47$              |
| Помірний фіброз (F2) | $22,87 \pm 2,58$              | $1,58 \pm 0,38$         | $1,54 \pm 0,42$              |
| Тяжкий фіброз (F3)   | $44,01 \pm 4,89^*$            | $4,32 \pm 1,61^*$       | $2,16 \pm 0,53$              |
| Цироз (F4)           | $69,49 \pm 6,78^{**}$         | $7,99 \pm 2,61^*$       | $2,38 \pm 0,68$              |
| Гепатокарцинома      | $63,72 \pm 6,9^{**}$          | $9,83 \pm 3,08^*$       | $3,31 \pm 0,94$              |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кими лабораторними показниками і рівнем РЕА менш значна, тому що рівень ракового ембріонального антигену протягом тривалого періоду захворювання залишався в межах норми і незначно підвищувався тільки на стадії цирозу. Проте наявність прямих достовірних взаємозв'язків його з віком ( $r=0,29$ ,  $P<0,05$ ), тривалістю інфікування ( $r=0,55$ ,  $P<0,001$ ) й інтенсивністю цитолізу – з АлАТ ( $r=0,29$ ,  $P<0,01$ ) і АсАТ ( $r=0,33$ ,  $P<0,05$ ) частково пояснює збільшення вмісту РЕА при ГС.

Статистично значимих взаємозв'язків між клініко-лабораторними показниками і рівнем СА 72-4 виявлено не було.

Зміну вмісту АФП у сироватці крові в зіставленні з клініко-лабораторними й гістологічними показниками також вивчали у 40 хворих на ХГС, яким призначалася протівірусна терапія. 21 пацієнт одержував комбіновану терапію рекомбінантним ІФН- $\alpha$  (стандартним – 16 і пегільованим – 5) з рибавирином і 19 – монотерапію стандартним рекомбінантним ІФН- $\alpha$ . Стандартний ІФН- $\alpha$  призначали парентерально по 3 млн МО 3 рази на тиждень, пегільований – по 180 мкг або 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень, рибавірин – усередину по 800-1200 мг (залежно від генотипу ВГС і маси тіла) на добу. Загальна тривалість комбінованої терапії при За-генотипі HCV склала 6 міс. В інших випадках лікування продовжувалося до 1 року.

У контрольну групу були включені 26 пацієнтів із ХГС, що одержали тільки базисну терапію (полівітаміни, гепатопротектори й ін.). Необхідно відзначити, що обидві групи були статистично однорідними і не різнилися за статтю, віком, масою тіла, гадаюю тривалістю інфекційного процесу, вірусним

навантаженням, генотипом вірусу, рівнем цитолітичного синдрому, вмістом АФП, ступенем активності та стадією патологічного процесу в печінці. У всіх пацієнтів відзначався цитоліз гепатоцитів, а в крові методом ПЛР визначали РНК HCV.

Динаміка основних клініко-лабораторних показників на фоні протівірусної терапії наведена в таблиці 4. З наведених даних видно, що етіотропне лікування суттєво знижувало частоту виявлення цитолітичного синдрому (за рівнем активності АлАТ) і РНК HCV, а також вміст АФП після лікування в дослідній групі порівняно з контрольною, а також з показниками до лікування. При цьому статистично суттєвих розбіжностей у контрольній групі до і після терапії не спостерігалось. Відповідно, достовірна загальна відповідь на лікування відзначалася тільки у дослідній групі. У цьому зв'язку заслуговує на увагу значне зниження рівня АФП у хворих на ХГС на фоні протівірусної терапії, ефективність якої склала  $(62,5\pm 7,7)\%$ .

З огляду на отримані останнім часом результати про перевагу комбінованої протівірусної терапії порівняно з монотерапією ІФН- $\alpha$ , ми провели порівняльний аналіз між поєднаним застосуванням ІФН- $\alpha$  з рибавирином і використанням ІФН- $\alpha$  у монорежимі у хворих на ХГС.

Необхідно відзначити, що порівнювані групи також були статистично однорідні за основними клініко-лабораторними і морфологічними показниками.

З отриманих результатів слід відзначити достовірне зниження частоти виявлення цитолітичного синдрому, РНК HCV, рівня активності АлАТ після лікування як у групі хворих з комбінованою терапією, так і серед пацієнтів із моноінтерферонотерапією (табл. 5).

Таблиця 4

Динаміка основних клініко-лабораторних показників у хворих на ХГС на тлі протівірусної терапії ( $M\pm m$ )

| Період          | Показник                                                                           | Дослідна група                                                                  | Контрольна група |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| До лікування    | АлАТ>N (%)                                                                         | 100,0                                                                           | 100,0            |
|                 | АлАТ (од./л)                                                                       | $174,3\pm 16,4$                                                                 | $201,8\pm 29,6$  |
|                 | РНК HCV (%)                                                                        | 100,0                                                                           | 100,0            |
|                 | АФП (нг/мл)                                                                        | $9,9\pm 1,7$                                                                    | $7,5\pm 1,9$     |
| Після лікування | АлАТ>N (%)**                                                                       | $35,0\pm 7,6^{***}$                                                             | $88,5\pm 6,4$    |
|                 | АлАТ (од./л)**                                                                     | $42,6\pm 6,6^{***}$                                                             | $173,6\pm 21,8$  |
|                 | РНК HCV (%)**                                                                      | $40,0\pm 7,8^{***}$                                                             | $92,3\pm 5,3$    |
|                 | АФП (нг/мл)*                                                                       | $3,7\pm 1,1^*$                                                                  | $6,8\pm 1,6$     |
|                 | Відповідь на лікування (%)**                                                       | $62,5\pm 7,7$                                                                   | $7,7\pm 5,3$     |
|                 | * $P<0,05$ ; ** $P<0,001$<br>при порівнянні двох груп<br>(дослідної і контрольної) | * $P<0,05$ ; *** $P<0,001$<br>при порівнянні у групах<br>(до і після лікування) |                  |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 5

Динаміка основних клініко-лабораторних показників залежно від варіанту протівірусної терапії у хворих на ХГС (M±m)

| Період                                                                | Показник                    | Монотерапія                                                          | Комбінована терапія |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|
| До лікування                                                          | АлАТ>N (%)                  | 100,0                                                                | 100,0               |
|                                                                       | АлАТ (од./л)                | 185,8±18,7                                                           | 160,4±14,9          |
|                                                                       | РНК HCV (%)                 | 100,0                                                                | 100,0               |
|                                                                       | АФП (нг/мл)                 | 9,1±1,4                                                              | 11,3±2,0            |
| Після лікування                                                       | АлАТ>N (%)*                 | 52,6±11,2***                                                         | 19,0±8,7***         |
|                                                                       | АлАТ (од./л)                | 46,2±7,2***                                                          | 37,7±5,4***         |
|                                                                       | РНК HCV (%)*                | 52,6±11,2***                                                         | 28,6±10,1***        |
|                                                                       | АФП (нг/мл)                 | 4,2±2,3*                                                             | 3,2±0,9*            |
|                                                                       | Відповідь на лікування (%)* | 47,4±11,2                                                            | 76,2±9,5            |
| * P<0,05 при порівнянні двох груп (монотерапія і комбінована терапія) |                             | * P<0,05; *** P<0,001 при порівнянні у групах (до і після лікування) |                     |

При цьому одночасно в двох групах виявлялося статистично значиме зменшення вмісту АФП. Причому ця тенденція спостерігалася й у хворих старшого віку, інфікованих переважно 1b генотипом вірусу, рівень АФП у яких був попередньо підвищений. Зокрема, вміст АФП після лікування пацієнтів, інфікованих 1b- і не 1b-генотипом, не відрізнявся – (4,5±1,4) і (2,9±0,6) нг/мл відповідно; P>0,05. Що стосується порівняння ефективності двох варіантів лікування, то відповідь на комбіновану терапію виявилася суттєво вищою – (76,2±9,5) і (47,4±11,2) % (P<0,05). Більше того, при поєднанні двох препаратів первинна ремісія розвивалася з високою частотою – (66,7±16,7) % – у хворих, що мають такий важливий предиктор резистентності до ІФН-терапії, як 1b-генотип збудника.

Вивчення залежності відповіді на лікування від початкового рівня АФП показало, що пацієнти з відсутністю вірусологічної відповіді попередньо мали суттєво підвищений вміст даного онкомаркера порівняно з хворими, які досягли первинної ремісії – (18,6±5,3) і (5,3±0,9) нг/мл, P<0,01. Отже, початковий рівень АФП до лікування є однією з прогностичних ознак ефективності протівірусної терапії. У свою чергу, відсутність статистично значимих розбіжностей за рівнем АФП після лікування між двома групами пацієнтів залежно від наявності вірусологічної відповіді свідчила про зменшення активності як склеротичних, так і неопластичних процесів у печінці навіть на фоні активної реплікації збудника, що зберігалась – (4,1±1,9) і (3,6±1,5) нг/мл.

### Висновки

1. Посилення процесів фіброгенезу супроводжується збільшенням сироваткового вмісту АФП і

зменшенням синтезу альбуміну. При цьому найзначніше підвищення рівня АФП спостерігається на стадії тяжкого фіброзу з наступним зниженням при трансформації в цироз печінки.

2. Встановлена закономірність зміни вмісту АФП при одночасному зниженні білково-синтетичної функції печінки (гіпоальбумінемія) визначають тенденцію подальшого розвитку HCV-інфекції: прогресування циротичних процесів з трансформацією в цироз печінки на фоні пригнічення регенерації або її посилення з діленням низькодиференційованих гепатоцитів, що не регулюється, і утворенням первинної гепатокарциноми.

3. Підвищення рівня АФП у сироватці крові відбувається переважно в осіб старшого віку в міру прогресування HCV-інфекції, викликаной 1-м генотипом збудника.

4. На фоні протівірусної терапії відзначається зниження вмісту АФП навіть за відсутності вірусологічної відповіді, що може свідчити про зменшення активності як склеротичних, так і неопластичних процесів у печінці.

5. Початковий вміст у крові АФП може бути прогностичним критерієм ефективності протівірусної терапії хворих на ХГС: низький рівень онкомаркера є сприятливим чинником щодо відповіді на лікування і, навпаки, високий рівень – несприятливим предиктором для досягнення протівірусного ефекту.

### Література

1. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2000. – 327 с.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусев Д.А. и др. Влияние этиотропной терапии на сывороточное содержание  $\alpha$ -фетопротейна у больных хроническим гепатитом С // Тез. докл. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов. – СПб, 2003. – С. 132.

3. Жданов К.В., Пастушенков В.Л., Гусев Д.А. и др. Исследование сывороточного содержания АФП при хроническом гепатите С // Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция у подростков: Тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб, 2003. – С. 27-28.

4. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. – СПб: Фолиант, 2003. – 192 с.

5. Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями – стратегическая задача здравоохранения России в XXI веке // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6, – С. 4-16.

6. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2003. – 1037 с.

7. Шкуро А.В. Прогностическое значение определения онкологических маркеров при вирусном гепатите С: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 105 с.

## PRGNSTICAL IMPRTANCE KF KETERMINATIN KF KNCrLrGIC MARKERS AT CHRNIC HEPATITIS C

Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov, V.L. Pastushenkov, D.O. Husyev, A.V. Shkuro

*SUMMARY. The level of various oncomarkers at 89 patients with chronic hepatitis C has been researched. It has been established that the intensifying of fibrogenesis processes is accompanied by the increase of serum content of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and the decrease of albumen synthesis. The most significant increase of AFP level is observed on the stage of severe fibrosis with its following decrease at the transformation into liver cirrhosis.*

*The alterations of AFP content at simultaneous lowering of hepatic protein synthetic function (hypoalbuminemia) testify to the progressing of cirrhtic processes with the transformation into liver cirrhosis against a background of regeneration inhibition or even formation of primary hepatocarcinoma.*

© Господарський І.Я., 2005

УДК 616.36-002.14-022.7-06:616-001.19-056.3

І.Я. Господарський

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ СУПУТНЬОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Вивчений зв'язок між наявністю і типами кріоглобулінемії та особливостями перебігу хронічного гепатиту С (ХГС). Встановлено переважне формування хронічного гепатиту С з високою активністю трансаміназ у хворих без супутньої кріоглобулінемії, з низькою активністю – при кріоглобулінемії 3-го типу, з хвилеподібним перебігом – у випадку кріоглобулінемії 2-го типу.*

Проблема хронічних вірусних гепатитів протягом останніх десятиліть залишається вельми актуальною для практичної охорони здоров'я. Особлива увага

приділяється гепатиту С через дуже високий відсоток ускладнень і несприятливих вислідів. Порівняно з НВ-вірусною інфекцією, при ньому спостерігається не тільки значно більший відсоток формування цирозу і раку печінки, але й відчутно вищий ризик розвитку позапечінкових проявів. Серед останніх – васкуліти, ураження шкіри, нервової системи, кісткового мозку тощо [1]. Провідну патогенетичну роль у розвитку ускладнень, на думку більшості авторів, відіграють термолабільні білки – кріоглобуліни [2].

Розрізняють 3 основні типи кріоглобулінів: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і полікло-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні 2 типи часто називають змішаними. Кріоглобуліни 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злоякісних пухлин і лімфопроліферативних хворобах. Натомість у пацієнтів з гепатитом С моноклонова кріоглобулінемія (КГЕ) практично не спостерігається [3].

Частоту виявлення і характеристику позапечінкових проявів ХГС залежно від наявності і типу кріоглобулінемії ми детально висвітлили у ряді попередніх публікацій [4]. При подальших дослідженнях був виявлений вплив кріопатії на перебіг гепатиту, зокрема – через їх здатність зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Метою роботи було виявити зв'язок кріопатії різних типів з особливостями клінічного перебігу HCV-інфекції.

### Матеріали і методи

Обстежено 297 хворих на ХГС, серед яких було 150 жінок і 147 чоловіків віком від 20 до 72 років. У дослідження були залучені лише пацієнти з моно-HCV-інфекцією, без анамнестичних даних за зловживання алкоголем, використання наркотичних чи токсичних засобів, ознак цирозу печінки. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [5], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-медіаловому буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за раніше запропонованою нами методикою гістерезисних кривих оптичної щільності [6].

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед 297 обстежених у 217 (73,1 %) виявлені різні концентрації кріоглобулінів у сироватці крові.

При цьому у 152 з них (51,2 % від усіх хворих з HCV-інфекцією) виявили кріоглобуліни 3-го типу і лише у 65 (21,9 %) – 2-го. Важливо відзначити, що тривалість гепатиту (від анамнестичних вказівок щодо можливості інфікування або від перших клінічних проявів) в усіх групах була різною. При цьому найбільш тривалий анамнез хвороби характерний для пацієнтів з КГЕ 2-го типу – (5,3±0,6) року порівняно з (2,1±0,3) року у хворих без супутньої кріоглобулінемії і (2,7±0,4) року – за умови супутньої кріоглобулінемії 3-го типу (P<0,05 для обох випадків).

Вражає той факт, що більшість пацієнтів з HCV-інфекцією і супутньою кріоглобулінемією 3-го типу (124 зі 152 хворих, 81,6 %) потрапила під нагляд інфекціоністів і гастроентерологів цілком випадково. Частина з них (64,1 %) потерпала від симптомів васкулітів, синдрому Рейно, артропатій, 47 осіб (30,9 %) вважали себе цілком здоровими.

Якщо у хворих на ХГС без супутньої кріопатії чітко домінували симптоми ураження печінки, то за наявності КГЕ 3-го типу переважали позапечінкові прояви. У той же час, у пацієнтів з КГЕ 2-го типу однаково часто виявляли як печінкові, так і позапечінкові симптоми.

Значні відмінності спостерігали також і за частотою загострень протягом року (табл. 1).

Найчастіше загострення HCV-інфекції реєстрували на тлі супутньої КГЕ 2-го типу, найрідше – на тлі КГЕ 3-го типу (P<0,05). За рахунок частих короткочасних загострень клінічний перебіг гепатиту та динаміка активності АлАТ у таких пацієнтів найчастіше мали специфічний хвилеподібний перебіг (табл. 2).

Серед хворих без супутньої КГЕ переважали пацієнти без виражених коливань у перебігу хво-

Таблиця 1

Число загострень HCV-інфекції протягом 1 року

| Показник         | Усі хворі, n=297 | Без КГЕ, n=80 | КГЕ 2-го типу, n=65 | КГЕ 3-го типу, n=152 |
|------------------|------------------|---------------|---------------------|----------------------|
| Число загострень | 1,8±0,6          | 2,7±0,3       | 5,2±0,3*            | 0,8±0,2**            |

Примітки (тут і далі): \* – різниця достовірна (P<0,05) порівняно з хворими без КГЕ; + – з КГЕ 2-го типу.

Таблиця 2

Розподіл хворих за особливостями клінічного перебігу HCV-інфекції залежно від наявності і типу КГЕ, %

| Група                  | Активність АлАТ  |                  | Хвилеподібний перебіг |
|------------------------|------------------|------------------|-----------------------|
|                        | стійко підвищена | стійко нормальна |                       |
| Без КГЕ, n=80          | 77,5             | 13,8             | 8,7                   |
| З КГЕ 2-го типу, n=65  | 27,7*            | 3,1*             | 69,2*                 |
| З КГЕ 3-го типу, n=152 | 2,6**            | 80,3**           | 17,1 <sup>+</sup>     |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роби. У них найчастіше виявляли стійко, але незначно підвищені показники АлАТ. У випадку КГЕ 3-го типу ХГС перебігав зі стійко нормальною активністю печінкових амінотрансфераз у 80,3 % хворих.

Найбільш серйозні і глибокі зміни з боку печінки виявляли при 2-му типі КГЕ (табл. 3).

Так, кількість пацієнтів зі збільшеними розмірами печінки (>1 см) у цій групі була удвічі більшою, ніж у хворих без кріопатії, і майже у 7 разів більшою, ніж при 3-му типі КГЕ. Натомість у пацієнтів з 3-м типом КГЕ болі у правому підребер'ї, збільшення розмірів печінки і селезінки спостерігали достовірно рідше, ніж у групах з 2-м типом КГЕ чи без неї ( $P<0,05$ ). Це узгоджується з даними інших дослідників, які свідчать про вищу інтенсивність реплікації вірусу гепатиту С при 2-му варіанті кріопатії, порівняно з 3-м [2].

Максимальні зміни лабораторних показників функції печінки виявлені у пацієнтів з супутньою КГЕ 2-го типу (табл. 4).

Таким чином, для КГЕ 3-го типу більш характерними є «периферичні» прояви, з ураженням шкіри, судин, суглобів, периферичної нервової системи, а також нирок з домінуючим нефротичним синдромом. При цьому печінкові розлади слабші, ніж у групі без КГЕ. Отримані дані можна пояснити формуванням стабільних кріопреципітатів 3-го типу у периферичних судинах, які не розчиняються при наступному підвищенні температури [2]. Вони, з одного боку, стійко зв'язують вірус гепатиту С, і, виводячи його на «периферію», не до-

пускають повторного повернення в печінку та блокують його реплікацію. За рахунок цього формується специфічний перебіг ХГС з низькою активністю печінкових амінотрансфераз і повільним прогресуванням патологічних змін у печінці. При цьому такі кріопреципітати зумовлюють стійкі реологічні і мікроциркуляторні розлади, чим, очевидно, провокують розвиток вище перелічених проявів.

У випадку 2-го типу кріопатії домінують патологічні симптоми з боку центральної нервової системи, а також нирок (проте найчастіше – з нефритичним синдромом). Але при цьому симптоми ураження печінки в окремих випадках навіть значніші, ніж у пацієнтів без супутньої КГЕ. Кріопреципітати 2-го типу є більш термолабільними, порівняно з 3-м. У нерозчинному вигляді вони захищають вірус як від імунної відповіді, так і від впливу етіотропних засобів [7]. У випадку підвищення температури кріопреципітати 2-го типу частково розчиняються. При цьому звільняється значна частина віріонів, а нерозчинені компоненти кріопреципітату повертаються у системний кровоплин і блокують судини паренхіматозних органів (найчастіше нирок). Періодичне звільнення віріонів з кріопреципітатів зумовлює характерний хвилеподібний перебіг хвороби.

Таким чином, в основі КГЕ 3-го типу можна розпізнати пристосувальну, захисну реакцію, намагання «вивести» вірус з місць реплікації і заблокувати його у практично нерозчинних кріопреципітатах. У таких пацієнтів часто формується

Таблиця 3

Симптоми ураження печінки у хворих на ХГС залежно від наявності і типу КГЕ, %

| Хворі           | Відчуття дискомфорту у правому підребер'ї | Гіркота в роті | Сухість в роті | Іктеричність склер | Збільшення печінки, см |       | Збільшення селезінки |
|-----------------|-------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|------------------------|-------|----------------------|
|                 |                                           |                |                |                    | <1                     | >1    |                      |
| Без КГЕ         | 40,0                                      | 31,3           | 22,5           | 7,5                | 26,3                   | 10,0  | 15,0                 |
| КГЕ (усі хворі) | 47,9                                      | 33,6           | 21,7           | 7,8                | 23,5                   | 15,7  | 16,6                 |
| КГЕ 2-го типу   | 58,6                                      | 34,2           | 21,1           | 7,9                | 25,7                   | 21,1* | 20,3                 |
| КГЕ 3-го типу   | 23,1**                                    | 32,3           | 23,1           | 7,7                | 18,5                   | 3,1** | 7,7**                |

Таблиця 4

Лабораторні показники функції печінки у хворих на ХГС залежно від наявності та типу КГЕ

| Група                  | Білірубін, мкмоль/л | АлАТ, ммоль/(лхгод) | АсАТ/АлАТ, ммоль/(лхгод) |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Без КГЕ, n=80          | 22,2±1,5            | 1,32±0,05           | 0,98±0,09                |
| 3 КГЕ 2-го типу, n=65  | 25,3±2,1            | 1,88±0,07*          | 1,21±0,09                |
| 3 КГЕ 3-го типу, n=152 | 15,2±0,7**          | 0,72±0,04**         | 0,65±0,07*               |

повільно прогресуючий варіант гепатиту С, з домінуванням позапечінкових проявів над ураженням печінки, стійко нормальною активністю амінотрансфераз.

КГЕ 2-го типу переважно розвивається при тривалому анамнезі хвороби (більше 5 років) як результат постійного навантаження імунної системи надмірними антигенами квазіштамів HCV. Кріопреципітати 2-го типу не здатні стійко заблокувати віріони, а лише захищають їх від впливу імунної системи та етіотропних засобів. Розчинення кріопреципітатів веде до звільнення віріонів, частішого розвитку загострень хвороби, ніж у пацієнтів з кріоглобулінемією 3-го типу чи без неї.

Отримані результати свідчать про те, що феномен кріоглобулінемії, який є результатом дії вірусу гепатиту С на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає її клінічні особливості. Необхідні подальші дослідження з метою уточнення ролі кріоглобулінів в імунопатогенезі гострої і хронічної HCV-інфекції.

### Висновки

1. У пацієнтів з ХГС без супутньої кріоглобулінемії формується клінічний перебіг хвороби з переважним ураженням печінки та стійко підвищеною активністю АлАТ; позапечінкові прояви формуються рідко.

2. За умови кріоглобулінемії 2-го типу найчастіше спостерігають хвилеподібний перебіг хвороби з однаково частими печінковими і позапечінковими проявами.

3. Наявність 3-го типу кріоглобулінів переважно асоціюється з мінімальним ураженням печінки або безсимптомним перебігом гепатиту зі стійко нормальною активністю АлАТ і максимально частим розвитком позапечінкових симптомів.

### Література

1. Ghinai A., Mascia M.T., Puccini R. Manifestazioni autoimmuni e limfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista // G. Ital. Nefrol. – 2004. – V. 21, N 3. – P. 225-237.
2. Almirall J., Amengual M.J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. – 2002. – V. 22, N 6. – P. 531-539.
3. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – V. 19, N 6. – P. 617-621.
4. Господарський І.Я. Кріопатії та імунний статус при хронічних гепатитах В і С // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – С. 46-48.
5. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка кріоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.
6. Господарський І.Я. Спосіб діагностики типу кріоглобулінемії // Медична хімія. – 2004. – № 4. – С. 81-83.
7. Agnello N. Hepatitis C virus infection and Type II cryoglobulinemia: an immunologic perspective // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1375-1380.

### PECULIARITIES OF CHRONIC HEPATITIS C COURSE AT DIFFERENT TYPES OF ACCOMPANYING CRYOGLOBULINEMIA

I.Ya. Hospodarsky

**SUMMARY.** *Correlation between availability and types of cryoglobulinemia and chronic hepatitis C course peculiarities has been studied. A predominant development of chronic hepatitis C with high transaminase activity in patients without accompanying cryoglobulinemia has been determined as well as low activity in case of type 3 cryoglobulinemia and wave-similar course in case of type 2 cryoglobulinemia.*

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан

## ЗАСТОСУВАННЯ АМІКСИНУ В ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський державний медичний університет

*Обстежено 100 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) і 30 практично здорових осіб. У сироватці крові та еритроцитах хворих встановлено накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і зниження активності антиоксидантної системи (АОС). 50 хворим призначали аміксин, проведено 5 курсів лікування з місячною перервою між курсами. 50 пацієнтів отримували патогенетичну терапію. Використання аміксину сприяло зниженню концентрації продуктів ПОЛ та активації АОС.*

ХГС сьогодні є актуальною проблемою не лише в Україні, але й в усьому світі. За оцінками експертів ВООЗ, у світі інфіковано більше 300 млн людей вірусом гепатиту С (HCV) [1, 2]. У різних країнах показник частоти виявлення HCV серед здорового населення і, перш за все, донорів коливається від 0,14 до 6,0 %. HCV значно частіше, ніж інші віруси гепатитів, є причиною виникнення цирозу печінки та первинної гепатоцелюлярної карциноми [3, 4].

Несвоєчасність діагностики захворювання на ранній стадії інфікування пов'язана із субклінічним і, в більшості випадків, безсимптомним перебігом хвороби. Незалежно від виразності клінічних проявів інфекційного процесу, у 60-80 % хворих розвивається хронічний гепатит [3,5]. Перші клінічні прояви ХГС можуть бути різноманітними залежно від стану імунної системи, джерела збудника та її тривалості. Часто у хворих випадково знаходять підвищення рівня амінотрансфераз або виявляють антитіла до вірусу гепатиту С [3, 6, 7]. Більшість таких хворих не має скарг, що характерні для гепатиту, та відмічають лише швидку втомлюваність, зниження працездатності, помірну загальну слабкість. Поряд з підвищеною активністю амінотрансфераз, реєструється ХГС, який перебігає з помірною або нормальною активністю цих ферментів [8, 9]. В літературі представлено спостереження, коли хвороба проявлялася вже на стадії цирозу печінки. Такі хворі помирали від кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, коагу-

лопатії, хронічної печінкової енцефалопатії. При встановленні діагнозу слід враховувати й високу частку (40-45 % випадків) різних позапечінкових проявів ХГС [10, 11]: пізня шкірна порфірія, вогнищевий лімфоцитарний сіалоаденіт, ізольовані кон'юнктивальні виразки Мурена, кріоглобулінемія II типу, мембранозно-проліферативний гломеруло-нефрит, автоімунний тиреоїдит та ін.

Описано стійкість HCV до проведеної терапії, що пов'язано з мутаціями збудника. Організм хворого виробляє антитіла, які нейтралізують вірус лише до конкретного серологічного різновиду. Таким чином, HCV є вірусом, який вислизає з-під імунного нагляду в результаті своєї високої мутагенності [12-14].

Проникнення вірусу в печінку та його репродукція є пусковими механізмами включення каскаду метаболічних, імунних реакцій, розвитку деструктивних, захисних і репаративних процесів. У розвитку патологічного процесу слід відмітити роль «метаболічної інтоксикації» [7, 15, 16]. Результатом цього є підвищення вмісту нормально існуючих метаболітів, продуктів їх розпаду та поява патологічних метаболітів. Серед пускових механізмів «метаболічної інтоксикації» можна виділити інтенсифікацію вільнорадикального окислення (ВРО), порушення в антиоксидантній системі, гіпоксію, зниження енергетичного потенціалу, підвищення концентрації середніх молекул тощо [7, 8]. Це сприяє накопиченню активних форм кисню, які є реакційноздатними молекулами, що прискорюють ланцюгові реакції ПОЛ. Активація реакцій ВРО призводить до порушення нормального функціонування клітин, змін фізико-хімічних властивостей біомембран гепатоцитів, підвищення їх бар'єрної проникності. У результаті відбуваються незворотні зміни та лізис клітин [16, 17].

Доведено, що при ХГС імунні порушення, в основному, відбуваються за рахунок функціонального дисбалансу між клітинною та гуморальною ланками імунітету. HCV не здійснює прямої цитопато-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

генної дії. Дисбаланс у співвідношенні Th1 і Th2-лімфоцитів може бути основним фактором хронізації та прогресування захворювання [18-20].

Встановлено певний взаємозв'язок між імунною та антиоксидантною (АОС) системами: компоненти АОС перешкоджають підвищеному радикалоутворенню в імунокомпетентних клітинах і, перш за все, у фагоцитах. Будь-які зміни з боку однієї з цих систем обов'язково призводять до змін в іншій. Розвивається вторинний імунодефіцит [20, 21].

Останнім часом з'явилися дані про те, що застосування імунотропних препаратів супроводжується нормалізацією біохімічних показників і клінічних проявів. Таким чином, імунотропні засоби здатні впливати не лише на імунну систему, але й мають загальнобіологічну дію, можуть пригнічувати репродукцію вірусу в клітині, знижувати вірусне навантаження [22-24].

У цьому плані найбільшу перевагу, на наш погляд, має аміксин, здатний через активацію інтерферогенезу здійснювати позитивний вплив на імунну систему, володіє прямою протівірусною дією [25, 26].

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 100 хворих на ХГС та 30 практично здорових осіб. З них 50 хворих, терапія яких включала аміксин, склали дослідну групу. Аміксин призначали по 125 мг 1 раз на день 2 дні поспіль на тиждень протягом 5 тижнів (курс лікування). Усім пацієнтам проведено 5 курсів лікування з місячною перервою між ними. Контрольну групу склали 50 осіб, які отримували лише патогенетичну терапію – гепатопротектори, урсофальк (урсосан), ентеросорбенти.

Діагноз ХГС встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних і лабораторних показників, підтверджували виявленням у крові маркерів вірусу гепатиту С (RNA HCV, анти-HCV IgM, анти-HCV IgG, структурні та неструктурні білки). У динаміці вивчали концентрацію загального білірубіну та його фракцій, загального білка, активність амінотрансфераз, показник тимолової проби. Стан і розміри печінки досліджували ехоскопічним методом.

У сироватці крові та еритроцитах визначали концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) за методом І.Д. Стальної, маломовного дигалдегіду (МДА) – за І.Д. Стальною та Т.Г. Гаришвілі, відновленого глутатіону (G-SH) – за Ф.Є. Путиліною та С.Д. Зоїдзе, активність глутатіонредуктази (ГР) – за методом, запропонованим Ф.Є. Путиліною.

Дослідження проводили тричі: під час звертання хворих до гепатоцентру, через 1 міс. від початку терапії й по закінченню 5-го курсу лікування.

Клінічна картина захворювання, маркери цитолізу гепатоцитів, показники активності ПОЛ та АОС до лікування в обох групах хворих були ідентичними.

### Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на ХГС, в терапію яких включали аміксин, встановлено зменшення строків інтоксикації, тривалості диспепсичних явищ порівняно з групою контролю. Нормалізація активності амінотрансфераз у більшості хворих (63 %) відзначена наприкінці 5-го курсу лікування.

У хворих на ХГС до лікування в сироватці крові та еритроцитах встановлено збільшення концентрації ДК і МДА порівняно зі здоровими особами (табл. 1).

Накопичення продуктів ПОЛ супроводжувалося пригніченням активності АОС, що проявлялося зниженням вмісту G-SH і низькою активністю ГР (табл. 2).

Таблиця 1

Концентрація ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від лікування (M±m)

| Термін лікування | ДК                                 |                                        | МДА                                |                                        |
|------------------|------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|
|                  | сироватка крові, нмоль/л сироватки | еритроцити, нмоль/л завису еритроцитів | сироватка крові, нмоль/л сироватки | еритроцити, нмоль/л завису еритроцитів |
| До лікування     | 32,56±1,24*                        | 14,29±2,12*                            | 603,55±11,75*                      | 356,84±9,33*                           |
| 1-й курс         | 27,22±1,11*                        | 12,89±1,57*                            | 532,98±6,35*                       | 320,17±8,97*                           |
| Контрольна група | 21,05±1,29*,**                     | 10,58±1,11*,**                         | 410,68±10,87*,**                   | 256,85±7,96*,**                        |
| Дослідна група   |                                    |                                        |                                    |                                        |
| 5-й курс         | 20,37±2,52*                        | 10,63±0,13*                            | 436,85±8,24*                       | 275,98±5,63*                           |
| Контрольна група | 14,77±1,32*,**                     | 6,87±0,41*,**                          | 301,10±8,03*,**                    | 176,32±8,59*,**                        |
| Дослідна група   |                                    |                                        |                                    |                                        |
| Здорові особи    | 10,96±0,45                         | 5,01±0,07                              | 244,60±5,47                        | 148,23±3,87                            |

Примітки (тут і далі): \* – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб, \*\* – з контрольною групою хворих.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Концентрація G-SH і активність ГР у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від лікування ( $M \pm m$ )

| Термін лікування | G-SH                             |                                      | ГР                                                          |                                                     |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                  | сироватка крові, мг/мл сироватки | еритроцити, мг/мл завису еритроцитів | сироватка крові, нмоль НАДФ·Н <sup>2</sup> /хв на 1 г білка | еритроцити, нмоль НАДФ·Н <sup>2</sup> /хв на 1 г Hb |
| До лікування     | 81,57±2,36*                      | 275,29±8,74*                         | 19,37±2,53*                                                 | 180,75±5,44*                                        |
| I-й курс         |                                  |                                      |                                                             |                                                     |
| Контрольна група | 83,84±1,72*                      | 299,94±9,21*                         | 21,51±2,53*                                                 | 193,49±7,45*                                        |
| Дослідна група   | 107,93±8,77* **                  | 323,22±6,78* **                      | 29,91±2,74* **                                              | 214,89±6,392* **                                    |
| 5-й курс         |                                  |                                      |                                                             |                                                     |
| Контрольна група | 98,25±6,32*                      | 311,97±7,11*                         | 28,14±1,19*                                                 | 201,93±8,18*                                        |
| Дослідна група   | 114,78±7,37 **                   | 346,50±9,42* **                      | 32,87±2,54**                                                | 219,82±7,59* **                                     |
| Здорові особи    | 124,12±5,48                      | 381,64±6,13                          | 36,70±1,41                                                  | 235,18±3,25                                         |

Призначення аміксіну мало помітний вплив на концентрацію продуктів ПОЛ у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС. Вміст ДК і МДА у хворих, які отримували аміксин, наприкінці 1-го місяця лікування був значно нижчим, ніж у хворих, які отримували лише патогенетичну терапію. Після закінчення 5-го курсу терапії концентрація ДК і МДА у хворих дослідної групи наближалась до показників здорових донорів.

У всіх хворих на ХГС до початку лікування встановлено зниження активності АОС. Наприкінці 1-го курсу лікування аміксіном встановлена помірна активація ГР і підвищення концентрації G-SH в сироватці крові та еритроцитах порівняно з показниками до лікування. У кінці 5-го курсу терапії з використанням аміксіну активність ГР і вміст відновлених еквівалентів глутатіону у хворих дослідної групи були значно вищими, ніж у хворих контрольної групи, але в сироватці крові не досягали показників здорових осіб.

Таким чином, застосування аміксіну в комплексній терапії хворих на ХГС сприяє активації глутатінової протиперекисної системи, що, у свою чергу, приводить до захисту біомембран гепатоцитів від ушкоджуючої дії продуктів ПОЛ.

### Висновки

1. У хворих на ХГС активуються процеси ПОЛ на фоні пригнічення функціональної активності АОС.

2. Призначення аміксіну хворим на ХГС сприяє зменшенню строків інтоксикації, диспепсичних розладів. У більшості хворих наприкінці 5-го курсу лікування нормалізується активність амінотрансфераз.

3. Використання аміксіну в комплексній терапії хворих на ХГС має позитивний вплив на концентрацію продуктів ПОЛ та активність АОС: відзначено зниження вмісту ДК і МДА, підвищення концентрації G-SH й активацію ГР.

### Література

1. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 56-60.
2. Мариевский В.Ф., Гураль А.Л., Шагинян В.Р. и др. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатита С // Журн. практ. врача. – 1996. – № 3. – С. 9-11.
3. Горбаков В.В. Вирусный гепатит С. Распространенность, течение, диагностика, лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 40 с.
4. Постовіт В.А., Мандрик М.В. Клініка та наслідки вірусного гепатиту С // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 3. – С. 35-38.
5. Козлова А.В., Хлопова И.Н., Чешик С.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита С при различных генотипах HCV // Вопр. вирусологии. – 2000. – № 1. – С. 17-20.
6. Богомолов Б.П., Костюнина М.К. Диагностика и лечение вирусного гепатита С // Клин. медицина. – 1997. – № 9. – С. 62-64.
7. Громашевська Л.Л. Питання біохімічних досліджень при хронічному гепатиті С // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 53-56.
8. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В. Чи мають значення методики визначення активності амінотрансфераз для верифікації діагнозу «вірусний гепатит» // Лабор. діагностика. – 1998. – № 1. – С. 8-11.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9. Громашевская Л.Л., Вовк А.Д., Гураль А.Л. и др. Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови у больных острым гепатитом С в остром периоде и отдаленные сроки наблюдения // Лабор. диагностика. – 1999. – № 1. – С. 9-12.
10. Грачева Л. Поздняя кожная порфирия и инфекция вирусами гепатита В и С // Рус. мед. журн. – 1997. – Т. V, № 23. – С. 16-17.
11. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // Терапевт. архив. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 9-16.
12. Ключарева А.А. Хронические гепатиты В и С (критерии диагностики, клиника, патоморфология, интерферонотерапия): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Минск, 1998. – 46 с.
13. Кобрин Т.І. Критерії ефективності інтерферонотерапії у хворих з хронічним гепатитом С за показниками HCV-віремії в динаміці лікування // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 83-86.
14. Крель П.Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1997. – № 1. – С. 84-88.
15. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Якимчук Г.Н. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты // Терапевт. архив. – 1995. – № 2. – С. 3-6.
16. Невзорова Т.Г., Сологуб Т.В., Кулбужева М.И., Татарева Н.А. Особенности клинического течения хронической формы HCV-инфекции и состояние антиоксидантной защиты у беременных // VI Всероссийский съезд инфекционистов: Материалы съезда. – СПб, 2003. – С. 270-271.
17. Никитин Е.В., Миронов В.Ю., Пясецкий Б.Н., Сервеецкий К.Л. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических вирусных гепатитов // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 117-120.
18. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клин. лаб. диагностика. – 2002. – № 7. – С. 15-18.
19. Масалова О.В., Абулмеджидова А.Г., Моргунов К.В. и др. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 4. – С. 15-19.
20. Сенников С.В., Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Козлов В.А. Экспрессия генов и продукция основных регуляторных цитокинов при вирусном гепатите С // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10-13.
21. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 289-299.
22. Андрейчин М.А. Комплексная терапия вирусных гепатитов // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 187.
23. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // N. Engl. J. Med. – 1997. – N 336. – P. 347-356.
24. Main J., McCarron B., Thomas H.C. Treatment of chronic viral hepatitis // Antiviral. Chem. Chemother. – 1998. – № 9. – P. 449-460.
25. Лукашик С.П., Цыркунов В.М. Амиксин – эффективное средство для лечения больных хроническими вирусными гепатитами // VI Всероссийский съезд инфекционистов. Материалы съезда. – СПб, 2003. – С. 213-214.
26. Рычков В.Г., Притулина Ю.Т. Монастырский А.А., Криворучко И.В. Опыт применения амиксина в лечении вирусных гепатитов В и С // Там же. – СПб, 2003. – С. 326-327.

### AMIXIN USING IN THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

Ye.V. Nikitin, K.L. Servetsky, T.V. Chaban

**SUMMARY.** 100 patients with chronic hepatitis C and 30 practically healthy people were examined. The accumulation of lipid peroxidation (LP) products and lowering of antioxidant system (AOS) activity was established. Amixin was prescribed to 50 patients, 5 courses of treatment with a monthly interval between the courses were completed. Pathogenetic therapy was used for 50 patients. Using of amixin promoted the further decreasing of LP products concentration and AOS activation.

Ю.Ю. Рябоконь

## ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 В СІРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ ТА ЙОГО ДИНАМІКА НА ФОНІ ТЕРАПІЇ ІМУНОФАНОМ

Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня

*Результати досліджень 71 хворого на гострі гепатити В і С (ГГВ і ГГС) вказують на зниження вмісту інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) у сироватці крові, найзначніше у пацієнтів із ГГС. Застосування імунофану при обох гепатитах (В і С) супроводжувалось відновленням вмісту ІЛ-2.*

Гепатити В і С займають домінуюче місце серед усіх хвороб печінки у зв'язку з їхнім широким розповсюдженням і високим рівнем захворюваності. Важливе значення в патогенезі цих гепатитів належить стану клітинної ланки імунітету, що відіграє провідну роль у кліренсі вірусу та інфікованих вірусом клітин [1]. Для розвитку адаптивної імунної відповіді необхідна наявність у достатній кількості біологічно активних речовин – цитокінів, які регулюють характер, глибину й тривалість імунної відповіді організму на антиген [2]. У зв'язку з цим становить інтерес вивчення вмісту ІЛ-2 у хворих на ГГВ і ГГС та впливу терапії імунофаном, який містить активні синтетичні фрагменти тимопоетину, здатні відтворювати імунорегуляторну дію природного тимічного гормону на периферичну імунну систему [3].

Мета роботи – вивчити вміст ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГГВ і ГГС та вплив на цей цитокін терапії імунофаном.

### Матеріали і методи

Під спостереженням у відділенні вірусних гепатитів Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні перебував 71 хворий на ГГВ і ГГС віком від 15 до 47 років (39 чоловіків і 32 жінки). У всіх пацієнтів захворювання перебігало в жовтяничній формі. Наявність гепатиту діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, біохімічних показників функціонального стану печінки, результатів ультразвукового дослідження. Етіологічно діагноз гепатиту В підтверджено виявленням у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBcor IgM методом іму-

ноферментного аналізу (ІФА), діагноз гепатиту С – визначенням anti-HCcor IgM, anti-HCV IgG методом ІФА й HCV-RNA методом полімеразної ланцюгової реакції.

Всі пацієнти отримали традиційну базисну терапію (дієта № 5, мезим-форте, силікс, за необхідності інфузії глюкозо-солевих розчинів, у період реконвалесценції – гепатопротектори). Для впливу на імунну систему організму обрано імунофан («Біонокс», Росія) – імунорегуляторний пептид четвертого покоління (гексапептид з молекулярною масою 836 D).

Хворі були розділені на групи: I – 18 хворих на ГГВ й I-A – 15 хворих на ГГС, які в період ранньої реконвалесценції (з 2-3-го тижня лікування) отримали імунофан по 1,0 мл 0,005 % розчину кожні 3 дні, на курс 10 ін'єкцій; II – 20 хворих на ГГВ й II-A – 18 хворих на ГГС, які отримали тільки базисну терапію.

Вміст у сироватці крові ІЛ-2 визначали, використовуючи ELISA-набір для кількісного вимірювання «Протеїновий контур» (Росія). ІФА проводили на приладі DigiScan-400 (Австрія). Контрольну групу склали 20 здорових осіб такого ж віку, як хворі.

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики у програмі «Statistica 6.0 for Windows». Вірогідність розбіжностей середніх величин оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв Манна-Уїтні (для незалежних вибірок) і Вілкоксона (для залежних вибірок).

### Результати досліджень та їх обговорення

У розпал гепатиту виявлено, що вміст ІЛ-2 у сироватці крові був вірогідно знижений. У хворих на ГГВ він дорівнював ( $24,40 \pm 3,59$ ) пкг/мл, на ГГС – ( $10,58 \pm 3,11$ ) проти ( $42,74 \pm 4,98$ ) пкг/мл в осіб контрольної групи. ГГС супроводжувався найнижчим вмістом ІЛ-2 у сироватці крові порівняно з хворими на ГГВ ( $P_{M-W} < 0,01$ ).

Через 2-3 тиж. базисної терапії ГГВ зареєстроване суттєве підвищення вмісту ІЛ-2, однак він залишався на 24,2 % нижче контрольного показника. Інша картина спостерігалася у хворих на

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГГС. У хворих цієї групи достовірних змін вмісту ІЛ-2 у сироватці крові не встановлено, рівень ІЛ-2 залишався монотонно низьким, на 74,3 % нижче показника в контрольній групі (табл. 1).

Відомо, що ІЛ-2 – ключовий пара- і аутокринний регулятор процесів проліферації та диференціювання практично всіх видів імунотропних клітин. ІЛ-2 активує макрофаги, підсилюючи продукцію радикалів, оксиду азоту, секрецію цитокінів; NK-клітини, які набувають неспецифічну цитотоксичну активність, перетворюючись в активовані лімфоцити клітини; стимулює проліферацію антигеноспецифічних  $CD8^+$  Т-лімфоцитів. За недостатньої кількості ІЛ-2 регуляція експресії на мембранах  $CD8^+$ -лімфоцитів рецепторів ІЛ-2R порушується, що, у свою чергу, не викликає достатню експансію антигеноспецифічних  $CD8^+$ -лімфоцитів [4, 5]. У той же час цитотоксична Т-клітинна реакція, що призводить до лізису НВсАг або інфікованих НСВ гепатоцитів, є центральною ланкою в імунній відповіді, яка визначає перебіг і наслідки НВВ- і НСВ-інфекції [2, 6].

Виявлене зниження в сироватці крові хворих на ГГВ і ГГС вмісту ІЛ-2, який є основним фактором росту Т-лімфоцитів, свідчить про недостатню повноцінність клітинної ланки імунітету. Ряд дослідників також вказує на значне зниження індукованої продукції ІЛ-2 у хворих на маніфестні форми гепатитів В і С (окремо і в поєднанні) [7].

За іншими даними [8], ГГС супроводжувався підвищенням рівня ІЛ-2.

Аналіз динаміки ІЛ-2 у пацієнтів, які отримали терапію імунофаном, показав статистично достовірне, порівняно з відповідними показниками до призначення імунотропного препарату, підвищення вмісту в сироватці крові ІЛ-2, рівень якого на момент закінчення лікування суттєво не відрізнявся від контрольного як у хворих на ГГВ, так і на ГГС. У хворих II й II-A груп, які одержували протягом усього періоду стаціонарного лікування тільки базисну терапію, вміст ІЛ-2 у сироватці крові залишався достовірно зниженим – на 15,9 % у хворих на ГГВ і на 66,9 % у хворих на ГГС, порівняно з цим параметром у контролі (табл. 1).

Тривале зниження на фоні базисної терапії вмісту ІЛ-2 сприяє, на нашу думку, низькій цитотоксичній відповіді (індуцибельної та адаптивної), що може сприяти тривалій персистенції вірусу, зокрема НСВ, в організмі з розвитком надалі хронічного процесу в печінці. Це є ще одним підтвердженням необхідності включення імунологічних досліджень у комплекс диспансерного спостереження й обстеження хворих, які перенесли ГГВ і ГГС.

Призначення імунофану сприяло відновленню вмісту ІЛ-2. Експериментально показано, що імунофан підсилює експресію структур міжклітинної взаємодії на клітинній поверхні [9], зокрема, впливає на механізми експресії рецептора ІЛ-2

Таблиця 1

Вміст ІЛ-2 (пкг/мл) у сироватці крові хворих на ГГВ і ГГС залежно від терапії та строків лікування ( $M \pm m$ )

| Час обстеження                  | Група хворих                                       |                                                   |                                                   |                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                 | ГГВ                                                |                                                   | ГГС                                               |                                                    |
|                                 | I (n=18)                                           | II (n=20)                                         | I-A (n=15)                                        | II-A (n=18)                                        |
| При госпіталізації              | 24,40±3,59<br>$P_{M-W} < 0,004$                    |                                                   | 10,58±3,11<br>$P_{M-W} < 0,007$                   |                                                    |
|                                 | 23,47±4,25<br>$P_{M-W} < 0,009$                    | 27,25±4,97<br>$P_{M-W} < 0,01$                    | 10,58±4,54<br>$P_{M-W} < 0,007$                   | 9,54±4,06<br>$P_{M-W} < 0,006$                     |
| Через 2-3 тиж. базисної терапії | 32,41±4,01<br>$P_{M-W} < 0,01$ ; $P_W < 0,01$      |                                                   | 10,97±3,12<br>$P_{M-W} < 0,01$ ; $P_W > 0,05$     |                                                    |
|                                 | 30,23±5,26<br>$P_{M-W} < 0,01$<br>$P_W < 0,01$     | 33,11±4,93<br>$P_{M-W} < 0,012$<br>$P_W < 0,01$   | 12,15±4,23<br>$P_{M-W} < 0,05$<br>$P_W > 0,05$    | 10,34±3,87<br>$P_{M-W} < 0,047$<br>$P_W > 0,05$    |
| Через 6-7 тиж. лікування        | 46,16±5,14<br>$P_{M-W} < 0,05$<br>$P_{W1} < 0,002$ | 35,91±4,43<br>$P_{M-W} < 0,03$<br>$P_{W1} > 0,05$ | 40,44±5,84<br>$P_{M-W} > 0,05$<br>$P_{W1} < 0,05$ | 14,16±4,65<br>$P_{M-W} < 0,025$<br>$P_{W1} > 0,05$ |

Примітки:  $P_{M-W}$  – різниця достовірна порівняно зі здоровими – (42,74±4,98) пкг/мл;  $P_W$  – з показниками до лікування;  $P_{W1}$  – з показниками через 2-3 тиж. базисної терапії.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

[10]. Припускають [10], що механізми дії імунофану можуть бути пов'язані з його здатністю підсилювати продукцію й акцепцію ключових цитокінів, а також кооперативну здатність Т-лімфоцитів.

### Висновки

1. У хворих на ГГВ і ГГС зареєстровано зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-2, найзначніше при гепатиті С.
2. Застосування імунофану у хворих на ГГВ і ГГС супроводжується відновленням вмісту ІЛ-2 у сироватці крові.

### Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція.–Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро принт, 1999. – 603 с.
3. Лебедев В.В., Шелепов Т.М., Степанов О.Г. и др. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / Под. ред. В.И. Покровского. – М.: ПРАМИНКО, 1998. – 120 с.
4. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.
5. Mosmann R.T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunology Today. – 1996. – V. 17. – P. 138-146.
6. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.

7. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст гепатита В+С у лиц молодого возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001. – 21 с.

8. Дьяченко А.А., Красовицкий З.И., Дьяченко А.Г. Продукция цитокинов при инфекции вирусом гепатита С // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 17-24.

9. Тутельян А.В. Клеточные и молекулярные механизмы действия синтетического гексапептида – тимогексина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 26 с.

10. Писарев В.М., Баймуканова Г.К., Тутельян А.В. и др. Иммунокоррегирующее действие синтетического гексапептида имунофана при фармакологически индуцированном и экологическом иммунодефиците // Вестник РАМН. – 1995. – № 12. – С. 22-27.

### **INTERLEUKIN-2 CONTENT IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE VIRUS HEPATITIS AND ITS CHANGES AGAINST THE BACKGROUND OF IMMUNOFAN THERAPY**

Yu.Yu. Ryabokon

*SUMMARY. The results of the researches of 71 patients with acute hepatitis B and C (AHB and AHC) prove the lowering of interleukin-2 content in blood serum which is most expressed at patients with acute hepatitis C. Imunofan using at patients with acute hepatitis B and C is accompanied by regeneration of interleukin-2 content in blood serum.*

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.935(477)

**В.С. Копча, С.А. Деркач, І.Г. Йовко, І.В. Бенч, Т.Ю. Іванова, І.А. Воронкіна**

## **ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ШИГЕЛЬОЗОМ У РІЗНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (м. Харків),  
Тернопільська обласна санітарно-епідеміологічна станція

*Проаналізована динаміка захворюваності на шигельоз у різних областях України. Встановлено, що сучасний рівень захворюваності на шигельоз у східному регіоні України (на прикладі Харківської області) у 6,9-12,5 разу вищий, ніж у західному (Тернопільська область), і не має тенденції до зниження. Співвідношення між шигельозом Флекснера і Зонне у цих регіонах протягом 1999-2004 рр. також відрізнялося і характеризувалося переважанням шигельозу Флекснера на Тернопільщині та Зонне – на Харківщині.*

Епідеміологічна ситуація стосовно захворюваності шигельозом залишається неблагополучною. За даними FDA (U.S. Food & Drug Administration) – Управління з харчових продуктів і ліків США, кожного року у світі на дизентерію хворіє до 140 млн осіб [1], а близько 1 млн людей за рік помирає [2-4]. Шигельоз посідає перше місце у групі кишкових інфекцій: його питома вага становить від 54 до 75 % [5].

В останнє десятиліття в Україні захворюваність гострими кишковими інфекціями (ГКІ) також не відзначається стабільністю. Інтенсивний показник захворюваності шигельозом останнім часом коливався від 54,65 на 100 тис. населення у 2000 р. до 16,93 у 2004 р. Досі реєструються як поодинокі випадки, так і спалахи з ураженням сотень і навіть декількох тисяч осіб [6, 7]. Основними збудниками є шигели Зонне і Флекснера.

Зміни, яких зазнало суспільство з початку 90-х років, суттєво вплинули на епідемічний процес і ріст захворюваності на шигельоз. Соціальні фактори, що створюють передумови для активізації і розвитку епідемічного процесу, відіграли при цьому одну з головних ролей. Суттєве значення мають фактори гіперурбанізації: забруднення води, ґрунтів; висока густота населення, від чого зазнає збитків фізіологічний, психологічний і соціальний комфорт міських популяцій [8].

У сучасних соціально-економічних умовах під впливом факторів довкілля змінюються і мають свої особливості не тільки інфекційний процес, але й самі збудники, що безумовно позначається на перебігу недуги. Після нетривалого періоду відносного епідемічного благополуччя (кінець 80-х – початок 90-х років), пов'язаного, очевидно, з певною децентралізацією харчування населення й відповідним обмеженням харчового шляху передачі збудника, в останні роки на Україні знову відзначена активізація епідемічного процесу шигельозу Зонне й, особливо, Флекснера, насамперед за рахунок збудників виду *Flexneri* 2a і 2b, що може бути тепер однією з причин тяжкого перебігу недуги [9].

Ці зміни, очевидно, пов'язані з модифікацією патогенності та видового складу шигел. Однак дані про сучасне поширення шигельозу різного виду суперечливі, передусім у різних регіонах [10, 11].

Метою роботи було встановити й проаналізувати динаміку захворюваності на шигельоз у західному (на прикладі Тернопільської області) та східному (Харківська область) регіонах України.

### **Матеріали і методи**

Використано методи бактеріологічної та епідеміологічної діагностики, зокрема, оперативний і ретроспективний епідеміологічний аналіз рівня і структури захворюваності за окремими нозологічними формами, її багаторічна динаміка в Тернопільській, Харківській областях, у м. Тернопіль і м. Харків, а також інформаційні матеріали Українського центру державного санітарно-епідеміологічного нагляду за 1990-2004 рр.

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

При аналізі захворюваності на ГКІ за період 1990-2004 рр. по Тернопільській області привертає увагу її зниження на 41,7 % (у 1990 р. інтенсивний показник захворюваності становив 128,5, у 2004 р. – 74,9 на

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

100 тис. населення). Найвища захворюваність на ГКІ була зареєстрована у 1994 р. – 2 238 захворілих (189,6 випадку на 100 тис. населення), найнижча – у 2002 р. – 736 осіб (64,4 на 100 тис. населення).

Аналізована захворюваність у Тернопільській області ніколи не перевищувала показників по Україні, а була у 1,5-2,5 разу нижча (табл. 1).

Важливо відзначити відсутність чіткої періодичності захворювань по роках.

Частка шигельозу відносно усіх інших кишкових інфекцій в Україні становила: у 1990 р. – 23,4 %, у 1994 р. – 28,4 %, у 2000 р. – 8,7 %, у 2004 р. – 10,8 %. У Тернопільській області максимум захворюваності припав на 1994 р., коли занедужало 635 осіб (53,8 випадку на 100 тис. населення), мінімум – на 2002 р. – 57 хворих на шигельоз (5,0 випадків на 100 тис. населення).

Захворюваність на шигельоз, подібно до інших ГКІ, за період 1990-2004 рр. знизилась в

Україні в 2,6 разу (43,4 проти 16,9 випадку на 100 тис. населення), а в Тернопільській області – в 3,6 разу (30,1 випадку на 100 тис. населення у 1990 р. проти 8,4 випадку у 2004 р.).

Віковий аналіз захворюваності свідчить про частіше ураження шигельозом дітей. Так, захворілих на дизентерію дітей до 14 років у 1990 р. було 57,3 % від усіх випадків шигельозу, у 1994 р. – 75,7 %, у 2004 р. – 68,7 %.

Захворюваність на шигельоз у Тернопільській області переважно спорадична, спалахи за аналізовані роки офіційно не реєструвались.

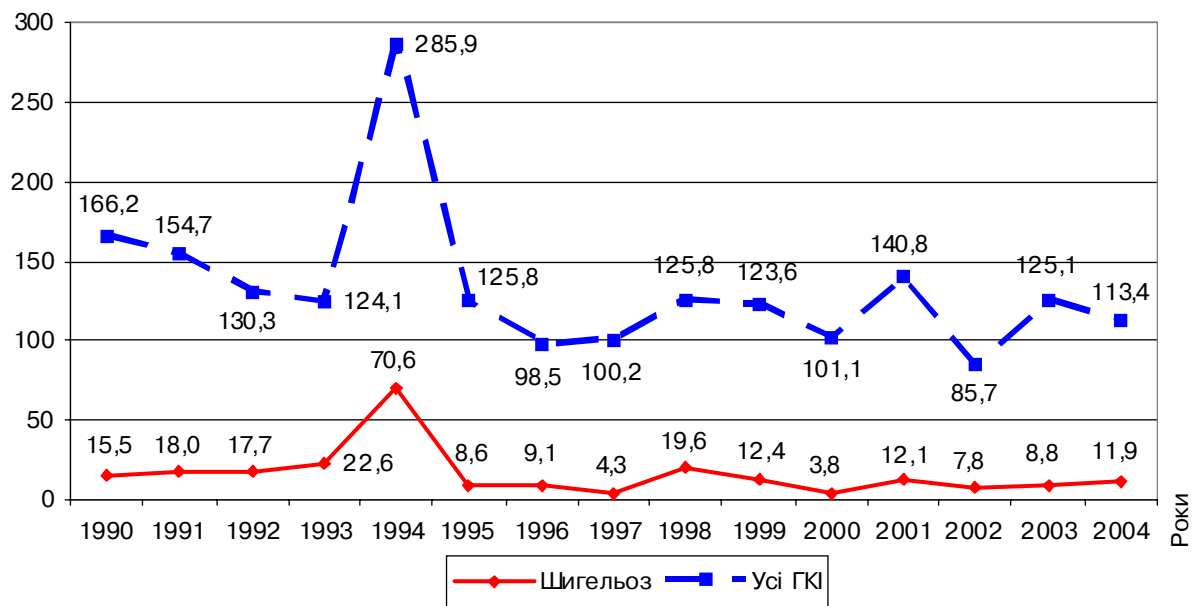
У м. Тернопіль спостерігалася така ж закономірність. Пік захворюваності на ГКІ також припав на 1994 р. – 285,9 випадку на 100 тис. населення, а найнижча офіційна захворюваність – на 2002 р. – 85,7 на 100 тис. населення. Динаміка захворюваності на шигельоз у цілому повторювала таку на ГКІ (мал. 1).

Таблиця 1

Захворюваність на ГКІ у деяких областях та Україні в різні роки (на 100 тис. населення)

| Регіон             | Роки  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
|                    | 1990  | 1991  | 1992  | 1993  | 1994  | 1995  | 1996  | 1997  | 1998  | 1999  | 2000  | 2001  | 2002  | 2003  | 2004  |  |
| Тернопільська обл. | 128,5 | 124,8 | 112,6 | 102,4 | 189,6 | 93,4  | 78,9  | 75,0  | 82,8  | 88,1  | 77,9  | 85,8  | 64,4  | 67,2  | 74,9  |  |
| Харківська обл.    | 166,2 | 154,7 | 130,3 | 124,1 | 142,5 | 130,3 | 136,4 | 110,2 | 188,4 | 204,2 | 209,5 | 200,4 | 129,3 | 118,2 | 106,7 |  |
| Україна в цілому   | 267,0 | 264,4 | 207,5 | 181,3 | 294,4 | 236,4 | 169,3 | 143,8 | 187,7 | 238,1 | 207,2 | 170,9 | 153,6 | 159,4 | 157,2 |  |

На 100 тис. населення



Мал. 1. Захворюваність на ГКІ та шигельоз у м. Тернопіль за період 1990-2004 рр.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Викликає занепокоєння той факт, що, незважаючи на зменшення загальної кількості хворих на шигельоз у Тернополі та Тернопільській області, за останні роки намітилась чітка тенденція до зниження кількості діагнозів «шигельоз (клінічно)». Так, у 1999 р. було 4 таких випадки в м. Тернопіль і 7 – в області, у 2000 р. – відповідно 5 і 8, а у 2003 р. – всього 3 (усі в області). Розцінюємо цей факт як небажання інфекціоністів виставляти бактеріологічно непідтверджений діагноз, що, очевидно, знаходить підтримку і серед санітарних лікарів.

Важливо, що наведені дані не враховують захворюваності у режимних закритих закладах, розташованих на території області. До того ж далеко не всі випадки захворювань реєструються як ГКІ чи шигельоз не тільки через упередженість лікарів, але й у зв'язку з тим, що хворі, керуючись, очевидно, економічними міркуваннями та у край слабою оснащеністю медичних закладів, часто просто не звертаються за медичною допомогою. Саме з цими обставинами певною мірою пов'язуємо низький офіційний рівень захворюваності на ГКІ та шигельоз в останні роки.

Показники захворюваності на ГКІ в Харківській області також практично не відрізнялися від загальноукраїнських, однак з 1994 р. відзначений їхній ріст. Інтенсивний показник захворюваності (на 100 тис. населення) становив 124,1 у 1993 р., 209,5 – у 2000 р., 106,7 – у 2004 р. У 1997 р. він

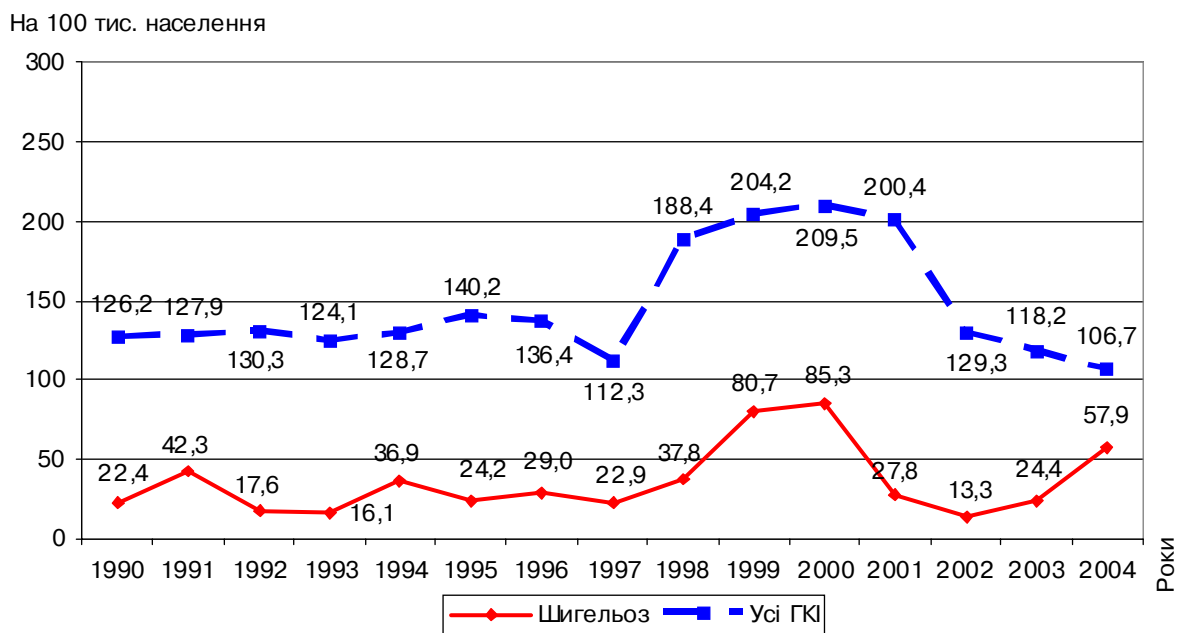
був найнижчим за останні 20 років по місту й області. Важливо, що ріст захворюваності на ГКІ відбувся за рахунок шигельозу, частка якого в 1999 р. становила 39,5 %, у 2000 р. – 40,7 %, у 2004 р. – 54,3 %. У 2004 р. відзначено зростання захворюваності на шигельоз у 2,38 разу, порівняно з 2003 р. (мал. 2).

Дані ретроспективного аналізу захворюваності дизентерією показали, що в м. Харків її підйоми і зниження мали чітку періодичність і були пов'язані в основному зі зміною збудника. Ці періоди, як правило, становили 2-3 роки (мал. 3).

Високий рівень захворюваності у Харківській області, передусім на дизентерію, відзначається серед дітей до 14 років. У 2004 р. на них припало 72,1 % усіх ГКІ, у т.ч. 82,7 % захворювань на шигельоз.

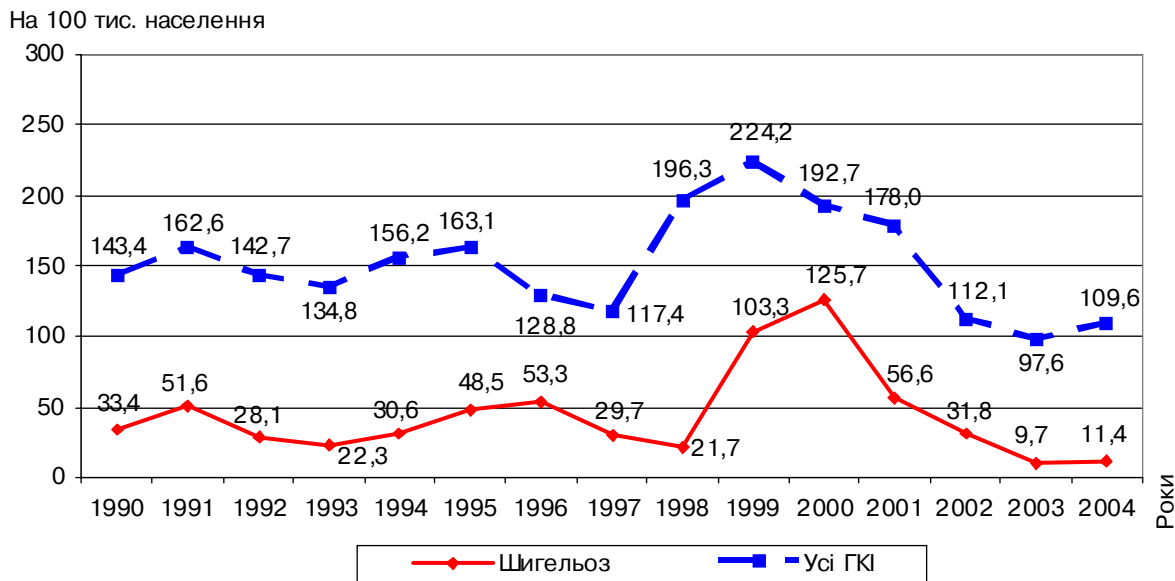
Серед дітей до 14 років захворюваність в основному формують малюки до 7 років, на частку яких припадає 79,3 % випадків. Як і раніше, особливо часто хворіють діти першого року життя, перевищуючи показник захворюваності дітей до 14 років у 5,6 разу.

Безумовно, як і в цілому по Україні, варто робити поправку на те, що зареєстровані випадки ГКІ не завжди відповідають істинним показникам захворюваності, особливо в дорослих. Це пояснюється насамперед частішим легким і субклінічним перебігом дизентерії та інших ГКІ у дорослих, ніж у дітей, а, отже, рідкісним звертанням таких хворих до лікаря, та по-



Мал. 2. Захворюваність на ГКІ та шигельоз у Харківській області за період 1990-2004 рр.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Захворюваність на ГКІ та шигельоз у м. Харків за період 1990-2004 рр.

всюдною можливістю самолікування (широкий вибір і легка доступність антибіотиків). З іншого боку, саме дитячий організм найчастіше є оптимальним об'єктом для колонізації збудника, тому що має ще недостатній імунний захист, а в останні роки нерідко й цілий комплекс обтяжливих чинників: патологічні пологи, вплив персистуючих вірусних та інших інфекцій матері, майже в 90 % випадків – штучне вигодовування, раннє лікування антибіотиками і розвиток алергій.

Навіть, якщо не брати до уваги відому суттєву невідповідність між офіційною та фактичною захворюваністю, усе ж шигельоз на Харківщині реєструється у 6,9-12,5 разу частіше, ніж на Тернопіллі. Ця різниця, очевидно, зумовлена не стільки кліматичними особливостями регіонів чи санітарно-гігієнічними умовами, скільки різним індустріальним рівнем сходу й заходу України, на що звертають увагу й інші автори [12, 13]. Більшість захворілих в аналізованих областях закономірно становлять діти до 14 років, що пояснюється їх природною вищою сприйнятливістю, тяжчим ступенем шигельозу та частішим звертанням за медичною допомогою [14].

Важливо, що співвідношення між шигельозом Флекснера і Зонне на території Тернопільської і Харківської областей було приблизно однаковим від 1990 р. до 1998 р. і характеризувалося поступовим наростанням частки дизентерії Флекснера аж до її переважання – від 26,9-34,3 % у 1990 р. до 72,3-80,6 % у 1998 р. Однак, починаючи з 1999 р., частка шигельозу Флекснера у Харківській області різко

знизилась – до 28,0 %, а в Тернопільській – як і раніше, переважала (64,6 %). І до сьогодні шигельоз Зонне на Харківщині домінує (53,1 % у 2004 р.), а на Тернопіллі відзначається тенденція до переважання дизентерії Флекснера над Зонне (у 2000 р. відповідно 70,9 і 29,1 %).

Причини зміни етіологічної структури шигельозу до кінця не з'ясовані. Вважають, що велике значення має мінливість патогенності мікроорганізмів під впливом етіотропної терапії, а також активності макроорганізму у відповідь на зараження шигелами зі зміненими властивостями [15]. Певне значення може мати імпорту продуктів харчування, порушення екологічних і санітарно-гігієнічних норм, зміни підходів до госпіталізації захворілих і спостережень за реконвалесцентами.

Є думка, що завдяки соціальним умовам, які пригнічують активність передачі шигел, формуються такі популяції бактерій, які мають селективні переваги і намагаються вижити в екстремальних умовах [16]. Припускають, що чим більше ускладнюється можливість зараження населення, тим довше шигели повинні виживати у довкіллі (у воді, харчових продуктах, на навколишніх предметах) з метою зберігання свого виду. Адже значна генетична пластичність шигел, здатність набувати плазмідів веде до формування штамів з новими біологічними властивостями, у першу чергу, резистентних до дії протимікробних препаратів [17, 18]. Збільшення стійкості мікроорганізмів у довкіллі зумовлює їх повсюдне поширення серед населення харчовим, водним і побутовими шляхами, що є однією з причин росту захворюваності на шиге-

льоз. Крім того, не виключається зв'язок росту захворюваності в останні роки з набуттям шигелами додаткових факторів патогенності [19].

Періодичні підйоми і зниження захворюваності дизентерією (як правило, 2-3-річні), особливо помітні на Харківщині, значною мірою пов'язані зі зміною збудника. Адже саме для шигельозу Зонне характерна чітка циклічність з періодичними підйомами та зниженнями рівня захворюваності через кожні 2 роки. При дизентерії Флекснера циклічності немає [20].

Згідно з теорією відповідності [20], домінування окремих етіологічних форм шигельозу суворо відповідає ступеню активності головних шляхів передачі збудника і цілком залежить від них. Та або інша форма вкорінюється на конкретній території тільки тоді, коли на ній створюються умови для активної циркуляції певного виду збудника і реалізації відповідного головного шляху його передачі [13].

Наведені спостереження диктують нагальну потребу налагодження системи моніторингу за шигелами як на території окремих областей, так і в Україні в цілому. Систематичний збір й аналіз таких даних є основою для проведення організаційних і лікувальних заходів, спрямованих на профілактику шигельозу.

### Висновок

Сучасний рівень захворюваності на шигельоз у східному регіоні України (на прикладі Харківської області) у 6,9-12,5 разу вищий, ніж у західному (Тернопільська область), і не має тенденції до зниження. Співвідношення між шигельозом Флекснера і Зонне у цих регіонах протягом 1999-2004 рр. також відрізнялося і характеризувалося переважанням шигельозу Флекснера на Тернопільщині та Зонне – на Харківщині.

### Література

1. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. – Evanston, IL: American Academy of Pediatrics, 1997. – 112 p.
2. McKee Yr.K.T. Application of a geographic information system to the tracking and control of an outbreak of Shigellosis // Clin. Infect. Dis. – 2000. – V. 31, N 3. – P. 728-733.
3. Iwalokun B.A., Gbenle G.O., Smith S.I. et al. Epidemiology of shigellosis in Lagos, Nigeria: Trends in antimicrobial resistance // J. Health Popul. Nutr. – 2001. – V. 19, N 3. – P. 183-190.
4. WHO. The management and prevention of acute diarrhea: practical guidelines. 4d ed. – Geneva: WHO, 2004. – 32 p.
5. Barwick R.S., Levy D.A., Beach M.J. et al. Surveillance for waterborne-disease outbreaks United States, 1997-1998 // MMWR. – 2000. – V. 49. – P. 84-88.
6. Колпакова Т.М., Товстолуг О.Г., Клещар Л.О., Лапенко Л.С. Спалах шигельозу в дитячих закладах м. Харкова // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Тези доповідей науково-практичної конференції (18-19 листопада 2004 р., Львів). – Львів: Ексітеп, 2004. – С. 68-71.
7. Чемич М.Д. Епідемічний спалах дизентерії // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 1. – С. 66-68.
8. Горелов А.В. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 41-45.
9. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
10. Михайлова А.М., Мінков І.П., Лапай В.С. та ін. Особливості спалаху гострих кишкових захворювань у дітей у зимовий період в Одесі // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2001 р., Харків). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 242-244.
11. Докашенко А.И., Качур Н.В., Гаврик С.Ю. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости дизентерией в Луганской области // XIV з'їзд мікробіологів, епідеміологів та паразитологів (19-21.01.2005). – Полтава, 2005. – С. 45-46.
12. Козько В.М. Компенсаторно-адаптаційні механізми та можливості їх корекції у хворих різного віку на дизентерію: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Київ, 1996. – 46 с.
13. Солодовников Ю.П. Территориальные различия в этиологической структуре шигеллёзов – закономерность или случайность? // Журн. микробиол. – 1992. – № 4. – С. 58-62.
14. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
15. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 418 с.
16. Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J. et al. Guidelines for the management of acute diarrhoea in adults by self-medication. A consensus document // Brit. Med. J. – 2000. – V. 376. – P. 1387-1390.
17. Sansonetti P.J. Shigella: from the rupture to the invasion and to the destruction of the colonic epithelium // Presse Med. – 2000. – V. 29, N 37. – P. 2040-2041.
18. Сергеев В.И., Лебедева Т.М., Сарометов Е.В. и др. Оценка выживаемости в воде и адгезивности свежывделенных и музейных штаммов Shigella sonnei и Shigella flexneri // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 32-34.
19. Guerrant R.L., Wanke C.A., Barren L.J., Schwartzman J.D. A cost effective and effective approach to the diagnosis and management of acute infectious diarrhea // Bull. NY Acad. Med. – 1997. – V. 63. – P. 484-499.
20. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ МОНІТОРИНГОВЕ МОНІТОРИНГОВЕ ШІГЕЛЛОЗІСІН КІЛЬКІСНОСТІ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

V.S. Kopcha, S.A. Derkach, I.H. Yovko, I.V. Bench,  
T.Yu. Ivanova, I.A. Voronkina

**SUMMARY.** The dynamics of morbidity by shigellosis in different regions of Ukraine has been analyzed. The contemporary level of morbidity by shigellosis

in the Eastern region of Ukraine (on the example of Kharkiv region) was fixed to be 6,9-12,5 times higher than in the Western one (Ternopil region) and it doesn't trend to lowering. The correlation between Flexneri and Sonne shigellosis in these regions during 1999-2004 also differed and was characterized by prevailing of Flexneri shigellosis in Ternopil region and predomination of Sonne shigellosis in Kharkiv region.

© Андрейчин М.А., Карімов І.З., 2005  
УДК 616.34-008.314.4+616.092+616-008.6:577.1

**М.А. Андрейчин, І.З. Карімов**

## ЗМІН В МІСТІ КАРБОНІЛЬНИХ ГРУП БІЛКІВ МАЛОНОВОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

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

Досліджено вміст карбонільних груп, що відбиває рівень окисної модифікації білків (ОМБ), і малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові 276 хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ): сальмонельоз – 48, шигельоз – 57, ГКІ, спричинені умовно-патогенними бактеріями (ГКІ-УПБ) – 74 та ГКІ нез'ясованої етіології (ГКІ-НЕ) – 97. Показано істотне підвищення рівня ОМБ і МДА в крові залежно від тяжкості захворювання. При сальмонельозі та шигельозі збільшення рівня ОМБ і МДА в крові значніше, ніж у хворих з ГКІ-УПБ і ГКІ-НЕ. Визначення індексу метаболічної інтоксикації (ОМБ/МДА) може служити корисним тестом для оцінки ступеня метаболічної інтоксикації, прогнозу захворювання і повноти видужання.

Бактерійні діареї належать до розповсюджених інфекційних захворювань, що негативно впливають на здоров'я населення України. У структурі захворюваності переважають такі кишкові інфекції, як сальмонельоз, шигельоз і велика група діарей, зумовлених умовно-патогенними бактеріями [1]. Значно поглиблені уявлення про патогенез дегідратаційного та інфекційно-токсичного шоку, що ускладнюють тяжкий перебіг ряду кишкових інфекцій. Описані численні токсичні ефекти ендо- та екзо-

токсинів мікроорганізмів, продуктів вільнорадикального окислення (ВРО). Разом з тим багато аспектів патогенезу цього клінічного синдрому вивчені недостатньо повно і глибоко [2].

Останнім часом накопичуються результати досліджень, що свідчать про міцний зв'язок процесів ОМБ і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при патологічних станах, старінні, психічних розладах [3, 4]. Альдегіди, будучи кінцевим продуктом ПОЛ, мало активні, але здатні до реакцій з різними біомолекулами, включаючи білки, фосфоліпіди, з утворенням стабільних продуктів наприкінці серій реакцій переокислювання. Показано, що МДА знаходиться в біологічних матеріалах у різних ковалентно зв'язаних формах – у вигляді адуктів МДА із залишками лізину, білків або з амінами, що складають головну частину фосфоліпідів [5]. Вважають, що важливим механізмом у модифікації білків при окисному стресі є утворення адуктів ПОЛ з ензиматичним комплексом [6]. Відзначена присутність в атеросклеротичних бляшках людини пероксид-ліпід-модифікованих білків, що утворюються шляхом прямої взаємодії залишків лізину з продуктами ПОЛ [3]. Передбачається ймовірність утворення до різних типів адуктів і окисно модифікованих білків автоантитіл, що мають патогенетич-

не значення при атеросклерозі, різних запальних та інфекційних захворюваннях [7,8]. Продукти такої модифікації можуть не тільки впливати на розвиток синдрому метаболічної інтоксикації, але й слугувати причиною вторинного ушкодження інших біомолекул.

Грізним ушкоджуючим фактором у хворих з гострою інфекційною патологією є ендогенна метаболічна інтоксикація, спричинена різними продуктами зміненого метаболізму. При цьому в рідинах і тканинах організму в нефізіологічних концентраціях накопичуються проміжні та кінцеві продукти обміну, у тому числі – ОМБ і ПОЛ, що мають токсичну дію і можуть поглиблювати дисфункцію різних органів і систем.

Тому метою дослідження стало виявлення динаміки та взаємозв'язку ОМБ і ПОЛ (МДА) у хворих на ГКІ залежно від етіології і ступеня тяжкості захворювання, а також ролі карбонільних груп, МДА в розвитку метаболічної інтоксикації в досліджених хворих.

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 276 хворих на ГКІ віком 16-60 років, що знаходилися на стаціонарному лікуванні, з них хворі на сальмонельоз – 48, шигельоз – 57, ГКІ-УПБ – 74 і ГКІ-НЕ – 97. Чоловіків було 127, жінок – 149. Досліджувані групи порівняння були розділені за етіологією та ступенем тяжкості недуги. Хворі за статтю і віком були розподілені рівномірно у всіх досліджуваних групах. Контролем служили практично здорові люди віком від 17 до 58 років (50 осіб). Етіологічна ідентифікація збудника проводилася загальноприйнятими бактеріологічними методами. Забір крові у хворих здійснювали в гострому періоді недуги (1-а доба перебування в стаціонарі), на 3-4-у добу й у період ранньої реконвалесценції (6-10-а доба). Інтенсивність ОМБ сироватки крові визначали за концентрацією карбонільних груп на підставі реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітро-фенілгідразином (2,4-ДНФГ) [9]. Оптичну щільність нейтрального ДНФГ реєстрували на СФ-46 при довжині хвилі 370 нм. Вміст карбонільних груп розраховували, використовуючи коефіцієнт молярної абсорбції, рівний  $21\ 000\ \text{M}^{-1}\ \text{див}^{-1}$  для ДНФГ-похідних. Результати виражали в нанолях на 1 мол сироватки крові. При вимірі оптичної щільності в дослідній пробі використовували контрольну пробу того ж індивідууму. Визначення в сироватці крові МДА – кінцевого продукту ПОЛ – проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично [9].

Для математичної обробки отриманих даних використовували методи описової статистики, Т-критерій Стьюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики [10].

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень показали (табл. 1), що порівняно зі здоровими людьми вміст карбонільних груп похідних амінокислот білків у сироватці крові хворих на ГКІ легкого ступеня в гострому періоді зростає у всіх групах на 20-48 %, найзначніше підвищення відзначається при сальмонельозі (на 48 %,  $P<0,05$ ) і шигельозі (на 30 %,  $P<0,05$ ). Рівень ОМБ крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості в гострому періоді підвищується в 2,1 разу при сальмонельозі ( $P<0,01$ ), в 1,9 і 1,6 разу – при шигельозі ( $P<0,01$ ) і ГКІ-УПБ ( $P<0,05$ ), у хворих на ГКІ-НЕ – на 30 % ( $P<0,05$ ). Примітно, що у хворих на сальмонельоз, шигельоз і ГКІ-НЕ середнього ступеня тяжкості в період реконвалесценції рівень ОМБ у крові все таки залишається підвищеним на 15 і 11 % відповідно.

При легкому ступеню недуги (табл. 1) концентрація МДА у крові хворих на ГКІ в гострому періоді у всіх групах була практично однаковою і перевищувала рівень контролю в 1,4 разу ( $P<0,05$ ), але в динаміці у хворих на сальмонельоз і шигельоз трохи зростала ( $P<0,05$ - $0,01$ ), а при ГКІ-УПБ, ГКІ-НЕ – знижувалася. У стадії реконвалесценції у всіх групах порівняння рівень МДА в крові знижувався до нормальних величин.

У хворих середнього ступеня тяжкості в гострому періоді відзначається підвищення рівня МДА у крові в більшому ступеню при сальмонельозі – в 1,9 разу ( $P<0,01$ ), шигельозі – в 1,8 разу ( $P<0,01$ ) і меншою мірою при ГКІ-УПБ – в 1,6 разу ( $P<0,01$ ) і ГКІ-НЕ – в 1,5 разу ( $P<0,05$ ). У період ранньої реконвалесценції рівень МДА в крові знижується, але залишається недостовірно вище норми на 10 % у всіх групах хворих на ГКІ, крім ГКІ-НЕ.

Слід зазначити, що при легкому ступеню ГКІ у хворих на сальмонельоз і шигельоз протягом захворювання, коли клінічно відзначалася позитивна динаміка, рівень МДА трохи зростав ( $P<0,05$ ), а при середньотяжкому – знижувався ( $P<0,05$ ), однак не так стрімко, як рівень карбонільних груп. Цілком ймовірно, що подібна динаміка МДА, відмінна від ОМБ, обумовлена не тільки ступенем інтоксикації, але й іншими факторами (запалення та ін.).

Проведений аналіз результатів досліджень дозволяє зробити висновок про значний внесок процесів ОМБ і ПОЛ у загальну пошкоджуючу дію в умовах окисного стресу при ГКІ. У той же час варто визнати, що роль цих процесів у формуванні патологічних станів, що супроводжуються інтоксикацією, вивчена недостатньо.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники ОМБ, МДА та ІМІ у сироватці крові хворих на ГКІ (М±m)

| Хвороба             | Період хвороби | ОМБ (нмоль/мл)   |                | МДА (мкмоль/мл)  |              | ІМІ×10 <sup>3</sup> |             |
|---------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|--------------|---------------------|-------------|
|                     |                | Ступінь тяжкості |                | Ступінь тяжкості |              | Ступінь тяжкості    |             |
|                     |                | легкий           | середній       | легкий           | середній     | легкий              | середній    |
| Контроль (n=50)     |                | 115,36±9,85      |                | 10,54±1,06       |              | 11,15±0,06          |             |
| Сальмонельоз (n=48) | I**            | 171,38±14,52*    | 243,25±15,37** | 14,25±1,37*      | 19,68±1,25** | 12,03±0,61*         | 12,36±0,55* |
|                     | II*            | 144,28±11,05     | 188,45±12,72** | 15,04±1,02**     | 16,25±1,23** | 9,59±0,52           | 11,60±0,69  |
|                     | III            | 121,65±10,46     | 132,06±11,57   | 11,52±1,05       | 11,38±1,12   | 10,56±0,38          | 11,61±0,52  |
| Шигельоз (n=57)     | I**            | 151,04±13,58*    | 220,68±18,60** | 14,11±1,42*      | 18,56±1,18** | 10,70±0,74          | 11,89±0,38* |
|                     | II*            | 127,46±10,22     | 164,04±12,76*  | 15,18±1,23*      | 16,81±1,36** | 8,39±0,09           | 9,76±0,08   |
|                     | III            | 119,32±11,02     | 128,95±11,32   | 11,45±1,24       | 11,54±1,17   | 10,42±0,11          | 11,17±0,46  |
| ГКІ-УПБ (n=74)      | I*             | 144,02±12,67     | 189,42±15,47*  | 14,16±1,62*      | 16,14±1,06** | 10,17±0,53          | 11,74±0,61  |
|                     | II             | 129,22±10,35     | 135,82±11,25   | 13,93±1,25       | 13,05±1,22   | 9,28±0,08           | 10,41±0,09  |
|                     | III            | 114,95±11,02     | 118,56±10,07   | 10,78±1,07       | 11,52±1,04   | 10,66±0,72          | 0,29±0,08   |
| ГКІ-НЕ (n=97)       | I              | 140,34±12,26     | 150,48±14,73*  | 15,08±1,76*      | 15,19±1,21*  | 9,31±0,64           | 9,91±0,72   |
|                     | II             | 127,56±11,07     | 142,46±8,23*   | 12,43±1,15       | 13,02±1,17   | 10,25±0,45          | 10,94±0,58  |
|                     | III            | 112,35±10,24     | 114,92±14,46   | 10,95±1,12       | 10,85±0,94   | 10,26±0,62          | 10,59±0,82  |

Примітки (тут і далі): I – при госпіталізації; II – 3-4-а доба госпіталізації; III – при виписці зі стаціонару; \* – вірогідність різниці між показниками у хворих і контролем на рівні  $P<0,05$ ; \*\* –  $P<0,01$ ; I\*, II\*, III\* – вірогідність різниці між групами на рівні  $P<0,05$  за критерієм Уайта.

При гострій інфекційній патології, коли досить швидко може розвинути стан, що загрожує життю хворого, особливої уваги вимагають не тільки абсолютні величини рівнів ОМБ і МДА, але і їх співвідношення, що дозволить виявити порушення метаболізму при відносно низьких абсолютних значеннях ОМБ і МДА.

Враховуючи те, що абсолютні величини вмісту в крові карбонільних груп і МДА, що є кінцевими продуктами ВРО, можуть мати високу індивідуальну варіабельність і залежати від ряду факторів (ступінь зневоднення, маса тіла, вік, індивідуальні

особливості макроорганізму й ін.), можна припустити, що співвідношення концентрацій карбонільних груп (довжина хвилі 370 нм) і МДА більш адекватно відображає метаболічні порушення і, отже, може бути використане як орієнтовний критерій у комплексі симптомів, що визначають тяжкість і прогноз захворювання. На наш погляд, цей коефіцієнт має самостійне значення як показник метаболічних порушень при окисному стресі.

Для успішного розвитку уявлення в цьому напрямку показники вмісту МДА у крові (мкмоль/мл) були приведені до однієї шкали одиниць з карбо-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нільними групами, тобто до нмоль/мл. Потім склали відношення середніх величин цих метаболітів залежно від етіології і ступеня тяжкості ГКІ. Для такого співвідношення (рівень ОМБ/МДА в крові) ми ввели визначення – індекс метаболічної інтоксикації (ІМІ).

Отримані результати (табл. 1) свідчать про те, що ІМІ зростає залежно від ступеня тяжкості захворювання ГКІ. Ці дані дають підставу вважати, що при ІМІ, що перевищує  $(11,15 \pm 0,06) \times 10^3$ , можна говорити про виражений дисбаланс метаболічних процесів в організмі, у той час як клінічно в хворих можуть відзначатися неясні ознаки загальної інтоксикації і/чи швидка їх регресія. Важливо оцінити ІМІ з погляду етіології інфекційного захворювання. Так, найвищий ІМІ був у хворих на сальмонельоз і шигельоз. Важливо відзначити, що при середньому ступені ГКІ тільки в реконвалесцентів сальмонельозу і шигельозу середньої тяжкості ІМІ залишається трохи вищим норми – відповідно  $(11,61 \pm 0,52) \times 10^3$  і  $(11,17 \pm 0,46) \times 10^3$ .

Таким чином, на початковому етапі та у період розпаду ГКІ, що супроводжуються клінічно вираженим інтоксикаційним синдромом, ІМІ відповідає загальноклінічним проявам. Але в період ранньої реконвалесценції, коли клінічно і лабораторно у хворих настає відносна нормалізація показників, підвищений ІМІ свідчить про зберігання метаболічних порушень в організмі. Цю обставину, безумовно, необхідно враховувати під час реконвалесценції, тому що прогностично, ймовірно, зберігаються «приховані» метаболічні порушення, які можуть несприятливо позначитися на здоров'ї осіб, які вибули зі стаціонару.

Особливий інтерес становить кореляційний аналіз між рівнем ОМБ і МДА в крові хворих залежно від тяжкості і періоду захворювання.

Встановлено (табл. 2), що максимальний кореляційний взаємозв'язок при всіх досліджених ГКІ, крім ГКІ-НЕ, відзначався в гострий період (при госпіталізації) і період реконвалесценції ( $r=0,54-0,82$ ), тобто при максимально і мінімально вираженому синдромі інтоксикації. При легкому ступеню тяжкості кореляція між ОМБ і МДА мала низькі й середні коефіцієнти ( $r=0,36-0,67$ ), при середньому ступеню – середні і високі ( $r=0,38-0,82$ ), при цьому у хворих на сальмонельоз ( $r=0,71-0,82$ ) і шигельоз ( $r=0,51-0,75$ ) кореляція була найбільшою порівняно з ГКІ-УПБ ( $r=0,45-0,63$ ) і ГКІ-НЕ ( $r=0,38-0,69$ ). Слід зазначити, що при сальмонельозі і шигельозі на 3-4-у добу після госпіталізації при середній тяжкості ступінь кореляції знижується, а при легкому ступеню – стає зворотним, що обумовлено деяким зростанням рівня МДА і зниженням ОМБ у крові хворих на сальмонельоз і шигельоз.

### Висновки

1. У хворих на шигельоз і сальмонельоз рівень ОМБ у крові збільшувався при легкому ступеню тяжкості на 25 і 40 %, при середньому – в 1,9 і 2,1 разу відповідно, при цьому підвищення рівня ОМБ значніше, ніж у хворих на ГКІ-УПБ і ГКІ-НЕ. У хворих на сальмонельоз і ГКІ-НЕ середнього ступеня тяжкості в період реконвалесценції рівень карбонільних груп у крові залишається підвищеним на 10 і 30 % відповідно.

Таблиця 2

Кореляційна залежність (r) між рівнем карбонільних груп і МДА у крові хворих на ГКІ

| Хвороба                | Період недуги | Ступінь тяжкості |          |
|------------------------|---------------|------------------|----------|
|                        |               | легкий           | середній |
| Сальмонельоз<br>(n=48) | I             | 0,57             | 0,82     |
|                        | II            | -0,35            | 0,73     |
|                        | III           | 0,61             | 0,71     |
| Шигельоз<br>(n=57)     | I             | 0,54             | 0,75     |
|                        | II            | -0,38            | 0,51     |
|                        | III           | 0,62             | 0,68     |
| ГКІ-УПБ<br>(n=74)      | I             | 0,62             | 0,61     |
|                        | II            | 0,48             | 0,45     |
|                        | III           | 0,45             | 0,63     |
| ГКІ-НЕ<br>(n=97)       | I             | 0,36             | 0,69     |
|                        | II            | 0,58             | 0,38     |
|                        | III           | 0,67             | 0,59     |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Рівень МДА у крові хворих на ГКІ зростає залежно від ступеня тяжкості недуги, причому більше при сальмонельозі і шигельозі – при легкому ступеню на 40 %, при середньому – в 1,8 і 1,9 разу.

3. Рівень ОМБ значнішою мірою, ніж концентрація МДА, відображає клінічний синдром інтоксикації. Визначення ІМІ (ОМБ/МДА) і вмісту карбонільних груп білків у крові хворих на ГКІ може бути корисним тестом для оцінки ступеня ендогенної метаболічної інтоксикації, прогнозу захворювання і повноти видужання. Величина ІМІ, що перевищує  $11,15 \times 10^3$  (середнє значення контрольної групи), свідчить про виражений дисбаланс метаболічних процесів в організмі хворих.

4. У гострому періоді хвороби в пацієнтів з ГКІ величина ІМІ відповідає загальноклінічним проявам, а найвищі значення ІМІ відзначаються у хворих на сальмонельоз, шигельоз.

5. У період ранньої реконвалесценції при клінічній і лабораторній нормалізації показників у хворих на сальмонельоз, шигельоз зберігається трохи підвищений ІМІ, що свідчить про «приховані» метаболічні порушення.

6. Найбільший ступінь кореляції між вмістом у крові карбонільних груп і МДА відзначається при сальмонельозі і шигельозі.

### Література

1. Андрейчин М.А. Достижения в терапии бактериальных диарей и шляхи її оптимізації // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 5-11.
2. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.
3. Kim J.G., Taylor W.R., Parthasarathy S. Demonstration of the presence of lipid peroxide-modified proteins in human atherosclerotic lesions using a novel lipid peroxide-modified anti-peptide antibody // Atherosclerosis. – 1999. – V. 143, N 2. – P. 335-340.
4. Griffiths H.R. Antioxidants and protein oxidation // Free Radic. Res. – 2000. – V. 33. – P. 47-58.
5. Uchida K. Histidine and lysine as targets of oxidative modification // Amino Acids. – 2003. – V. 25, N 3-4. – P. 249-257.

6. Chen J., Robinson N.C., Schenker S. et al. Formation of 4-hydroxynonenal adducts with cytochrome C oxidase in rats following short-term ethanol intake // Hepatology. – 1999. – V. 29, N 6. – P. 1792-1798.

7. Wuttge D.M., Bruzelius M., Stemme S. T-cell recognition of lipid peroxidation products breacs tolerance to self proteins // Immunology. – 1999. – V. 98, N 2. – P. 273-279.

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

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

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

### **CHANGE OF THE CONTENT OF CARBONYL GROUPS OF PROTEINS AND MALONIC DIALDEHYDE IN BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS**

M.A. Andreychyn, I.Z. Karimov

**SUMMARY.** The content of carbonyl groups reflecting a level of oxidative modification of proteins (OMP) and malonic dialdehyde (MDA) in blood serum of 276 patients with acute intestinal infections (AII) in dynamics of disease was investigated: salmonellosis – 48, shigellosis – 57, AII, caused by conditionally pathogenic bacteria (AII-CPB) – 74; and AII of the obscure etiology (AII-OE) – 97. It was shown significant rising of OMP and MDA level in blood depending on severity of disease. At patients with salmonellosis and shigellosis the increasing of OMP and MDA level in blood is more expressed than at the patients with AII-CPB and AII-OE. The determination of metabolic intoxication index (OMP/MDA) can serve the useful marker for estimation of metabolic intoxication degree, disease prognosis and convalescence completeness.

© Чемич М.Д., Андрейчин М.А., Васильєва Н.А.  
УДК 616.33-018.73-005:616.9:579.842.15

**М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва**

## **РЕГІОНАРНИЙ КРОВОТІК СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ, КИСЛОТОУТВОРЮВАЛЬНА, КИСЛОТОНЕЙТРАЛІЗУЮЧА ТА СКОРОТЛИВА ФУНКЦІЯ ШЛУНКА ПРИ ШИГЕЛЬОЗІ**

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

*Вивчено регіональний кровотік слизової оболонки шлунка (РКСОШ), кислотоутворювальну, кислотонейтралізуючу та скоротливу функції при різних ступенях тяжкості шигельозу (Ш), залежність їх змін від етіології, клінічної форми і періоду захворювання. Встановлено фактори ризику виникнення ускладнень з боку шлунка при Ш.*

Дослідження функціонального стану шлунка при Ш має важливе значення для виявлення характеру його ураження, розробки раціональних методів патогенетичного лікування і дієтотерапії, спрямованих на швидше відновлення функції шлунка і профілактику хронічних патологічних процесів.

У теперішній час важливішим захисним фактором слизової оболонки шлунка, який попереджує виразкоутворення, вважається нормальний кровотік [1]. Достатнє кровопостачання оболонки забезпечує реалізацію усіх інших захисних механізмів. При нормальному кровопостачанні до клітин слизової оболонки надходить достатня кількість кисню і поживних речовин, видаляються метаболіти [2]. Від кровотоку залежать репаративні властивості слизової оболонки і функціонування слизово-бікарбонатного бар'єра [3]. Збільшення кровотоку слизової оболонки захищає її від пошкоджень [4], зменшення кровоплину, яке спостерігається при стресі, захворюваннях, навпаки, сприяє виразкоутворенню [5].

Однак досі відсутні відомості про регіональний кровотік слизової оболонки шлунка, кислотоутворювальну та кислотонейтралізуючу функції шлунка при Ш, як за даними параклінічних, так і експериментальних досліджень. Не вивчався РКСОШ у взаємозв'язку з кислотоутворювальною та скоротливою функціями шлунка, їх зміни залежно від етіології, клініки і тяжкості хвороби.

Мета роботи – вивчити РКСОШ, кислотоутворювальну, кислотонейтралізуючу та скоротливу функції шлунка у хворих на Ш у різні клінічні періоди залежно від етіології, клінічної форми, ступеня тяжкості.

### **Матеріали і методи**

Досліджували анамнестичні, клінічні дані, лабораторні показники. РКСОШ визначали за кліренсом водню [6] у кардіальному відділі, середній третині тіла та пілороантральному відділі шлунка. Кислотоутворювальну та кислотонейтралізуючу функції шлунка вивчали за методом Є.Ю. Лінара [7]. При оцінці кислотоутворення використовували термінологію, запропоновану Ю.Я. Лея [8]. Інтенсивність кислотоутворення визначали за допомогою лужного теста [9]. Кислотонейтралізуючу функцію пілороантральних залоз шлунка оцінювали за різницею рН корпусного і антрального електродів [10]. Для стимуляції кислотоутворення у всіх випадках використовували подразник механорецепторів шлунка. Скоротливу функцію шлунка досліджували за допомогою балано-електрографічного методу. Дослідження проводили зранку, натще, до звичайного часу сніданку, і воно тривало протягом 1-1,5 год. Аналіз результатів здійснювали на ЕОМ з використанням програми *Microsoft Excel* та розробленої нами програми «Медстат».

Обстежено 133 хворих на Ш. Внутрішньошлункове дослідження було проведено всім хворим у першу добу госпіталізації (гострий період хвороби) та вранці напередодні виписування (рання реконвалесценція). З легким перебігом Ш обстежено 40 хворих, середній вік їх склав (26,3±2,0) року. Із середнім ступенем – 50 пацієнтів, віком (32,8±1,0) року. В обох групах переважали чоловіки. З тяжким перебігом було 43 особи, віком (34,8±2,7) року, у групі переважали жінки. Найбільша кількість пацієнтів мала гастроентероколітну та ентероколітну форми. Захворювання спричиняли *S. sonnei* та *S. flexneri*. Результати дослідження порівнювали із показниками, отриманими у 33 здорових осіб віком 19-53 роки (31,6±1,8), здорових осіб відповідної вікової групи та з розрахунковою нормою, отриманою за допомогою розробленої нами математичної моделі кровотоку.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Результати досліджень та їх обговорення

При легкому ступеню Ш зниження РКСОШ відбувалось у всіх хворих у середній третині тіла органа та пілороантральному відділі, в кардіальному відділі він знижався в 33 (82,5 %) обстежених (табл. 1). Середні показники РКСОШ були на рівні всіх здорових осіб, але значно нижчі від кровотоку здорових людей молодше 30 років і розрахункової норми. При цьому зберігалась залежність величини РКСОШ від відділу: найнижча – в кардіальному, найвища – в пілороантральному, що було характерно і для здорових осіб віком до 30 років й розрахункової норми. У ранню реконвалесценцію відбувалась нормалізація РКСОШ у всіх відділах шлунка, але залежність величини кровотоку зберігалась лише відносно кардіального відділу; в середній третині та пілороантральному відділі РКСОШ був однакової величини, що характерно для здорових осіб незалежно від віку. Порівняння отриманих даних РКСОШ при госпіталізації з розрахунковим показником показало їх зменшення у кардіальному відділі на 18 % (2-36 %), у середній третині –

на 20 % (10-36 %), у пілороантральному відділі – на 18 % (10-35 %) ( $P < 0,05-0,01$ ).

При середньому ступеню зниження РКСОШ відбувалось у всіх хворих у всіх відділах шлунка. Середні показники кровотоку були нижчі не лише від даних, отриманих у здорових осіб, і розрахункової норми, але і від хворих з легким ступенем хвороби. Перед виписуванням відбувалось посилення РКСОШ у всіх відділах шлунка, але він не досягав норми і був нижчим від показників у здорових осіб. Втрачалась залежність величини кровотоку від відділу шлунка в пілороантральному відділі порівняно зі середньою третиною тіла. Порівнюючи дані РКСОШ при госпіталізації з розрахунковою нормою, виявили зменшення кровотоку в кардіальному відділі на 33 % (15-45 %), у середній третині – на 40 % (20-62 %), у пілороантральному відділі – на 37 % (18-50 %).

Тяжкий перебіг Ш супроводжувався різким зниженням РКСОШ у всіх хворих у всіх відділах шлунка. Зіставляючи дані, отримані при госпіталізації, з розрахунковою нормою, виявили зменшення кровотоку в кардіальному відділі на 39 % (20-63 %), у

Таблиця 1  
РКСОШ у хворих на Ш різного ступеня тяжкості в різні клінічні періоди ( $M \pm m$ )

| Відділ шлунка           | РКСОШ, мл/хв 100 г |                         |                    |                          |                           |
|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|
|                         | Здорові особи      |                         | Розрахункова норма | Хворі                    |                           |
|                         | Усі, n=33          | Віком до 30 років, n=19 |                    | Гострий період           | Рання реконвалесценція    |
| Легкий ступінь (n=40)   |                    |                         |                    |                          |                           |
| Кардіальний             | 28,91±1,05         | 33,37±0,61*             | 33,94±1,37*        | 27,15±1,11**, ***        | 31,39±1,31****            |
| Середня третина         | 57,65±2,17         | 66,81±1,22*             | 67,87±2,25*        | 54,30±2,21**, ***        | 62,77±2,62****            |
| Пілоро-антральний       | 63,43±2,33         | 73,34±1,35*             | 74,86±2,62*        | 61,09±2,47**, ***        | 69,74±2,91****            |
| Середній ступінь (n=50) |                    |                         |                    |                          |                           |
| Кардіальний             | 28,91±1,05         | 33,37±0,61*             | 30,01±1,40*, **    | 18,01±0,84*, **, ***     | 24,28±1,19*, **, **, **** |
| Середня третина         | 57,65±2,17         | 66,81±1,22*             | 60,02±2,29**       | 36,01±1,68*, **, ***     | 48,56±2,39*, **, **, **** |
| Пілоро-антральний       | 63,43±2,33         | 73,34±1,35*             | 66,93±2,61**       | 42,02±1,96*, **, ***     | 54,31±2,66*, **, **, **** |
| Тяжкий ступінь (n=43)   |                    |                         |                    |                          |                           |
| Кардіальний             | 28,91±1,05         | 33,37±0,61*             | 29,23±1,51**       | 17,54±0,90*, **, ***     | 24,96±1,49*, **, **, **** |
| Середня третина         | 57,65±2,17         | 66,81±1,22*             | 58,46±3,03**       | 29,23±1,51*, **, **, *** | 43,69±2,61*, **, **, **** |
| Пілоро-антральний       | 63,43±2,33         | 73,34±1,35*             | 64,31±3,33**       | 35,08±1,81*, **, ***     | 49,93±2,98*, **, **, **** |

Примітки. \* – достовірна різниця ( $P < 0,05-0,001$ ) відносно всіх здорових осіб, \*\* – здорових осіб віком до 30 років, \*\*\* – розрахункової норми, \*\*\*\* – даних гострого періоду.

середній третині тіла – на 50 % (40-65 %), у пілороантральному відділі – на 45 % (30-55 %). У ранню реконвалесценцію РКСОШ не повертався до норми у жодного хворого і залишався зниженим у всіх відділах шлунка, хоча відбувалось його помірне підвищення. Так, у кардіальному відділі РКСОШ був знижений в усіх хворих на 14 % (10-18 %), у середній третині тіла – на 25 % (20-35 %), у пілороантральному відділі – на 22 % (18-30 %). Отже, кровотік був зменшений у всіх відділах шлунка в гострий період хвороби навіть у порівнянні з даними осіб старше 30 років. Але залежність величини РКСОШ від відділу шлунка залишалась, найвищий він був у пілороантральному відділі. Перед виписуванням відбувалось посилення РКСОШ у всіх відділах шлунка, при цьому він залишався зниженим порівняно з розрахунковою нормою та даними здорових осіб в цілому. У цей період втрачалась залежність величини кровотоку від відділу шлунка – в середній третині тіла та пілороантральному відділі РКСОШ був на одному рівні.

У гострий період Ш зменшення РКСОШ у кардіальному відділі відбувалось при середньому та тяжкому ступенях однаковою мірою, але значніше, ніж при легкому ( $P < 0,05-0,001$ ). Чітка залежність ступеня зменшення кровотоку від тяжкості хвороби встановлена в середній третині тіла і пілороантральному відділі ( $P < 0,05-0,001$ ). Найнижчі показники РКСОШ у цих відділах шлунка виявлено при тяжкому перебігу Ш, найвищі – при легкому. Подібна залежність змін кровотоку зберігалась і в період ранньої реконвалесценції ( $P < 0,05-0,001$ ).

Виявлено пряму сильну кореляцію між зменшенням кровотоку в середній третині тіла та пілороантральному відділі шлунка і ступенем тяжкості Ш на початку захворювання: РКСОШ легкий ступінь  $\leftrightarrow$  середньотяжкий:  $r=1$ ,  $t=37,91$ ; РКСОШ середньотяжкий  $\leftrightarrow$  тяжкий ступінь:  $r=1$ ,  $t=21,97$ . Такий самий зв'язок виявлено і в ранню реконвалесценцію: РКСОШ легкий  $\leftrightarrow$  середньотяжкий перебіг –  $r=1$ ,  $t=20,35$ ; РКСОШ середньотяжкий  $\leftrightarrow$  тяжкий ступінь –  $r=1$ ,  $t=32,70$ . Тобто ступінь зменшення кровотоку прямопропорційно залежав від ступеня тяжкості Ш.

Внутрішньошлунковий рН у хворих при легкому ступеню Ш під час госпіталізації знаходився в межах норми у 2 пацієнтів, слабкокислий вміст натще мали ще 2 хворі, який після стимуляції в усіх випадках змінювався до сильнокислого. У решти хворих натще внутрішньошлунковий рН мав сильнокислу реакцію і залишався таким увесь період дослідження. Лужний тест коливався – (6÷13) хв.

У гострий період шигельозу (табл. 2) найкисліше середовище натще було у середній третині шлунка, помірної інтенсивності – в пілороантральному відділі; слабкокисле – в кардії. Після стимуляції відбувалось підвищення кислотності в кардіальному відділі та середній третині шлунка, а в пілороантральному – зниження ( $P < 0,05-0,001$ ). Відносно здорових осіб, показник рН у хворих був нижчим у всіх відділах як натще, так і після стимуляції ( $P < 0,05-0,001$ ). Лужний час – значно коротший ( $P < 0,01$ ). У всіх хворих було безперервне кислотоутворення. Порушення кислотонейтралізуючої функції пілороантрального відділу виявлено також у всіх хворих. Лужний час зменшився у 38 пацієнтів. Перед виписуванням відбувалось зменшення кислотності в усіх відділах шлунка. Внутрішньошлунковий рН у середній третині тіла натще був середньокислим, після стимуляції – сильнокислим. У пілороантральному відділі показник рН був слабкокислим і збільшувався після стимуляції та не відрізнявся від даних здорових осіб. Показник рН кардіального відділу залишався нижчим від показника здорових осіб, але підвищувався порівняно з періодом госпіталізації. Лужний час повертався до норми.

Кислотонейтралізуюча функція шлунка була порушеною. Залежність внутрішньошлункового рН від відділу шлунка зберігалась ( $P < 0,05-0,001$ ).

При середньому ступеню Ш внутрішньошлунковий рН знаходився в межах слабкокислої зони у 2 хворих, після стимуляції переходив у сильнокислий стан. У всіх інших хворих внутрішньошлунковий рН натще мав сильнокислу реакцію і залишався таким протягом захворювання. Лужний тест коливався – (2÷8) хв. Під час госпіталізації натще найнижчі цифри рН були у середній третині тіла, кисле середовище – у пілороантральному, слабкокисле – в кардіальному відділі. Після стимуляції відбувалось різке підвищення кислотності в середній третині тіла шлунка, помірне підвищення – в кардіальному та незначне залуження – в пілороантральному відділі. Лужний час – вдвічі нижчий від норми. У всіх хворих виявлено безперервне кислотоутворення підвищеної інтенсивності та порушення кислотонейтралізуючої функції пілороантрального відділу. Перед виписуванням відбувалось незначне зменшення кислотності в усіх відділах шлунка. Базальний рН у середній третині тіла був сильнокислим, після стимуляції різко знижався.

У пілороантральному відділі рН натще був кислим, після стимуляції незначно змінювався. У кардіальному відділі рН – слабкокислий, після стиму-

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Внутрішньошлунковий рН у хворих на Ш різного ступеня тяжкості в різні клінічні періоди ( $M \pm m$ )

| Відділ шлунка    |               | Норма            | Ступінь тяжкості та період хвороби |                        |                   |                        |                   |                        |
|------------------|---------------|------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
|                  |               |                  | легкий                             |                        | середній          |                        | тяжкий            |                        |
|                  |               |                  | гострий період                     | рання реконвалесценція | гострий період    | рання реконвалесценція | гострий період    | рання реконвалесценція |
| Кардіальний      | натще         | $6,35 \pm 0,06$  | $5,40 \pm 0,04^*$                  | $5,88 \pm 0,05^*$      | $5,22 \pm 0,03^*$ | $5,38 \pm 0,02^*$      | $5,10 \pm 0,03^*$ | $5,42 \pm 0,04^*$      |
|                  | стимульований | $6,15 \pm 0,05$  | $5,07 \pm 0,03^*$                  | $5,83 \pm 0,04^*$      | $5,13 \pm 0,02^*$ | $5,23 \pm 0,02^*$      | $4,98 \pm 0,02^*$ | $5,19 \pm 0,03^*$      |
| Середня третина  | натще         | $2,42 \pm 0,05$  | $1,69 \pm 0,03^*$                  | $2,04 \pm 0,04^*$      | $1,01 \pm 0,04^*$ | $1,25 \pm 0,04^*$      | $0,87 \pm 0,03$   | $1,21 \pm 0,04^*$      |
|                  | стимульований | $1,79 \pm 0,03$  | $1,25 \pm 0,03^*$                  | $1,46 \pm 0,03^*$      | $0,73 \pm 0,02^*$ | $0,88 \pm 0,02^*$      | $0,73 \pm 0,02$   | $0,88 \pm 0,04^*$      |
| Пілороантральний | натще         | $3,11 \pm 0,05$  | $2,72 \pm 0,03^*$                  | $3,08 \pm 0,04$        | $2,70 \pm 0,03^*$ | $2,91 \pm 0,03^*$      | $2,55 \pm 0,04$   | $2,84 \pm 0,05^*$      |
|                  | стимульований | $3,25 \pm 0,03$  | $2,92 \pm 0,03^*$                  | $3,31 \pm 0,05$        | $2,96 \pm 0,03^*$ | $3,06 \pm 0,03^*$      | $2,75 \pm 0,04$   | $3,03 \pm 0,05^*$      |
| Лужний час, хв   |               | $12,41 \pm 0,30$ | $8,06 \pm 0,14^*$                  |                        | $6,38 \pm 0,12^*$ | $7,80 \pm 0,12^*$      | $4,97 \pm 0,13$   | $6,89 \pm 0,04^*$      |

Таблиця 3

Скоротлива функція шлунка у хворих на Ш різного ступеня тяжкості в різні клінічні періоди ( $M \pm m$ )

| Відділ шлунка             | Норма     | Ступінь тяжкості та період хвороби |                         |                |                         |                |                         |
|---------------------------|-----------|------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
|                           |           | легкий                             |                         | середній       |                         | тяжкий         |                         |
|                           |           | гострий період                     | рання рекон-валесценція | гострий період | рання рекон-валесценція | гострий період | рання рекон-валесценція |
| Частота скорочень за 1 хв |           |                                    |                         |                |                         |                |                         |
| Середня третина           | 2,36±0,12 | 3,73±0,19*                         | 2,84±0,12*              | 4,50±0,07*     | 3,41±0,06*              | 5,21±0,12*     | 3,60±0,13*              |
| Пілоро-антральний         | 1,45±0,09 | 1,94±0,12*                         | 1,50±0,07               | 2,18±0,03*     | 1,68±0,02*              | 2,60±0,07*     | 1,81±0,06               |
| Амплітуда скорочень, Мв   |           |                                    |                         |                |                         |                |                         |
| Середня третина           | 1,65±0,05 | 2,81±0,10*                         | 2,35±0,08*              | 3,07±0,02*     | 2,57±0,03*              | 3,33±0,06*     | 2,76±0,08*              |
| Пілоро-антральний         | 1,03±0,13 | 1,43±0,06*                         | 1,09±0,04               | 1,96±0,03*     | 1,42±0,02*              | 2,13±0,03*     | 1,62±0,07*              |

ляції – знижувався. Лужний час незначно збільшувався порівняно з даними при госпіталізації, але був значно меншим відносно норми ( $P < 0,05$ ). Показники базального рН усіх відділів шлунка були нижчими від норми, але підвищувались порівняно з періодом госпіталізації ( $P < 0,05-0,001$ ). Кислотонейтралізуюча функція була різко порушена. Залежність внутрішньошлункового рН від відділу шлунка зберігалась.

При тяжкому Ш внутрішньошлунковий рН також набував значних змін. У всіх хворих під час госпіталізації він натще знаходився в сильно-

кислій зоні і залишався таким у реконвалесценції. Лужний час коливався в межах (3÷6) хв. Кислотоутворення у всіх мало безперервний, посилений характер з порушенням кислотонейтралізуючої функції пілороантрального відділу. Під час госпіталізації базальний рН навіть у кардіальному відділі шлунка був у слабоекислій зоні ( $5,10 \pm 0,03$ ), мінімальні значення рН у більшості хворих були нижче 5,0. У середній третині тіла шлунка рН мав різкокислий характер і незначні коливання показників. У пілороантральному відділі рН був кислим. Після стимуляції відбувалось підвищення кислот-

ності в кардіальному відділі та середній третині тіла шлунка, зниження – в пілороантральному відділі ( $P < 0,05-0,001$ ). Лужний час був у 2,5 разу коротший за норму. У ранню реконвалесценцію відбувалось незначне зменшення кислотності. Базальний рН у кардії знаходився в слабоексидній зоні, у середній третині – в різко кислій, в пілороантральному відділі – в кислій. Після стимуляції відбувалось підвищення кислотності в кардії та середній третині, тут рН досягав показників базального в гострому періоді. У пілороантральному відділі проходило незначне залуження, але рН знаходився в кислій зоні. Лужний час був удвічі менший за норму. Таким чином, навіть у ранню реконвалесценцію кислотоутворення залишалось безперервним підвищеної інтенсивності, а кислотонейтралізуюча функція пілороантрального відділу – різко зниженою.

У гострий період Ш встановлено чітку залежність базального рН від ступеня тяжкості хвороби в кардіальному відділі та середній третині тіла шлунка ( $P < 0,05-0,001$ ). Після стимуляції така залежність зберігалась лише при тяжкому Ш у кардіальному відділі, а в середній третині тіла шлунка рН при середньому та тяжкому ступені мав однакові значення і був нижчий від показника легкого ступеня ( $P < 0,05-0,001$ ). У пілороантральному відділі залежність внутрішньошлункового рН виявлена лише для тяжкого ступеня Ш, тоді як при легкому і середньому ступені він знаходився на одному рівні як натще, так і після стимуляції, але базальні показники були нижчими за стимульовані. При виписуванні зі стаціонару показники внутрішньошлункового рН втрачали залежність від ступеня тяжкості. рН був на одному рівні при середньому і тяжкому перебігу Ш у відповідних відділах шлунка, але кислотність, при цих ступенях тяжкості – більша, ніж при легкому.

При легкому ступені Ш виявлено сильний зворотний зв'язок між РКСОШ і внутрішньошлунковим рН, тобто за зменшення кровотоку в гострому періоді відбувається збільшення внутрішньошлункової кислотності в усіх відділах шлунка і, навпаки, збільшення кровотоку в ранню реконвалесценцію призводить до зменшення кислотності. Так, при госпіталізації РКСОШ  $\leftrightarrow$  базальний рН –  $r = (-0,89)$ ; РКСОШ  $\leftrightarrow$  стимульований рН –  $(-0,80)$ ; при виписуванні:  $(-0,91)$  і  $(-0,82)$  відповідно. Такий же сильний зворотний зв'язок зареєстровано при середньому ступені Ш (у гострому періоді для базального внутрішньошлункового рН і РКСОШ  $r = (-0,79)$ , для стимульованого –  $(-0,72)$ , у

період ранньої реконвалесценції  $(-0,83)$  і  $(-0,76)$  відповідно. При тяжкому перебігу Ш корелятивні зв'язки були аналогічними –  $r = (-0,74)$ ,  $(-0,80)$ ,  $(-0,70)$ ,  $(-0,72)$  відповідно.

Дослідження скоротливої функції шлунка (табл. 3) у хворих з легким перебігом Ш виявило аритмічний тип гастрограм підвищеної збудливості. Ритмічний тип скорочень у гострий період хвороби спостерігали вдвічі рідше, ніж у здорових осіб, у період ранньої реконвалесценції число пацієнтів із нормальним типом гастрограм збільшилось лише на 3. Порушення ритму спостерігалось одночасно у двох відділах шлунка. Частота скорочень і амплітуда залежали від відділу шлунка, і у хворих у всі періоди спостереження були більш вираженими ( $P < 0,01$ ) з тенденцією до нормалізації перед випискою із стаціонару. Частота скорочень і амплітуда в середній третині тіла шлунка були значно вищими, ніж у здорових і під час госпіталізації, і перед виписуванням ( $P < 0,05-0,001$ ). У пілороантральному відділі в гострому періоді ці показники були більшими, ніж у здорових ( $P < 0,05-0,01$ ), та не відрізнялись від норми у ранню реконвалесценцію.

Скоротлива функція шлунка у хворих з середнім ступенем тяжкості Ш різко відрізнялась від норми ( $P < 0,05-0,001$ ). Гастрограми у переважній кількості хворих були аритмічними, підвищеної збудливості. Ритмічний тип гастрограм у пацієнтів на середньотяжкий Ш виявляли у чотири рази рідше під час госпіталізації та у два рази рідше при виписуванні, ніж у здорових осіб. Порушення ритму, як і при легкому ступені Ш, спостерігалось одночасно у середній третині тіла та пілороантральному відділі шлунка.

Зберігалась залежність частоти скорочень і амплітуди від відділу шлунка, як у гострому періоді, так і в ранню реконвалесценцію ( $P < 0,05-0,001$ ). Частота скорочень вдвічі, а амплітуда в півтора разу більші в середній третині шлунка, ніж у пілороантральному відділі. Ці показники в обох відділах шлунка були вищими за норму як у гострий період, так і в ранню реконвалесценцію ( $P < 0,05-0,001$ ).

Скоротлива функція шлунка при тяжкому Ш була посилена і в середній третині тіла, і в пілороантральному відділі шлунка, мала аритмічний характер із вираженою амплітудою та не поверталась до норми перед виписуванням ( $P < 0,05-0,001$ ). Частота скорочень та амплітуда при госпіталізації вдвічі перевищували норму, а перед виписуванням – у 1,5 разу в обох відділах шлунка. Порушення ритму в періоді госпіталізації було у 4

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рази частіше порівнянно з нормою та в 2,7 разу – перед виписуванням.

Скоротлива функція шлунка в хворих на Ш найменше була порушена при легкому перебігу. При середньотяжкому Ш частота скорочень і амплітуда перевищували дані, отримані в пацієнтів з легким ступенем хвороби у всі її періоди ( $P < 0,05-0,001$ ). Тяжкий Ш супроводжувався значним посиленням скорочень у пілороантральному відділі в гострому періоді, які хоча зменшувались у періоді ранньої реконвалесценції, але все ще залишались інтенсивнішими, ніж при інших ступенях тяжкості ( $P < 0,05-0,001$ ). У середній третині тіла при тяжкому ступеню Ш така залежність спостерігалась лише відносно частоти скорочень при госпіталізації та амплітуди при виписуванні пацієнтів із стаціонару ( $P < 0,05-0,001$ ).

При легкому ступеню Ш виявлено сильний зворотний зв'язок між РКСОШ і скоротливою функцією шлунка: за зменшення кровотоку збільшується частота і амплітуда скорочень у середній третині та пілороантральному відділі в гострому періоді ( $r = -0,87$ ). І навпаки, збільшення РКСОШ призводило до зменшення частоти та амплітуди перед виписуванням ( $r = -0,82$ ).

Взаємозв'язок між внутрішньошлунковим рН, частотою та амплітудою скорочень також був сильний і зворотний, тобто при зменшенні рН відбувалось збільшення частоти скорочень ( $r = -0,99$ ) і амплітуди ( $r = -0,96$ ) і навпаки. Ці зміни не залежали від періоду хвороби.

При середньотяжкому Ш також виявлено сильний зворотний зв'язок між РКСОШ і скоротливою функцією ( $r = -0,72$  і  $-0,77$ ), між внутрішньошлунковим рН і скоротливою функцією шлунка ( $r = -0,96$ ,  $-0,94$ ) і амплітуди ( $r = -0,96$ ,  $-0,93$ ).

Залежності РКСОШ, внутрішньошлункового рН, скоротливої функції шлунка від виду шигел і клінічної форми захворювання не виявлено.

Встановлено сильний зворотний зв'язок між РКСОШ і скоротливою функцією шлунка при тяжкому Ш, як у гострому періоді, так і в ранню реконвалесценцію ( $r = -0,76$ ,  $-0,95$ ), між кислотністю і скоротливою функцією шлунка ( $r = -0,94$ ,  $-0,97$ ,  $-0,90$ ,  $-0,94$ ).

Встановлено прямий сильний зв'язок між базальним внутрішньошлунковим рН та ступенем тяжкості Ш при госпіталізації: легкий  $\leftrightarrow$  середньотяжкий –  $r = 0,99$ ; середньотяжкий  $\leftrightarrow$  тяжкий –  $r = 1,0$ . Подібний зв'язок виявлено в цьому періоді і при стимульованому внутрішньошлунковому рН:  $r = 1,0$ ,  $1,0$ . Сильний прямий зв'язок при виписуванні зберігався для базального внутрішньошлункового рН

лише між легким і середньотяжким ( $r = 0,99$ ), легким і тяжким ступенем Ш ( $r = 0,99$ ); для стимульованого внутрішньошлункового рН – також лише між легким і середньотяжким ( $r = 1,0$ ), легким і тяжким ( $r = 1,0$ ). Отже, ступінь підвищення внутрішньошлункової кислотності відповідав ступеню тяжкості Ш.

Прямий сильний зв'язок існував між частотою і амплітудою скорочень шлунка і ступенем тяжкості в гострому періоді Ш –  $r = 0,98$ ,  $1,0$ . Цей зв'язок зберігався і перед виписуванням:  $r = 0,99$ ,  $1,0$  відповідно. Це означає, що чим тяжчий перебіг Ш, тим більша частота і амплітуда скорочень у всіх відділах шлунка.

При Ш часто уражається шлунок, особливо при Ш Зонне, що перебігає на кшталт харчової токсикоінфекції [11]. У дослідях показана пригнічуюча дія бактерійних цитотоксинів на кровотік у слизовій оболонці шлунка [12]. Лейкоцитоз, що супроводжує Ш, також може спричиняти зменшення швидкості кровотоку в капілярах [13]. Медіатори симпатичної нервової системи зменшують кровотік безпосередньо через скорочення артеріол, а також посилення моторики шлунково-кишкового тракту [14]. Шигельозні токсини руйнують ендотелій дрібних судин, що призводить до кровотечі, утворення тромбів з наступною появою вогнищ ішемії та некрозу слизової оболонки. Ендотелін, який продукується ендотелієм судин, збільшує їх тонус у слизовій оболонці шлунка, зменшує кровотік і ушкоджує слизову оболонку шлунка шляхом переповнення судин і утворення геморагічних некрозів [15].

Шлунок і підшлункова залоза продукують протеолітичні ферменти – трипсин, хімотрипсин, тромбін, еластазу, які беруть участь у травленні і здатні утворювати біологічно активні речовини. При тяжких формах кишкових інфекцій у вмісті кишечника виявляється надлишкова кількість протеолітичних ферментів. Додатковим джерелом протеаз є, з одного боку, пошкоджені клітини слизової оболонки зі звільненням лізосомних ферментів, деструкцією поліморфноядерних лейкоцитів, а з іншого боку, їх можуть виділяти патогенні і багато умовно-патогенних мікроорганізмів [16]. Підвищення рівня протеаз у вмісті кишечника призводить до порушення гемокоагуляції, гіпоксії, накопичення біологічно активних амінів, припинення продукції лізоцима, активації внутрішньоклітинних гідролаз з ушкодженням ендотелію слизової оболонки, підвищенням вмісту простагландинів, циклічних нуклеотидів. Гістамін сприяє розширенню капілярів кишків і посиленню їх проникності, збільшуючи розлади секреторної, моторної та всмокту-

вальної функцій органа [17]. Серотонін, що вивільнюється ентерохромафінними клітинами шлунка –  $EC_{11}$ , бере участь у регуляції базального кровотоку шлунка через 5HT-3 рецептори, блокада останніх зменшує базальний кровотік у слизовій оболонці шлунка [18].

Накопичення медіаторів запалення сприяє порушенню мікроциркуляції і появі вогнищ некрозу [19]. Зміни мікроциркуляції і реологічних властивостей крові тісно пов'язані між собою. У гострий період Ш Зонне і Флекснера у зв'язку зі зневодненням організму [11] відзначено зростання агрегаційних властивостей еритроцитів. Токсемія супроводжується погіршенням здатності еритроцитів до деформації. Порушення мікроциркуляції у таких хворих частково зумовлені згущенням крові, підвищенням її в'язкості і супроводжуються збільшенням гематокриту, закупоренням капілярів форменими елементами, тромбозом, набряком, крововиливами [20].

Таким чином, комплексна дія ендотоксинів клітинної стінки шигел, шигаподібного екзотоксину, тканинних метаболітів і біологічно активних речовин приводить до порушень у мікроциркуляторному руслі з формуванням гемотканинного блоку, що є ключовим моментом у порушенні метаболізму та оксигенації тканин. Розлади мікроциркуляції під впливом ендотоксинів, протеолітичних ферментів і біологічно активних речовин поглиблюються порушеннями водно-сольового обміну, які виникають при кишкових інфекціях. При ішемії у тканинах порушується кислотно-лужний баланс, втрачається здатність протистояти факторам агресії, порушуються всі енергетично залежні процеси, в тому числі й регенерація клітин.

### Висновки

1. У хворих на Ш легкого ступеня в гострий період знижується РКСОШ у всіх відділах шлунка. Перед виписуванням кровотік нормалізується. Кислотоутворення в гострому періоді посилене, на що вказує зниження рН у всіх відділах і зменшення лужного часу. Перед виписуванням нормалізації кислотоутворення не відбувається, а кислотонейтралізуюча функція пілороантрального відділу повертається до норми. Скоротлива функція шлунка спочатку була порушена, а з настанням реконвалесценції нормалізувалась лише в пілороантральному відділі.

2. При середньотяжкому Ш у гострому періоді відбувалось зниження РКСОШ у всіх відділах, яке

не поверталось до норми в ранню реконвалесценцію. Зареєстровано у всіх хворих посилення кислотоутворення, різке порушення кислотонейтралізуючої функції пілороантрального відділу, скорочення лужного часу. Усі ці показники були такими і в реконвалесцентів. Спостерігали різке посилення скоротливої функції шлунка, яка не нормалізувалась із клінічним одужанням.

3. Тяжкий перебіг Ш супроводжувався різким зменшенням РКСОШ у всіх відділах, який не нормалізувався в ранню реконвалесценцію, залишаючись різко зниженим. Відбувалось різке посилення кислотоутворювальної та порушення кислотонейтралізуючої функцій шлунка, скорочення лужного часу. Усі ці порушення зберігались у динаміці захворювання. Посилення скоротливої функції шлунка було значне як у гострому періоді, так і в реконвалесценції.

4. Встановлено сильний зворотний зв'язок між РКСОШ, внутрішньошлунковим рН і скоротливою функцією шлунка при всіх ступенях тяжкості. Залежності змін РКСОШ, внутрішньошлункового рН, скоротливої функції шлунка від клінічної форми Ш, виду збудника (*S. sonnei*, *S. flexneri*) не було.

5. Існує чітка залежність змін РКСОШ у середній третині тіла та пілороантральному відділі шлунка від ступеня тяжкості Ш незалежно від клінічного періоду. Подібна залежність внутрішньошлункового базального рН встановлена лише в гострому періоді для кардіального відділу і середньої третини тіла шлунка. Зміни скоротливої функції шлунка також переважно залежали від ступеня тяжкості і періоду хвороби.

### Література

1. Menger M.D. Die Mikrozirkulation der Magenschleimhaut in der Pathogenese des Ulcus Ventriculi // Zentralbl. Chir. – 1994. – V. 119. – P. 1-10.
2. Vigneri S., Scialabba A., Termini R. et al. Pathophysiology of gastric microcirculation // Ital. J. Gastroenterol. – 1992. – V. 24. – P. 22-30.
3. Gutti K., Sorbye H., Gislason H. Role of bicarbonate in blood flow-mediated protection and repair of damaged gastric mucosa in the cat // Gastroenterology. – 1994. – V. 107. – P. 149-159.
4. Haglund U. Stress ulcer // Scand. J. Gastroenterol. – 1990. – V. 25, Suppl. 175. – P. 27-33.
5. Svanes K., Gislason H., Gutti K. Role of blood flow in adaptive protection of the cat gastric mucosa // Gastroenterology. – 1991. – V. 100. – P. 1249-1258.
6. Murakami M., Moriga M., Miyake T., Uchino H. Contact electrode method in hydrogen gas clearance technique: a new

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

method for determination of regional gastric mucosal blood flow in Animals and Humans // Ibid. – 1982. – V. 82. – P. 457-467.

7. Линар Е.Ю. Кислотообразовательная функция желудка в норме и патологии. – Рига: Зинатне, 1968. – 400 с.

8. Лея Ю.Я. Исследование кислотообразования в желудке. – М.: Медицина, 1976. – 140 с.

9. Панцирев Ю.М., Чернякевич П.Л., Бабакова И.В. Внутрижелудочная рН-метрия в хирургической клинике. – Москва, 1999. – 32 с.

10. Орлова В.П., Капрал Х.А., Суби В.О. Электрометрический метод внутрижелудочной рН-метрии // Лабор. дело. – 1981. – № 5. – С. 274-276.

11. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигеллез. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.

12. Atuma C., Engstrand L., Holm L. Extracts of *Helicobacter pylori* reduce gastric mucosal blood flow through a VacA – and CagA-independent pathway in rats // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – V. 33, N 12. – P. 1256-1261.

13. Wood J.G., Yan Z.Y., Cheung L.Y. Gastric microvascular actions of platelet-activating factor: role of leukocytes // Amer. J. Physiol. – 1992. – V. 262, N 3 (Pt 1). – P. G537-G544.

14. Ito M., Shichijo K., Nakashima M. et al. Gastric mucosal blood flow in relation to stress-induced hypercontraction in spontaneously hypertensive rats // Jpn. J. Physiol. – 1994. – V. 44, N 6. – P. 717-727.

15. Fukumura D., Kurose I., Miura S. et al. Role of endothelin-1 in repeated electrical stimulation-induced microcirculatory disturbance and mucosal damage in rat stomach // Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – V. 11, N 3. – P. 279-285.

16. Бондаренко А.В. Стан мікрофлори кишечника і протекліва активність супернатантів фекалій хворих на саль-

монельоз і гострий шигельоз // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 3. – С. 28-32.

17. Charbon G.A., Brouwers H.A.A., Sala A. Histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors in the gastrointestinal circulation // Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1980. – V. 312. – P. 123-130.

18. Cho C.H., Koo M.W., Ko J.K. Modulatory role of 5-HT<sub>3</sub> receptors in gastric function and ethanol-induced mucosal damage in rat stomachs // Pharmacology. – 1994. – V. 49, N 3. – P. 137-143.

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

20. Lottenberg R., Minning-Wenz D., Boyle M.D. Capturing host plasmid (ogen): a common mechanism for invasive pathogens? // Trends Microbiol. – 1994. – N 2. – P. 20-24.

### **REGIONAL BLEEDING OF A MUCOUS MEMBRANE ACID-FORMING, ACID-NEUTRALIZING AND CONTRACTILE FUNCTIONS OF STOMACH AT SHIGELLOSIS**

M.D. Chemych, M.A. Andreychyn, N.A. Vasylyeva

*SUMMARY. It was studied regional bleeding of stomach mucous membrane, acid-forming, acid-neutralized and contractile functions at different degrees of shigellosis severity, dependence of their changes on etiology, clinical form and the period of disease. Risk factors of complications occurrence from the side of stomach at shigellosis were defined.*

© Незгода І.І., Онофрійчук О.С., 2005  
УДК 616.981.49-071:616.9-053.2/.5

І.І. Незгода, О.С. Онофрійчук

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ МАНІФЕСТАЦІЇ АСОЦІЙОВАНИХ ФОРМ САЛЬМОНЕЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Обстежено 118 хворих на сальмонельоз. Преваливали асоційовані форми захворювання (72,9 %). Серед обстеженого контингенту переважали діти першого року життя з несприятливим преморбідним фоном, від матерів з обтяженим акушерським анамнезом. В якості асоціантів виступали гриби роду *Candida*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*. Клінічний перебіг асоційованих форм сальмонельозу характеризувався середнім і тяжким ступенем з переважанням токсико-ексикозу II та III ступеня, порушеннями з боку травного каналу та тривалим хвилеподібним перебігом недуги більше 30 днів.

Проблема змішаних бактерійних інфекцій є однією з найскладніших у сучасній інфектології. Захворювання, спричинені мікробними та мікробно-вірусними асоціаціями, і закономірності їх розвитку все більше викликають зацікавленість з боку академічної науки та клініцистів [1-4]. Нині не викликає сумнівів значимість вивчення проблеми змішаних інфекцій у дітей, поширеність яких, за різними даними, складає від 7,3 до 70 % [2-5]. Під асоційованими інфекціями прийнято розуміти участь в інфекційному процесі двох і більше збудників, які здатні викликати захворювання.

Серед гострих кишкових інфекцій у дітей до сих пор залишається проблема сальмонельозу. Сальмонельоз як моноінфекція вивчений ретельно [6-8], проте асоційовані форми в літературі представлені недостатньо і є лише поодинокі публікації. Саме ці обставини обумовлюють необхідність подальшого вивчення цієї проблеми [1-3, 9].

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу сальмонельозної інфекції у дітей на тлі виділення з кишечника умовно-патогенних мікроорганізмів.

### Матеріали і методи

Обстежено 118 хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу, які перебували на лікуванні в клініці дитя-

чих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з жовтня 2000 р. по грудень 2003 р. Вибір хворих для дослідження здійснювали випадково-вибірковим методом. Діагноз сальмонельозу ставили на підставі характерних епідеміологічних і клінічних даних, а також на основі результатів бактеріологічних методів дослідження. Виявлення етіологічних чинників захворювання, що виступали в якості асоціантів, проводили шляхом посіву фекалій на диференційно-діагностичні живильні середовища, а ідентифікацію вірусів проводили за допомогою класичних і експресних методів діагностики [10].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми *Statistica*-5.

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстеженого контингенту у 32 хворих (27,1 %) сальмонельоз перебігав у вигляді моноінфекції, у 86 (72,9 %) – у вигляді асоційованих форм. При цьому легкий ступінь недуги встановлено тільки у 3 (2,5 %) обстежених, середній – у 56 (47,5 %) дітей, у 59 (50,0 %) хворих – тяжкий. Серед пацієнтів з моноінфекцією переважали середні форми захворювання (19 дітей – 59,4 %) на відміну від асоційованих форм, де домінуюча роль належала середньому (37 дітей – 43,0 %) і тяжкому ступеню хвороби (47 дітей – 54,7 %). Серед обстеженого контингенту переважали діти першого року життя (65,3 %). У більшості з них (76,6 %) захворювання перебігало у вигляді асоційованих форм сальмонельозної інфекції і тільки у 23,4 % дітей сальмонельоз реєструвався як моноінфекція.

При бактеріологічному дослідженні у 95,8 % хворих типували *S. typhimurium*. *S. enteritidis* була виділена лише в однієї дитини (0,8 %). Слід зазначити, що, крім цих збудників, сальмонельозна інфекція була зумовлена також *S. blegdam* (1,7 %), *S. agava* та *S. yava* (по 0,8 %).

Дані епідеміологічного анамнезу дають підстави стверджувати, що у більшості хворих (62,7 %)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфікування відбувалось в умовах стаціонарів, в основному контактно-побутовим шляхом. Захворювання 37 дітей (31,4 %) батьки пов'язують з вживанням недоброякісних продуктів харчування. 7 дітей (5,9 %) інфікувались від хворих членів сім'ї. Слід зазначити, що у більшості обстежених з асоційованими формами сальмонельозу (67,4 %) інфікування в основному відбувалось контактно-побутовим шляхом передачі і тільки незначна кількість дітей (32,6 %) – іншими шляхами.

Серед загальної кількості обстежених у 77 дітей (65,3 %) сальмонельозна інфекція перебігала на обтяженому преморбідному фоні. Серед хворих з асоційованими формами сальмонельозу обтяжений преморбідний фон спостерігали в 4 рази частіше, ніж при моноінфекції. Найчастіше мали місце ознаки залізодефіцитної анемії II та III ступенів, ексудативно-катарального діатезу, перинатальної енцефалопатії та гіпотрофії. У хворих з асоційованою формою сальмонельозу, на відміну від хворих з моноінфекцією, у 2,7 разу частіше основному захворюванню передували ознаки дисбактеріозу. Такі недуги, як гідроцефалія (11,3 %) і рахіт (4,7 %), траплялись лише у дітей з асоційованими формами сальмонельозу. Детально зібраний анамнез життя дозволив виявити у матерів 51 дитини (43,2 %) обтяжений акушерський анамнез. Так, при асоційованих формах сальмонельозу достовірно частіше, ніж при моноінфекції, у вагітних спостерігалась загроза викидня, мав місце токсикоз під час вагітності. У значної кількості жінок вагітність необхідно було зберігати. Такі фактори, як передчасні пологи та народження дітей з обвиттям пуповиною, розвиток гемолітичної хвороби новонароджених, встановили тільки у тих обстежених, які хворіли на сальмонельоз-асоційовану форму.

Важливим моментом, що впливає на перебіг будь-якого захворювання, особливо кишкової інфекції, є характер вигодовування. Слід зазначити, що більшість дітей вигодовувалась як штучно (60,2 %), так і змішано (16,1 %) і тільки 21,2 % дітей перебували на природному вигодовуванні. При моноінфекції у дітей переважало природне (31,0 %) та змішане вигодовування (20,7 %), проте при асоційованих формах сальмонельозу значна кількість обстежених (65,1 %) вигодовувалась штучно.

Одним з важливих моментів, що впливає на перебіг будь-якого захворювання та формування тяжких форм, є явище нозопаразитизму. У 56,8 % обстежених (67 хворих) сальмонельоз перебігав на тлі інших захворювань: ГРВІ, бронхіту, гострої пневмонії, інфекції сечових шляхів, отиту тощо.

Слід відзначити, що у більшості дітей з асоційованими формами сальмонельозу перебіг недуги був обтяжений саме цими хворобами.

У хворих з асоційованою формою сальмонельозу захворювання перебігало у вигляді багатоконпонентних асоціацій. Так, у 61 хворого (70,9 %) мали місце 2-компонентні асоціації, у 20 дітей (23,2 %) – 3-компонентні, у 2 (2,3 %) – 4-компонентні. 5-, 6- та 7-компонентні асоціації траплялись у поодиноких випадках і складали відповідно 1,2 %. В якості асоціантів з кишечника в 34,9 % випадків поряд із *S. typhimurium* виділяли гриби *Candida spp.* Майже в однакових кількостях знаходили *K. pneumoniae* та *C. freundii* (по 18,6 %), *E. aerogenes* типували в 17,4 % випадків. Поряд з представленою мікрофлорою при бактеріологічному обстеженні хворих з кишечника виділяли *S. aureus*, *Ps. aeruginosae*, *E. cloacae*, *K. oxytoca* та *Proteus spp.*, при цьому незначний відсоток складали *Rota-* та *Adenovirus* (3,5 та 1,2 % відповідно). У процесі наукового дослідження простежувалась чітка закономірність – у міру зростання кількості мікроорганізмів, виділених з кишечника, зростав ступінь тяжкості недуги.

Вивчення клінічної симптоматики асоційованих форм сальмонельозу показало, що перебіг захворювання відрізнявся від моноінфекції як за ознаками загальної інтоксикації, так і за проявами з боку травного каналу. У більшості хворих як з моноінфекцією (96,9 %), так і з асоційованими формами сальмонельозу (84,9 %) недуга розпочиналась гостро, з яскраво виражених симптомів токсикозу, але разом з тим при асоційованому сальмонельозі достовірно частіше, ніж при моноінфекції (15,1 проти 3,1 %,  $P<0,01$ ), мав місце поступовий розвиток захворювання (табл. 1). У дітей з асоційованими формами сальмонельозу значно частіше, ніж у хворих з моноінфекцією (26,7 проти 18,8 %,  $P<0,01$ ), перебіг хвороби був хвилеподібним, характеризувався яскраво вираженими симптомами токсико-ексикозу. Так, у дітей з асоційованими формами переважали ознаки токсико-ексикозу II та III ступеня на відміну від моноінфекції, де превалювали симптоми токсико-ексикозу I ступеня. Слід зауважити, що судомний синдром при асоційованій формі сальмонельозу спостерігався достовірно частіше, ніж при моноінфекції (14,0 проти 6,2 %,  $P<0,01$ ).

Яскравими проявами клінічної симптоматики сальмонельозу є гарячка, блювання, рідкі випороження. У 89,0 % обстежених була блювота, значно частіше в разі асоційованих форм сальмонельозу (74,4 %) на відміну від моноінфекції (56,2 %),

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Клінічна характеристика моно- та асоційованих форм сальмонельозу

| Симптом                                                                                                                          | Форма сальмонельозу |       |                    |      | P     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|--------------------|------|-------|
|                                                                                                                                  | моноінфекція (n=32) |       | асоційована (n=86) |      |       |
|                                                                                                                                  | абс. число          | %     | абс. число         | %    |       |
| Початок хвороби: гострий<br>поступовий                                                                                           | 31                  | 96,9  | 73                 | 84,9 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 1                   | 3,1   | 13                 | 15,1 | <0,01 |
| Перебіг захворювання:<br>гострий циклічний<br>хвилеподібний<br>затяжний                                                          | 25                  | 78,1  | 63                 | 73,3 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 6                   | 18,8  | 23                 | 26,7 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 1                   | 3,1   | -                  | -    | -     |
| Температура тіла: нормальна<br>підвищена                                                                                         | 6                   | 18,8  | 10                 | 11,6 | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 26                  | 81,2  | 76                 | 88,4 | <0,01 |
| Токсико-ексикоз: відсутній<br>I ступеня<br>II ступеня<br>III ступеня                                                             | 3                   | 9,4   | 4                  | 4,7  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 14                  | 43,7  | 13                 | 15,1 | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 11                  | 34,4  | 28                 | 32,5 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 4                   | 12,5  | 41                 | 47,7 | <0,01 |
| Судоми: відсутні<br>є                                                                                                            | 30                  | 93,8  | 74                 | 86,0 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 2                   | 6,2   | 12                 | 14,0 | <0,01 |
| Блювання: відсутнє<br>одноразове<br>багаторазове                                                                                 | 6                   | 18,8  | 7                  | 8,1  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 8                   | 25    | 15                 | 17,5 | <0,05 |
|                                                                                                                                  | 18                  | 56,2  | 64                 | 74,4 | <0,01 |
| Велике тім'ячко: на рівні кісток<br>запале<br>вибухає<br>закрите                                                                 | 7                   | 21,9  | 8                  | 9,4  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 7                   | 21,9  | 46                 | 53,5 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 1                   | 3,2   | 1                  | 1,1  | >0,01 |
|                                                                                                                                  | 17                  | 53,1  | 31                 | 36,0 | <0,01 |
| Випорожнення (частота): нормальні<br>від 3 до 4 разів<br>від 5 до 10 разів<br>більше 10 разів                                    | 1                   | 3,1   | 2                  | 2,3  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 14                  | 43,9  | 19                 | 22,1 | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 12                  | 37,5  | 54                 | 62,8 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 4                   | 12,5  | 11                 | 12,8 | <0,01 |
| Випорожнення (патологічні домішки): слиз<br>слиз+зелень<br>вода+слиз<br>вода+зелень<br>вода+зелень+слиз<br>вода+зелень+слиз+кров | 1                   | 3,1   | 2                  | 2,3  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 3                   | 9,4   | 4                  | 4,7  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | -                   | -     | 1                  | 1,1  | -     |
|                                                                                                                                  | 1                   | 3,1   | 1                  | 1,1  | >0,05 |
|                                                                                                                                  | 17                  | 53,1  | 39                 | 45,4 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 10                  | 31,3  | 39                 | 45,4 | <0,01 |
| Печінка: нормальні розміри<br>збільшена до 1 см<br>від 1 до 3 см<br>більше 3 см                                                  | 13                  | 40,6  | 23                 | 26,7 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 9                   | 28,1  | 29                 | 33,7 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 6                   | 18,8  | 30                 | 34,9 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | 4                   | 12,5  | 4                  | 4,7  | >0,05 |
| Селезінка: нормальні розміри<br>збільшена до 1 см<br>від 1 до 2 см<br>від 2 до 3 см                                              | 32                  | 100,0 | 79                 | 91,9 | <0,01 |
|                                                                                                                                  | -                   | -     | 3                  | 3,5  | -     |
|                                                                                                                                  | -                   | -     | 3                  | 3,5  | -     |
|                                                                                                                                  | -                   | -     | 1                  | 1,1  | -     |

$P<0,01$ ). Діарея була провідним симптомом в обох порівнюваних групах, проте у дітей з асоційованими формами захворювання достовірно частіше у випорожненнях були патологічні домішки у вигляді зелені, слизу. Ознаки гемоколіту превалю-

вали у хворих з асоційованою формою сальмонельозу (45,4 %) на відміну від дітей з моноінфекцією (31,3 %) ( $P<0,01$ ).

Одним з характерних симптомів сальмонельозної інфекції є збільшення паренхіматозних

Тривалість клінічних симптомів при моно- та асоційованих формах сальмонельозу у дітей

| Тривалість, дні      | Форма сальмонельозу |      |                    |      | P     |
|----------------------|---------------------|------|--------------------|------|-------|
|                      | моноінфекція (n=32) |      | асоційована (n=86) |      |       |
|                      | абс.                | %    | абс.               | %    |       |
| Температурна реакція |                     |      |                    |      |       |
| норма                | 3                   | 9,4  | 10                 | 11,6 | <0,05 |
| до 5                 | 18                  | 56,2 | -                  | -    | -     |
| від 5 до 10          | 11                  | 34,4 | 33                 | 38,4 | <0,01 |
| більше 10            | -                   | -    | 43                 | 50,0 | -     |
| Діарея               |                     |      |                    |      |       |
| до 5                 | -                   | -    | -                  | -    | -     |
| від 5 до 10          | 12                  | 37,5 | 7                  | 8,1  | >0,05 |
| від 11 до 20         | 20                  | 62,5 | 41                 | 47,7 | <0,01 |
| більше 20            | -                   | -    | 38                 | 44,2 | -     |
| Ознаки токсикозу     |                     |      |                    |      |       |
| відсутні             | 3                   | 9,4  | 2                  | 2,3  | >0,05 |
| до 5                 | 11                  | 34,4 | 23                 | 26,7 | <0,01 |
| від 5 до 10          | 10                  | 31,2 | 33                 | 38,4 | <0,01 |
| більше 10            | 8                   | 25,0 | 28                 | 32,6 | <0,01 |
| Ознаки ексікозу      |                     |      |                    |      |       |
| відсутні             | 13                  | 40,6 | 14                 | 16,3 | >0,05 |
| до 5                 | 7                   | 21,9 | 24                 | 27,9 | <0,01 |
| від 5 до 10          | 7                   | 21,9 | 30                 | 34,9 | <0,01 |
| більше 10            | 5                   | 15,6 | 18                 | 20,9 | <0,01 |
| Тривалість хвороби   |                     |      |                    |      |       |
| до 10                | 6                   | 18,8 | 2                  | 2,3  | >0,05 |
| від 10 до 20         | 13                  | 40,6 | 37                 | 43,0 | <0,01 |
| від 21 до 30         | 8                   | 25,0 | 22                 | 25,6 | <0,01 |
| більше 30            | 5                   | 15,6 | 25                 | 29,1 | <0,01 |

органів. Серед загальної кількості обстежених у 82 дітей (69,5 %) мала місце гепатомегалія. Слід зазначити, що саме ця ознака була більше ніж у половини (73,3 %) дітей з асоційованою формою сальмонельозу, тоді як при моноінфекції гепатомегалія траплялась лише у 59,4 % обстежених. Спленомегалію реєстрували тільки у дітей з асоційованими формами сальмонельозу (8,1 %).

Проаналізовано тривалість клінічних симптомів при моно- та асоційованих формах сальмонельозу.

Слід зазначити, що в обстежуваних обох груп ознаки токсикозу та ексикозу тривали неоднаково довго. Так, у 33 хворих (38,4 %) з асоційованою формою сальмонельозу токсикоз спостерігався протягом 5-10 днів, у 28 (32,6 %) – більше 10 діб, тоді як у хворих з моноінфекцією симптоми токсикозу були рідшими і менш тривалими (табл. 2). Симптоми ексикозу спостерігались у 77,1 % хворих. Їх тривалість відносно симптомів токсикозу

була меншою. Простежувалась така закономірність – значніші та триваліші ознаки ексикозу супроводжували саме асоційовані форми сальмонельозу. У 30 хворих (34,9 %) з асоційованою формою недуги ексикоз мав місце протягом 5-10 днів, у 18 (20,9 %) – більше 10 діб на відміну від хворих з моноінфекцією, де ознаки ексикозу майже у половини дітей (40,6 %) взагалі були відсутні.

Проаналізувавши тривалість температурної реакції, слід зазначити, що у половини дітей (50,0 %) з асоційованими формами захворювання гарячка тривала більше 10 днів, у 33 дітей (38,4 %) – від 5 до 10 днів, тоді як у хворих з моноінфекцією вона була коротшою.

При асоційованих формах сальмонельозу у 38 обстежених (44,2 %) діарейний синдром спостерігався протягом 20 і більше днів на відміну від хворих з моноінфекцією (12 дітей, 37,5 %), в яких тривалість діареї не перевищувала 10 днів.

Потрібно відзначити, що значну кількість дітей госпіталізували після лікування в медичних закладах за місцем проживання. У таких дітей, як правило, спостерігали тяжкий та тривалий перебіг сальмонельозу. Серед цих дітей найбільша кількість хворих була з асоційованою формою недуги. Лише у 8 обстежених (6 – з моно- і 2 – з асоційованою інфекцією) процес одужання настав до 10-ї доби лікування. Так, у 37 хворих (43,0 %) на сальмонельоз на тлі виділення з кишечника умовно-патогенних мікроорганізмів одужання наставало до 20-ї доби, 22 дитини (25,6 %) були виписані зі стаціонару на 21-30-й день від початку захворювання. У 25 дітей з асоційованою формою (29,1 %) тривалість недуги сягала більше 30 днів, тоді як при моноінфекції у 13 дітей (40,6 %) вона перебігала протягом 10-20 днів, у 8 пацієнтів процес одужання затягувався від 21 до 30-ї доби і тільки у 5 хворих (15,6 %) тривалість хвороби була більше 30 днів.

### Висновки

1. Провідне місце серед гострих кишкових інфекцій належить сальмонельозу. Асоційовані форми захворювання бувають в 72,9 % випадків.
2. Сальмонельоз у вигляді асоційованих форм частіше виникає у дітей першого року життя з несприятливим преморбідним фоном і обтяженим акушерським анамнезом у матерів.
3. При сальмонельозній мікст-інфекції найчастіше в якості асоціантів виступають гриби роду *Candida*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Proteus spp.* Спостерігається прямопропорційна залежність між ступенем тяжкості недуги та кількістю збудників в асоціаціях.
4. Клінічний перебіг асоційованих форм сальмонельозної інфекції характеризується середнім і тяжким ступенем з переважанням токсико-ексикозу II та III ступеня, серйознішими порушеннями з боку травного каналу та хвилюподібним перебігом захворювання більше 30 днів.

### Література

1. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Перунова Н.Б. и др. Бактериально-грибковые ассоциации кишечника в условиях колонизации дрожжеподобными грибами рода *Candida* // Журн. микробиол. – 2002. – № 5. – С. 45-48.
2. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.И. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 477 с.

3. Краснов М.И. Клініко-мікробіологічні особливості сальмонельозної інфекції, асоційованої з умовно-патогенними ентеробактеріями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2002. – 20 с.

4. 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.

5. Козько В.Н., Краснов М.И. Клинико-этиологические аспекты ассоциированных бактериальных кишечных инфекций // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 58-63.

6. Мирисмаилов М.М., Рашидова Р.А., Валиев А.Г. Клиническое течение и способы лечения сальмонеллезной инфекции у детей // Журн. микробиол. – 2002. – № 6. – С. 69-72.

7. Незгода І.І. Сальмонельозна інфекція у дітей – клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування: Дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2002. – 395 с.

8. Шостакович-Корецька Л.Р., Кривуша О.Л., Дудаєва І.В. та ін. Нозокоміальний сальмонельоз: особливості клініки і перебігу // Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб: Матеріали науково-практ. конфер. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18-19 травня 2000 р., Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 149-150.

9. Краснов М.И., Деркач С.А., Нікітіна Н.О., Носатенко А.І. Клініко-мікробіологічні особливості сальмонельозної інфекції, асоційованої з умовно-патогенними ентеробактеріями // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 122-123.

10. Знаменский В.А., Дегтяр Н.В. Микробиологическая диагностика кишечного и кожного дисбактериозов: Учебное пособие. – Киев-Москва, 1989. – 26 с.

### FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATION OF ASSOCIATED FORMS OF SALMONELLA INFECTION IN CHILDREN

I.I. Nezhdoda, O.S. Onofriychuk

**SUMMARY.** 118 children with salmonellosis were examined. The associated forms of salmonellosis prevailed in 72,9 % patients. Among the examined group prevailed the children of the first year with unfavorable premorbidity background from mothers with complicated obstetrical anamnesis. The fungi of *K. pneumoniae*, *Candida*, *C. freundii* families were found in the associations more frequently. The clinical course of associated forms of salmonellosis infection was characterized by moderate and severe stage with prevailing of toxic-exicosis of II and III degrees, violations of digestive tract and prolonged undulating course of the disease for more than 30 days.

**А.В. Бобришева**

## **ФОРМУВАННЯ ПСЕВДОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ СЕРЕДНЬОТЯЖКИХ І ТЯЖКИХ ФОРМАХ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ КОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ЛІОТИРОНІНОМ**

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

*Проаналізовано дані, одержані при дослідженні рівня гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) у 65 дітей з гострими кишковими інфекціями (ГКІ) різної етіології. Виявлено, що в умовах розвитку кишкового токсикозу у дітей формується дисбаланс тиреоїдних гормонів, що призводить до розвитку псевдофункції ЩЗ, варіант якої визначався тяжкістю ГКІ. Замісна терапія ліотироніном при тяжких формах ГКІ нормалізувала показники рівня як  $T_3$ , так і  $T_4$ , а також супроводжувалася позитивним клінічним і лабораторним ефектами.*

Тиреоїдні гормони мають різнобічний вплив не тільки на клітини й органи організму, але й системні фізіологічні функції. Встановлено їх вплив на метаболізм білків, жирів і вуглеводів; ріст, розвиток і диференціювання клітин і тканин організму; функції центрального і периферичного відділів нервової системи, серцево-судинної, дихальної, травної та інших систем. Така різноманітна дія тиреоїдних гормонів на клітини різної тканинної приналежності та спеціалізації, перш за все, обумовлена їх здатністю впливати на хід фундаментальних внутрішньоклітинних процесів [1].

Відомо, що дисбаланс гормонів ЩЗ, перш за все, «синдром низького трийодтироніну», має місце при багатьох нетиреоїдних захворюваннях, включаючи гострі запальні патологічні стани [2]. Зміни рівня гормонів тиреоїдної лінії при нетиреоїдних захворюваннях можуть бути зумовлені порушеннями транспорту і периферичного метаболізму тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ), порушеннями секреції тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) або (у рідких випадках) дисфункцією самої ЩЗ. При цьому чим тяжче основне захворювання, тим значніші перелічені порушення [3-5].

Мета роботи – вивчити вміст ТТГ,  $T_3$  і  $T_4$  у сироватці крові дітей з гострими кишковими інфекціями, що перебігають з токсикозом, залежно від тяжкості недуги.

### **Матеріали і методи**

Для характеристики функціонального стану тиреоїдної системи у дітей, хворих на бактерійні гострі кишкові інфекції (ГКІ), вивчена динаміка показників ТТГ гіпофізу,  $T_3$ ,  $T_4$ .

Дослідження проведені у 65 хворих, з них дітей віком до 1 року було 14, від 1 року до 3 років – 24, від 3 до 7 років – 14, від 7 до 14 років – 13. Дівчаток – 27 (41,5 %), хлопчиків – 38 (58,5%). Сальмонельоз діагностовано у 20 дітей, шигельоз – у 12, ГКІ стафілококової етіології – у 9 і не встановленої етіології – у 24 хворих.

Обстежені хворі були розділені на 2 групи залежно від тяжкості захворювання. До першої групи увійшли 36 хворих на ГКІ, в яких захворювання перебігало із середнім ступенем тяжкості, другу групу склали 29 хворих з тяжкою формою ГКІ.

Дослідження проводили в динаміці недуги: у гострий період (1-3-й день) і період ранньої реконвалесценції (7-10-й день).

Контрольну групу склали 25 здорових дітей того ж віку.

ТТГ,  $T_4$ ,  $T_3$  у сироватці крові визначали з використанням тест-системи для кількісного імуноферментного аналізу фірми «ДіАплюс» (Москва). Ця тест-система дозволяє визначати сумарну концентрацію білково-зв'язаної і незв'язаної форм  $T_4$  і  $T_3$ . Інтенсивність забарвлення, що розвинулось у ході ферментної реакції, вимірювали на напівавтоматичному фотометрі «CORMAY MULTI» при довжині хвилі 450 нм.

Статистичну обробку даних експериментів виконували за допомогою програми Microsoft Excel 97 із пакету Microsoft Office 97.

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

Встановлено (табл. 1), що у хворих із середнім ступенем тяжкості ГКІ під час госпіталізації рівень ТТГ гіпофізу становив у середньому ( $2,72 \pm 0,08$ ) МО/л, що статистично не відрізнялося від показників здорових дітей. При повторному обстеженні на 7-10-й день хвороби вміст ТТГ гіпофізу в сиро-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники рівня ТТГ гіпофізу і тиреоїдних гормонів у сироватці крові дітей, хворих на ГКІ

| Ступінь тяжкості    | Період дослідження              | Статистичний показник      | ТТГ (МО/л)                | T <sub>3</sub> (нмоль/л)    | T <sub>4</sub> (нмоль/л)     |
|---------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| середній            | гострий (n=36)                  | M±m<br>P                   | 2,72±0,08<br><0,5         | 1,91±0,07<br><0,001         | 108,59±5,87<br>>0,2          |
|                     | ранньої реконвалесценції (n=33) | M±m<br>P<br>P <sub>1</sub> | 2,51±0,11<br>>0,5<br>>0,2 | 2,11±0,09<br>>0,1<br>>0,1   | 122,71±16,13<br>>0,5<br>>0,1 |
| тяжкий              | гострий (n=29)                  | M±m<br>P                   | 2,43±0,09<br>>0,2         | 1,81±0,08<br><0,001         | 101,10±5,52<br><0,02         |
|                     | ранньої реконвалесценції (n=24) | M±m<br>P<br>P <sub>1</sub> | 2,60±0,10<br>>0,5<br>>0,2 | 1,90±0,08<br><0,001<br>>0,5 | 119,74±5,71<br>>0,5<br><0,02 |
| Здорові діти (n=25) |                                 | M±m                        | 2,68±0,09                 | 2,36±0,06                   | 121,40±5,72                  |

Примітки: P – показник достовірності порівняно з групою здорових дітей; P<sub>1</sub> – із значенням в гострому періоді захворювання.

ватці крові склав (2,51±0,11) МО/л, тобто статистично не відрізнявся від показників рівня ТТГ гіпофізу як у здорових дітей, так і хворих на ГКІ під час госпіталізації.

У гострому періоді рівень T<sub>3</sub> у хворих на ГКІ середньої тяжкості знижувався на 19 % порівняно з контрольними показниками (1,91±0,07 нмоль/л), а рівень T<sub>4</sub> був нижчим за його вміст у здорових дітей на 21 % (108,59±5,87 нмоль/л). Крім того, не виявлено зміни показників ТТГ, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ні залежно від віку хворих, ані від етіологічного чинника ГКІ. До 7-10-го дня захворювання вміст обох тиреоїдних гормонів у сироватці крові підвищувався, складаючи (2,11±0,09) для T<sub>3</sub> і (122,71±6,13) нмоль/л для T<sub>4</sub>, що достовірно не відрізнявся від показників у здорових дітей.

У хворих на ГКІ тяжкого ступеня в гострому періоді рівень ТТГ гіпофізу сироватки крові становив (2,43±0,09) МО/л, що на 9 % нижче порівняно з нормальними показниками і достовірно не відрізнявся від них (P>0,2). Вміст T<sub>3</sub> у сироватці крові знижувався до (1,81±0,08) нмоль/л, або на 21,4 % порівняно зі здоровими дітьми (P<0,01), а вміст загального T<sub>4</sub> зменшувався до (101,10±5,52) нмоль/л, що було нижче за контрольні показники на 16,8 % (P<0,02).

До часу виписки зі стаціонару рівень ТТГ гіпофізу у хворих з тяжким ступенем становив (2,60±0,10) МО/л, тобто був таким же, як і у здорових дітей. Рівень T<sub>3</sub> і T<sub>4</sub> підвищувався відповідно до (1,90±0,08) нмоль/л і (119,74±5,71) нмоль/л, що було нижче за показники у здорових дітей відповідно на 11 % (P<0,001) і 1,4 % (P>0,5).

Таким чином у дітей, хворих на ГКІ, у гострому періоді захворювання встановлено наявність псевдофункції щитоподібної залози, варіант якої визначався тяжкістю ГКІ: при середньому ступені розвивалася псевдофункція ЩЗ з низьким T<sub>3</sub>, або «синдром низького трийодтироніну», а при тяжкому – поєднана псевдодисфункція ЩЗ із синдромом як низького трийодтироніну, так і низького тироксину. Крім того, особливістю тяжкого перебігу ГКІ був розвиток стійкого дефіциту ендогенного трийодтироніну, що було патофізіологічним обґрунтуванням доцільності замісної терапії гормонами щитоподібної залози. З цією метою застосовували ліотиронін (синтетичний T<sub>3</sub> – трийодтироніну гідрохлорид) по 12,5 мкг 2 рази на день, курсом 7-10 днів. Вказане дозування препарату становить половину добової дози, що використовується при замісній гормональній терапії у хворих зі зниженим рівнем T<sub>3</sub> і діагностованим гіпотиреозом. При цьому нами враховувалося те, що основною метою лікування є не досягнення повної замісної дози препарату, а корекція дисбалансу функціональної інтеграції системи клітинного імунітету і системи гемокоагуляції/фібринолізу у період наростання тяжкості ГКІ. Крім того, всім хворим здійснювали єдину комплексну терапію з включенням 1-2 антибіотиків цілеспрямованої дії, дезінтоксикаційних, симптоматичних та інших засобів.

Ліотиронін застосовували в комплексній терапії 20 хворих з тяжким ступенем ГКІ, контролем служила група хворих, яка не отримувала замісної гормональної терапії, зіставна за віком, харак-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тером клінічних проявів недуги, термінами госпіталізації і початком лікування.

Аналіз одержаних даних свідчив про те, що у хворих з діагностованим синдромом низького трийодтироніну, які не отримували в рамках комплексної терапії ГКІ ліотиронін, до періоду ранньої реконвалесценції не виявлено суттєвої динаміки ТТГ,  $T_3$ . У той же час на 18,5 % зростав рівень  $T_4$  ( $P_1 < 0,02$ ), що вказувало на поєднану псевдодисфункцію ЩЗ, що зберігається, із синдромом як низького трийодтироніну, так і низького тироксину. У хворих, які отримували курс замісної терапії ліотиронином, у період ранньої реконвалесценції виявлено статистично значуще зростання показників  $T_3$ , фактично до їх фізіологічного рівня коливань ( $2,10 \pm 0,09$  нмоль/л,  $P < 0,01$ ). Вище перелічені лабораторні зрушення супроводжувалися також позитивною клінічною динамікою.

### Висновки

1. Встановлено, що у дітей з ГКІ різної етіології, перебіг яких ускладнився розвитком токсикозу, формується дисбаланс тиреоїдних гормонів, що не супроводжується клінічними симптомами дисфункції щитоподібної залози.

2. Варіант дисбалансу гормонів щитоподібної залози визначається ступенем тяжкості недуги: при середньому ступеню – «синдромом низького трийодтироніну», при тяжкому – знижується вміст у сироватці крові як  $T_3$ , так і  $T_4$ .

3. Включення в комплексну терапію тяжких форм ГКІ ліотироніну приводило до нормалізації показників рівня як  $T_3$ , так і  $T_4$ , а також мало позитивний клінічний ефект.

## Література

1. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И. Кубарко и Yamashita. – Минск; Нагасаки, 1998. – 368 с.
2. Белецкая О.М. Патогенез и перспективы лечения синдрома низкого трийодтиронина при нетиреоидных заболеваниях (научный обзор) // Труды Харьков. ин-та усовершенств. врачей. – Харьков, 1992. – 84 с.
3. Schimmel M., Utiger R.D. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones // Ann. Intern. Med. – 1997. – V. 87. – P. 760.
4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
5. Girvent M et al. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation // Surgery. – 1998. – V. 123, N 5. – P. 560-567.

### **FkRMING kF PSEUKkFUNCTIkN kF THYRkIK GLANK AT MkKERATE- SEVERE ANK SEVERE FkRMS kF ACUTE INTESTINAL INFECTIkNS IN CHILKREN ANK SUBSTANTIATIkN kF REPLACING THERAPY BY LYkTHIRkNIN**

A.V. Bobrysheva

*SUMMARY. The data obtained at the research of the level of thyroid gland hormones in 65 children with acute intestinal infections (All) of different etiology have been analysed. It was revealed, that in condition of intestinal toxicosis development in children dysbalance of thyroid hormones is formed, that resulted in development of pseudofunction of thyroid gland. Its variant was defined by severity of All. The replacing therapy by lyothironin at severe forms of All normalized the levels of both  $T_3$  and  $T_4$  and was accompanied by positive clinical and laboratory effect.*

© Столяров К.Є., 2005  
УДК 616.34-008.314.4:616.36]-053.4-085.225

К.Є. Столяров

## ВПЛИВ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА СТАН ПОРТАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БАКТЕРІЙНИЙ ГАСТРОЕНТЕРОКОЛІТИ

Харківський державний медичний університет

*У 186 дітей раннього віку, хворих на бактерійні гастроентероколіти (ГЕК), в динаміці проведено ультразвукове дослідження портального кровотоку та вивчено вплив на нього пентоксифіліну. Виявлено, що призначення хворим пентоксифіліну покращує кровообіг по печінковій артерії, усуває артеріоспазм, сприяє зниженню кількості випадків затяжного перебігу недуги.*

Одним з головних напрямків патогенетичної терапії ГЕК є заходи щодо покращання мікроциркуляції та загального кровотоку, розлади яких розглядаються як невід'ємна частина будь-якого запального процесу [1]. Порушення циркуляторного русла як універсальна реакція організму на дію ендотоксину грамнегативних збудників бактерійних ГЕК віддзеркалюються на портальному кровообігу, що призводить до ураження печінки, її морфогістологічної структури. Тривале збереження розладів мікроциркуляції, порушення судинного тону та запалення в органах травного каналу (кишечнику, печінці), які мають загальну систему кровообігу і належать до єдиної спланхнічної зони з єдиним підпорядкуванням нервовим і гуморальним факторам, може впливати на яскравість й тривалість патологічного процесу [1, 2]. Тому якнайшвидше поновлення адекватного загального та місцевого кровообігу – надзвичайно важливе завдання.

Нашу увагу привернув один з відомих вазоактивних препаратів – пентоксифілін. Цьому препарату – похідному ксантину – притаманна комплексна дія, яка полягає у спазмолітичному впливі на гладкі м'язи судинної стінки, зниженні в'язкості крові, покращанні еластичності мембран еритроцитів, що сприяє поліпшенню реології крові [3, 4]. Ці ефекти здійснюються через механізм блокування пуринових рецепторів. Під його впливом збільшується синтез простагліну і зменшується

утворення тромбосану  $A_2$  в ендотелії [5], що призводить до покращання оксигенації тканин і поліпшення утилізації кисню [5]. Протягом останнього десятиріччя стало відомо про наявність у пентоксифіліну антиінфламаторного ефекту, який полягає в обмеженні рівнів прозапальних цитокінів [6]. Через цей механізм здійснюється блокада адгезивних властивостей лейкоцитів і тромбоцитів й зменшення їх ушкоджуючої дії на судинний ендотелій [4, 5]. Завдяки цим властивостям пентоксифілін інтенсивно вивчається як у терапевтичній, так і в педіатричній практиці [3-5].

Мета роботи – вивчити вплив пентоксифіліну на портальну гемодинаміку у дітей, хворих на бактерійні ГЕК, залежно від перебігу патологічного процесу.

### Матеріали і методи

Дослідження проведені у 2004-2005 рр. на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Залежно від призначення у комплексній терапії вазоактивного препарату пентоксифілін, хворі були розподілені на дві групи. 49 (26,3 %) пацієнтам (1-а група) стартово був призначений пентоксифілін у добовій дозі 2 мг/кг шляхом внутрішньовенного крапельного введення на ізотонічному розчині натрію хлориду двічі на добу. Іншим 137 (73,7 %) особам (2-а група) проводилась комплексна терапія без використання пентоксифіліну.

Портальну гемодинаміку визначали за допомогою імпульсно-хвильового доплеру з вимірюванням максимальної ( $V_{max}$ ), мінімальної ( $V_{min}$ ), середньої ( $V_{mean}$ ) швидкості кровотоку, об'ємного кровотоку відносно до маси тіла ( $Q/m$ ), пульсаційного індексу (PI) – індексу Пурселло, індексу резистентності (IR) – індексу Гослінга у воротній вені (BV), загальнопечінковій артерії (ЗПА). Всі ці дослідження та їх обробка проводились в автоматичному режимі ультразвуковим сканером «Сономед 400» (Росія) датчиками 3,5 та 5,0 мГц за загальноприйнятими методиками [7, 8] на першу та третю добу лікування.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групу контролю склали 64 практично здорові дитини середнім віком ( $15,3 \pm 4,2$ ) міс., у яких також було проведено доплерівське ультразвукове обстеження стану портальної гемодинаміки.

### Результати досліджень та їх обговорення

За статтю, віком і термінами госпіталізації до стаціонару суттєвих відмінностей між хворими обох груп не було. За етіологічною структурою вірогідних відмінностей між групами також не було (табл. 1).

У хворих 1-ї групи до початку лікування відмічено збільшення показника мінімальної швидкості кровотоку по ворітній вені, який становив ( $12,7 \pm 1,5$ ) см/с ( $P < 0,05$ ). Показник Q/m був удвічі більшим, ніж у групі контролю – ( $22,4 \pm 2,5$ ) мл/хв/кг ( $P < 0,001$ ), а PI та IR достовірно нижчими, ніж у групі контролю, відповідно ( $0,28 \pm 0,01$ ) та ( $0,25 \pm 0,01$ ) ум. од. ( $P < 0,001$ ). Цю групу можна охарактеризувати як групу з помірним збільшенням венозного кровотоку та значною веноділятацією і вазоплегією у ворітній вені. Печінкова гемодинаміка у хворих 2-ї групи характеризувалась помітно більшим і статистично вірогідним зростанням (щодо групи контролю) показників Vmax до ( $22,4 \pm 0,9$ ), Vmin до ( $14,2 \pm 0,7$ ) та Vmean до ( $18,3 \pm 0,8$ ) см/с ( $P < 0,001$ ). Показник Q/m також був вірогідно більшим – ( $26,2 \pm 1,6$ ) мл/хв/кг ( $P < 0,001$ ). Показники PI та IR суттєво не відрізнялись від норми ( $P > 0,05$ ) (табл. 2).

При порівнянні показників хворих обох груп з'ясувалось, що вони відрізнялись за діаметром ворітної вени, який був вірогідно вищим у 1-й групі – ( $5,5 \pm 0,1$ ) мм, та показниками пульсаційного індексу й індексу резистентності, які були вірогідно нижчими, ніж у 2-й групі, відповідно ( $0,28 \pm 0,01$ ) та ( $0,25 \pm 0,01$ ) ум. од. ( $P < 0,001$ ). Також вірогідно нижчою у 1-й групі була максимальна швидкість кровотоку – ( $17,0 \pm 2,0$ ) проти ( $22,4 \pm 0,9$ ) см/с ( $P < 0,05$ ). Таким чином, у хворих, які отримували пентоксифілін, спостерігалось істотно значніше падіння венозного тону.

Встановлено, що у хворих 1-ї групи в динаміці хвороби на третю добу лікування відбувалось вірогідне зменшення діаметру ворітної вени до ( $4,3 \pm 0,1$ ) мм ( $P < 0,05$ ), зростання максимальної швидкості кровотоку до ( $24,9 \pm 0,4$ ) см/с, середньої швидкості кровотоку до ( $19,0 \pm 0,3$ ) см/с ( $P < 0,05$ – $0,001$ ). При цьому спостерігалось дворазове збільшення пульсаційного індексу до ( $0,62 \pm 0,01$ ) та індексу резистентності до ( $0,47 \pm 0,01$ ) ум. од. ( $P < 0,001$ ). Об'ємний кровоток відносно до маси тіла вірогідних змін не зазнав ( $P > 0,05$ ). При цьому всі показники швидкості кровотоку та індексів, що відбивають стан судинного тону та опір кровотоку у ворітній вені, в 1-й групі були вірогідно вищими за норму ( $P < 0,001$ ) (табл. 2).

У хворих 2-ї групи на третю добу лікування відмічено суттєве зниження всіх показників швид-

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологічними формами

| Етіологія    | 1-а група (n=49)       | 2-а група (n=137)      | Всього (n=186) | P       |
|--------------|------------------------|------------------------|----------------|---------|
| Сальмонельоз | 5 ( $10,2 \pm 5,3$ %)  | 42 ( $30,7 \pm 4,0$ %) | 47 (25,3 %)    | $>0,05$ |
| Шигельоз     | 32 ( $65,3 \pm 7,1$ %) | 56 ( $40,9 \pm 4,2$ %) | 88 (47,3 %)    | $>0,05$ |
| Ешерихіоз    | 12 ( $24,5 \pm 5,6$ %) | 39 ( $28,4 \pm 3,9$ %) | 51 (27,4 %)    | $>0,05$ |

Таблиця 2

Стан кровотоку по ворітній вені у хворих на бактерійні ГЕК у динаміці лікування ( $M \pm m$ )

| Показник       | Група контролю  | Перша доба             |                     | Третя доба                    |                             |
|----------------|-----------------|------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                |                 | 1-а група (n=49)       | 2-а група (n=137)   | 1-а група (n=49)              | 2-а група (n=137)           |
| D (мм)         | $4,9 \pm 0,4$   | $5,5 \pm 0,1^*$        | $5,1 \pm 0,1$       | $4,3 \pm 0,1\epsilon$         | $4,9 \pm 0,1$               |
| Vmax (см/с)    | $15,6 \pm 0,1$  | $17,0 \pm 2,0^*$       | $22,4 \pm 0,9^{**}$ | $24,9 \pm 0,4^*, **\epsilon$  | $16,2 \pm 0,6\epsilon$      |
| Vmin (см/с)    | $9,6 \pm 0,1$   | $12,7 \pm 1,5^{**}$    | $14,2 \pm 0,7^{**}$ | $13,1 \pm 0,2^*, **$          | $9,6 \pm 0,3\epsilon$       |
| Vmean (см/с)   | $12,6 \pm 0,2$  | $14,9 \pm 1,7$         | $18,3 \pm 0,8^{**}$ | $19,0 \pm 0,3^*, **\epsilon$  | $12,9 \pm 0,4\epsilon$      |
| Q/m (мл/хв/кг) | $11,3 \pm 0,1$  | $22,4 \pm 2,5^{**}$    | $26,2 \pm 1,6^{**}$ | $20,5 \pm 0,5^*, **$          | $14,5 \pm 0,5^{**}\epsilon$ |
| PI (ум. од.)   | $0,48 \pm 0,02$ | $0,28 \pm 0,01^{**,*}$ | $0,45 \pm 0,01$     | $0,62 \pm 0,01^*, **\epsilon$ | $0,47 \pm 0,01$             |
| IR (ум. од.)   | $0,38 \pm 0,02$ | $0,25 \pm 0,01^*, **$  | $0,36 \pm 0,01$     | $0,47 \pm 0,01^*, **\epsilon$ | $0,37 \pm 0,01$             |

Примітки (тут і далі): відмінність показників ( $P < 0,05$ – $0,001$ ) \* – між групами; \*\* – від норми,  $\epsilon$  – у групі в динаміці.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кості кровотоку ( $P < 0,001$ ) та зникнення їх відхилень від норми ( $P > 0,05$ ), але показник об'ємного кровотоку щодо маси тіла залишався вірогідно вищим за групу контролю і становив  $(14,5 \pm 0,5)$  мл/хв/кг ( $P < 0,001$ ). Показники пульсаційного індексу та індексу резистентності не зазнали значних змін і не відрізнялись від норми ( $P > 0,05$ ). Спостерігалось зниження всіх показників печінкового кровотоку (крім діаметру ворітної вени) порівняно з показниками дітей 1-ї групи ( $P < 0,001$ ).

Таким чином, у хворих 2-ї групи на третю добу лікування спостерігалась «псевдонормалізація» показників кровотоку по ворітній вені. У той же час у хворих 1-ї групи констатували значне пришвидшення кровотоку по ворітній вені на тлі збільшення її тону та пропульсивної активності.

Результати спостереження за динамікою кровотоку по печінковій артерії були наступні. Показники швидкості кровотоку в 1-й групі до початку лікування, порівняно з нормою, були вірогідно знижені:  $V_{\max}$  до  $(44,7 \pm 1,6)$ ,  $V_{\min}$  до  $(10,9 \pm 0,6)$ ,  $V_{\text{mean}}$  до  $(27,8 \pm 1,1)$  см/с ( $P < 0,001$ ). Об'ємний кровоток відносно маси тіла мав тенденцію до зменшення –  $(6,8 \pm 0,3)$  мл/хв/кг, але від норми не відрізнявся ( $P > 0,05$ ). IR був вірогідно вищим за норму –  $0,77 \pm 0,01$  ( $P < 0,01$ ), а PI від неї не відрізнявся ( $P > 0,05$ ) (табл. 3). Тобто мало місце певне сповільнення артеріального кровотоку з підвищенням артеріального тону і периферичного опору. До початку лікування кровоток у 1-й групі характеризувався вірогідно нижчими значеннями показників  $V_{\max}$ ,  $V_{\min}$ ,  $V_{\text{mean}}$  та  $Q/m$  щодо показників 2-ї групи. У 2-й групі показники швидкості кровотоку до початку лікування порівняно з нормою були вірогідно знижені:  $V_{\max}$  до  $(51,3 \pm 1,3)$ ,  $V_{\min}$  до  $(12,9 \pm 0,5)$ ,  $V_{\text{mean}}$  до  $(32,1 \pm 0,9)$  см/с ( $P < 0,05-0,01$ ), але об'ємний кровоток відносно маси тіла був вище норми –  $(7,6 \pm 0,2)$  мл/хв/кг ( $P < 0,05$ ). IR був вірогід-

но вищим за норму –  $0,76 \pm 0,01$  ( $P < 0,05$ ), а PI від неї не відрізнявся.

Після лікування у 1-й групі відбулись суттєві зрушення показників портального кровотоку. Показники швидкості кровотоку відносно норми вірогідно зросли, до першої доби та стосовно показників 2-ї групи, відповідно –  $V_{\max}$  до  $(67,7 \pm 1,2)$ ,  $V_{\min}$  до  $(18,6 \pm 0,3)$  та  $V_{\text{mean}}$  до  $(43,2 \pm 0,7)$  см/с ( $P < 0,001$ ). Ті ж зміни відбулись і з показником  $Q/m$ , якій суттєво збільшився відносно першої доби, контрольної групи та 2-ї групи і становив  $(9,6 \pm 0,2)$  мл/хв/кг ( $P < 0,001$ ). Пульсаційний індекс знизився відносно норми та першої доби, але не відрізнявся вірогідно від 2-ї групи і становив  $(1,14 \pm 0,01)$  ум. од. (табл. 3). Індекс резистентності знизився до  $(0,72 \pm 0,01)$  ум. од., що було вірогідно нижче, ніж у першу добу ( $P < 0,001$ ), але не відрізнялось від норми та показника індексу резистентності в 2-й групі. Динаміка змін гемодинамічних показників в обох групах була односпрямованою з тенденцією до зниження, але у хворих 2-ї групи вона була значнішою.

Таким чином, призначення пентоксифіліну у хворих на ГЕК дітей приводить до суттєвішого покращання кровотоку по печінковій артерії та усуває у них артеріоспазм.

Підтвердженням позитивного впливу внутрішньовенної інфузії пентоксифіліну на перебіг бактерійних ГЕК у дітей раннього віку є частота розвитку затяжного патологічного процесу в обох групах спостереження. Так, у 1-й групі на фоні лікування пентоксифіліном затяжний перебіг недуги відзначено у 10 (20,4 %) хворих. Натомість у 2-й групі кількість пацієнтів із затяжним перебігом ГЕК склала 51 (37,2 %). Ця різниця була вірогідною ( $P < 0,05$ ), що переконливо свідчить про здатність пентоксифіліну запобігати затяжному перебігу бактерійних ГЕК у дітей раннього віку.

Таблиця 3

Стан кровотоку по загальній печінковій артерії у динаміці лікування ( $M \pm m$ )

| Показник                 | Група контролю  | Перша доба            |                      | Третя доба                    |                              |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|
|                          |                 | 1-а група (n=49)      | 2-а група (n=137)    | 1-а група (n=49)              | 2-а група (n=137)            |
| D (мм)                   | $2,1 \pm 0,2$   | $1,8 \pm 0,1$         | $1,8 \pm 0,1$        | $1,8 \pm 0,1$                 | $1,8 \pm 0,1$                |
| $V_{\max}$ (см/с)        | $54,6 \pm 0,3$  | $44,7 \pm 1,6^{*,**}$ | $51,3 \pm 1,3^{**}$  | $67,7 \pm 1,2^{*,**\epsilon}$ | $58,9 \pm 0,7^{**\epsilon}$  |
| $V_{\min}$ (см/с)        | $14,8 \pm 0,4$  | $10,9 \pm 0,6^{*,**}$ | $12,9 \pm 0,5^{**}$  | $18,6 \pm 0,3^{*,**\epsilon}$ | $16,0 \pm 0,2^{**\epsilon}$  |
| $V_{\text{mean}}$ (см/с) | $34,7 \pm 0,3$  | $27,8 \pm 1,1^{*,**}$ | $32,1 \pm 0,9^{**}$  | $43,2 \pm 0,7^{*,**\epsilon}$ | $37,4 \pm 0,4^{**\epsilon}$  |
| $Q/m$ (мл/хв/кг)         | $7,2 \pm 0,1$   | $6,8 \pm 0,3^*$       | $7,6 \pm 0,2^{**}$   | $9,6 \pm 0,2^{*,**\epsilon}$  | $8,1 \pm 0,1^{**\epsilon}$   |
| PI (y.o.)                | $1,20 \pm 0,02$ | $1,24 \pm 0,02$       | $1,24 \pm 0,01$      | $1,14 \pm 0,01^{**\epsilon}$  | $1,15 \pm 0,01^{**\epsilon}$ |
| IR (y.o.)                | $0,73 \pm 0,01$ | $0,77 \pm 0,01^{**}$  | $0,76 \pm 0,01^{**}$ | $0,72 \pm 0,01\epsilon$       | $0,73 \pm 0,01\epsilon$      |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Висновки

1. У дітей раннього віку при гострих бактерійних ГЕК спостерігаються порушення портальної гемодинаміки.
2. Вживання пентоксифіліну в комплексній терапії хворих на кишкову інфекцію приводить до покращання показників портального кровообігу, зокрема по портальній артерії, усуває артеріоспазм.
3. Застосування пентоксифіліну сприяє зменшенню частоти випадків формування затяжного перебігу бактерійних кишкових інфекцій у дітей.

### Література

1. Тимофеева Г.А., Цинзерлинг А.В. Острые кишечные инфекции у детей. – Л.: Медицина, 1983. – 304 с.
2. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.
3. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 824 с.
4. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – СПб: Сотис, 1993. – 374 с.
5. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – СПб: Фолиант, 1998. – 496 с.

6. Staudinger T., Presterl E., Graninger W. et al. Influence of pentoxifylline on cytokine levels and inflammatory parameters in septic shock // Intensive Care Med. – 1996. – V. 22, N 9. – P. 888-893.

7. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. – М.: Издательский дом Видар-М, 2000. – 152 с.

8. Пыков М.И., Ватолин К.В. Детская ультразвуковая диагностика. – М.: Видар, 2001. – 680 с.

### INFLUENCE OF PENTOXIFYLLINE ON CIRCULATORY OF PORTAL HEMODYNAMICS AT EARLY AGE CHILDREN WITH BACTERIAL GASTROENTEROLITES

K.Ye. Stolyarov

*SUMMARY. At 186 children of early age with bacterial gastroenterocolitis the ultrasonic research of portal bloodstream was carried out and the influence of pentoxifylline on it was investigated. It was revealed, that the assignment of pentoxifylline to the patients improves the bloodstream in hepatic artery, eliminates arteriospasm, promotes the lowering of amount of uncomplicated course of disease.*

© Кованова Е.М., Климнюк С.І., Колосок Л.П., 2005  
УДК 616.34-008.87-02:543.3

**Е.М. Кованова, С.І. Климнюк, Л.П. Колосок**

## АНТИМІКРОБНА ДІЯ БЕЗАЛКОГОЛЬНИХ ПЛЯШКОВИХ ВОД І НАПОЇВ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У результаті вивчення бактеріостатичної та бактерицидної активності безалкогольних пляшкових вод і напоїв, що виготовляються в Україні, встановлено, що всі досліджені води та напої мали антимікробну дію щодо *E. coli*. Особливості всмоктування води слизовою оболонкою кишечника уможливають подібний вплив на кишкову паличку і в організмі людини. Пропонується ввести додатковий мікробіологічний тест на антимікробну дію безалкогольних вод і напоїв та їх інгредієнтів як обов'язковий для ліцензування та санітарного контролю.

Пляшкові безалкогольні води і напої широко використовуються в Україні та за кордоном як альтернатива водогінній воді для тамування спраги у великих об'ємах, особливо у літню пору року. Санітарні вимоги до мікробної безпеки безалкогольних напоїв такі ж, як і до питної води взагалі, а як санітарно-показовий мікроб використовується кишкова паличка, яка вперше була запропонована на цю роль Мейером ще у 1888 р. [1]. Проте за ці понад сто років змінилася не лише екологія планети, значних змін зазнала сама кишкова паличка. У сучасних умовах вона вже не може роз-

глядатися лише як умовно-патогенний мікроб, так як серед ешерихій виявлено патогенні серовари, що є не просто патогенними, а спричиняють епідемічні спалахи захворювань з летальними вислідами, у тому числі нове захворювання – гемолітико-уремічний синдром [2]. Запропоновані нами нові методи визначення індексу бактерій групи кишкової палички (БГКП) [3, 4] вимагають обов'язкового виявлення патогенних сероварів, що суттєво змінює оцінку цього показника при визначенні мікробіологічної якості води і робить цей показник більш інформативним [5, 6].

Для готування безалкогольних напоїв воду можуть обробляти за допомогою срібних електродів, електричного струму, готується «жива вода», «структурована вода», «аноліт», «срібна вода» та ін. Вода, що забирається після ліцензування зі свердловини, перед готуванням «Молочанської» (м. Донецьк), «Василина» (м. Черкаси), «Еталон», «Цілюща», «Ордана» (м. Київ) проходить багато-стадійне очищення. До складу «Живчика», наприклад, входить «підготовлена артезіанська вода». До безалкогольних вод і напоїв додаються консерванти, барвники, ароматизатори, імуностимулятори, вітаміни, різні смакові добавки. Виготовлені пляшкові води і напої можуть відповідати санітарним нормам, регламентованим ДСанПіНом і ВООЗ [7, 8], але мати антимікробний вплив на нормальну мікрофлору кишечника.

У США будь-який неліцензований продукт, харчовий інгредієнт, у тому числі й генно-інженерного походження, до ліцензування має пройти лише перевірку на токсичність, чистоту й алергенність і не контролюється можливість їх антимікробного впливу [9].

Дисбактеріоз кишечника, головним чинником якого вважається антибіотикотерапія [10], може бути пов'язаний з іншими впливами, що пригнічують нормальну мікрофлору. Сучасними санітарними нормами не регламентується можливість антимікробної дії пляшкових вод на нормальну мікрофлору кишечника.

Метою дослідження було вивчення антимікробного (бактеріостатичного та бактерицидного) впливу столових фруктових і мінеральних безалкогольних напоїв на культуру кишкової палички.

### Матеріали і методи

Досліджено 9 столових фруктових і мінеральних вод та напоїв, що випускаються в різних містах України: «Добра вода», «Вишнівецька», «Збручанська», «Моршинська», «Живчик», «Тронка-персик», «Тронка-вишня», «Вінні», «Фрукт-тайм».

Тест-культурою був свіжовиділений із фекалій здорової людини штам *E. coli*; мікроби були типовими за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями.

Для дослідження бактеріостатичної дії напоїв готували двократні їх розведення у глюкозо-пептонному середовищі Ейкмана (розведеному) і після додавання 0,2 мл суспензії *E. coli* у робочому розведенні (з розрахунку 1 000 бактерій в 1 мл) пробірки інкубували у термостаті при 37 °С протягом 18-24 год. Мінімальний бактеріостатичний титр (МБсТ) визначали за останньою пробіркою з прозорим середовищем. Контрольна пробірка містила 2 мл середовища Ейкмана і 0,2 мл культури. Ріст бактерій визначали за помутнінням середовища.

Для визначення бактерицидної дії напоїв з кожної пробірки робили висів на сектори чашки із середовищем Ендо. Відсутність росту з дослідних пробірок при інтенсивному рості з контрольної свідчили про бактерицидну активність води або напою (цільних або у відповідних розведеннях). За мінімальний бактерицидний титр (МБцТ) приймали те найбільше розведення, посів з якого не давав росту на середовищі Ендо.

Як контроль досліджували протимікробну дію води, яку забирали з водогону за стандартною методикою.

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень бактеріостатичної дії пляшкових столових, фруктових і мінеральних вод і напоїв, а також водогінної води наведено у таблиці 1.

Усі досліджені пляшкові води і напої мали бактеріостатичну дію на кишкову паличку при її відсутності у водогінній воді. МБсТ для «Збручанської» води був 1:4, для «Тронка-персик», «Вінні», «Фрукт-тайм», «Добра вода» – 1:2, інші проявляли антимікробну дію лише у нерозведеному стані.

Результати дослідження бактерицидної активності напоїв наведено в таблиці 2. Не мав бактерицидних властивостей лише напій «Вінні», у той час як його бактеріостатична дія проявлялася у розведенні 1:2. Усі інші води і напої мали протимікробну активність в нерозведених концентраціях, а для «Тронки-персик» і «Фрукт-Тайм» бактеріостатична і бактерицидна активність збігалися.

Отже, всі досліджені води і напої мали антимікробну дію, яка проявлялася або лише бактеріостатичним впливом, або і бактеріостатичним, і бактерицидним.

Для вивчення можливої антимікробної дії інгредієнтів «Живчика» за тою ж методикою досліджено вплив на штам *E. coli* ехінацеї, яка, як вважають, має імуностимулювальні властивості. Введення імуномодулювальних речовин до складу столового напою, що широко рекомендується для вживання дітям за принципом «чим більше, тим краще», є, на нашу думку, взагалі проблематичним.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Бактеріостатична дія пляшкових безалкогольних вод і напоїв

| Назва води, напою | Розведення         |     |     |     | Контроль |
|-------------------|--------------------|-----|-----|-----|----------|
|                   | цільні вода, напій | 1:2 | 1:4 | 1:8 |          |
| Вишнівецька       | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Збручанська       | -                  | -   | -   | +   | +        |
| Живчик            | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Тронка-персик     | -                  | -   | +   | +   | +        |
| Тронка-вишня      | -                  | +   | +   | ±   | +        |
| Вінні             | -                  | -   | +   | +   | +        |
| Фрукт-Тайм        | -                  | -   | +   | +   | +        |
| Моршинська        | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Добра вода        | -                  | -   | +   | +   | +        |
| Водогінна вода    | +                  | +   | +   | +   | +        |

Примітки (тут і далі): «+» – наявність росту, «-» – відсутність росту.

Таблиця 2

Бактерицидна дія пляшкових безалкогольних вод і напоїв

| Назва води, напою | Розведення         |     |     |     | Контроль |
|-------------------|--------------------|-----|-----|-----|----------|
|                   | Цільні води, напої | 1:2 | 1:4 | 1:8 |          |
| Вишнівецька       | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Збручанська       | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Живчик            | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Тронка-персик     | -                  | -   | +   | +   | +        |
| Тронка-вишня      | -                  | +   | +   | ±   | +        |
| Вінні             | +                  | +   | +   | +   | +        |
| Фрукт-Тайм        | -                  | -   | +   | +   | +        |
| Моршинська        | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Добра вода        | -                  | +   | +   | +   | +        |
| Водопровідна вода | +                  | +   | +   | +   | +        |

Мінімальний бактерицидний титр екстракту з кореня ехінацеї через 24 год був 1:4, через 4 доби зростав до 1:32; МБЦТ екстракту з надкореневої частини був 1:2. Отже, антимікробний вплив «Живчика» може бути пов'язаний з впливом на кишкову паличку ехінацеї, а також не виключається дія на неї «підготовленої» артезіанської води. Тим більше, що «Добра вода», яка є джерельною і не містить інших компонентів, мала бактеріостатичну і бактерицидну дію на кишкову паличку.

Досліджені столові пляшкові води і напої, що мали антимікробну дію, відповідали мікробіологічним санітарним нормам, зокрема, індекс бактерій групи кишкової палички у «Живчика» був менше 1.

Антимікробна дія пляшкових напоїв на представника нормальної мікрофлори кишечника може порушувати нормальний його біоценоз. Кількісні та якісні зміни кишкових паличок у складі мікрофлори кишечника є одним з показників дисбактеріозу. Враховуючи особливості фізіології всмок-

тування води в організмі саме в кишечнику, а також споживання її у великих об'ємах для тамування спраги, систематичне використання напоїв різними верствами населення як альтернативу питній водогінній воді, а також те, що випита натще вода проходить транзитом відразу до кишечника, – все це дає підстави вважати, що подібна антимікробна дія може проявлятися і в кишечнику людини. Особливо ймовірним є її вплив на пристінкову мікрофлору в період безпосереднього всмоктування. Виходячи з наведеного, можна зробити висновок, що пляшкові води і напої можуть бути в організмі людини одним з ймовірних чинників дисбактеріозу кишечника.

Для запобігання антимікробному впливу на нормальну мікрофлору існує нагальна потреба контролювати бактеріостатичну і бактерицидну дію пляшкових вод, напоїв та їх інгредієнтів на кишкову паличку при ліцензуванні та використовувати запропоновані нами тести при їх санітарному контролі.

## Висновки

1. Досліджені пляшкові безалкогольні води і напої «Добра вода», «Вишнівецька», «Збручанська», «Моршинська», «Живчик», «Тронка-персик», «Тронка-вишня», «Вінні», «Фрукт-тайм» мали бактеріостатичну і бактерицидну антимікробну дію на одного з представників нормальної мікрофлори кишечника – *E. coli*.

2. Пропонується ввести додатковий мікробіологічний санітарний тест на антимікробну дію безалкогольних вод і напоїв та їх інгредієнтів як обов'язковий для ліцензування та санітарного контролю.

## Література

1. Медицинская микробиология / Гл. ред. Покровский В.И., Поздеев О.К. – Москва: Гэотар, Медицина, 1999. – 1183 с.
2. Atlas R. M. Microorganism in our World. – Mosby, 1994. – 765 p.
3. Деклараційний патент на винахід 55685. Україна, МПК 7 C12Q1/4. Спосіб визначення бактеріальної забрудненості питної води / Климнюк С.І., Кованова Е.М. – № 20020434665; Заявлено 25.04.2002. Опубл. 15.04.2003. Бюл. № 4.
4. Деклараційний патент на корисну модель 9068. Спосіб визначення бактеріальної забрудненості питної води / Кованова Е.М., Климнюк С.І., Дем'яненко В.В. № 20041209857; Заявлено 01.12.2004. Опубл. 15.09.2005. Бюл. № 9.
5. Kovanova E., Klymnyuk S., Tvorko M. Escherichia coli and coliform count is not objective microbiological parameter for evaluation of potable water safety // International Weigl Conference

Microorganism in pathogenesis and their drug resistance. – Lviv, 2003. – P. 101

6. Кованова Е.М., Климнюк С.І. До питання про необхідність серологічної ідентифікації ешерихій для оцінки мікробної безпеки питної води // Довкілля і здоров'я: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 77-78.

7. ДСанПіН Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання, № 383 від 23.12.1996

8. Воробьев А.А., Кривошеин Ю.С., Ширококов В.П. Медицинская санитарная микробиология. – М.: Academia, 2003. – 462 с.

9. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. – М.: Мир, 2002. – 589 с.

10. Лобзин Ю.В., Макарова В.Г., Корвякова Е.Р., Захаренко С.И. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. – СПб: Фолиант, 2003. – 253 с.

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NON-ALCOHOLIC BOTTLED WATERS AND DRINKS

E.M. Kovanova, S.I. Klymnyuk, L.P. Kolosok

**SUMMARY.** As a result of study of bacteriostatic and bactericidal activity of non-alcoholic bottled waters and drinks, manufactured in Ukraine, it was revealed their antimicrobial action against *E. coli*. It was suggested that such waters and drinks have ability to cause the development of intestinal disbacteriosis. It is proposed to carry out an additional microbiological test of antimicrobial action of non-alcoholic waters, drinks and their ingredients as obligatory one for licensing and sanitary control.

**В.П. Борак, І.С. Іщук, Х.О. Господарська, В.Т. Борак, О.Л. Івахів**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІСОБАКТУ ПРИ ЛІКУВАННІ АНГІНИ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
Тернопільська обласна клінічна лікарня

*Досліджено вплив комплексної терапії з включенням препарату «Лісобакт» на перебіг ангіни. Встановлено, що таке лікування сприяє швидшому досягненню клінічного одужання та нормалізації лабораторних показників. Доступність, простота вживання, відсутність побічних реакцій і виражена терапевтична ефективність лісобакту є показаннями до широкого його застосування у лікарській практиці.*

В умовах нестабільної екологічної та економічної ситуації зростає кількість гострих і загострень хронічних захворювань, основним підґрунтям яких є імунodefіцит. Саме недостатній рівень захисту організму створює умови, необхідні для колонізації бактеріями, вірусами, грибами слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Впоратися зі зростаючим рівнем інфекційної захворюваності тільки за допомогою етіотропних хімотерапевтичних середників дуже важко. Імунний бар'єр організму вимагає підтримки ззовні – вживання імунокоригувальних препаратів, замісної терапії.

Найважливішою складовою частиною імунної системи є неспецифічний (природний) імунітет (неспецифічні фактори природної резистентності). Одним з найдавніших факторів захисту організму є лізоцим – захисний фермент, поширений у рослинному і тваринному світі. Його можна виявити в усіх тканинах і біологічних рідинях людини. Лізоцим, будучи антибактерійним ферментом, здатний лізувати пептидоглікани мембрани бактерійної клітини. Він міститься в гранулах фагоцитуючих клітин, слині, слізній рідині. Неспроможність захисних факторів призводить до накопичення патогенних агентів, розвитку запального процесу на слизових оболонках, зокрема у ротоглотці.

Ангіна як самостійне захворювання – широко розповсюджений патологічний стан [1-3]. Проте імунологічні механізми патогенезу ангіни ще до кінця не вивчені, а результати наукових досліджень в цьому напрямі трактуються далеко не однозначно [4-6]. У зв'язку з цим питання імунотроп-

ної терапії хворих на ангіну залишаються дискусійними, що вимагає подальшого вивчення з теоретичної і практичної точки зору.

Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явилась нова лікарська форма – лісобакт («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина). Лісобакт є комбінацією лізоциму хлориду (20 мг) і піридоксину гідрохлориду (10 мг). Для нього притаманна комплексна терапевтична дія: антибактерійна, протівірусна, протизапальна, знеболювальна, протирецидивна, така, що прискорює репарацію слизової оболонки, стимулює місцеву неспецифічну резистентність.

Метою роботи було дослідити ефективність використання лісобакту у хворих на ангіну.

### Матеріали і методи

Обстежували 42 хворих на ангіну віком від 19 до 49 років. Діагноз установлювали на основі ретельного аналізу клініко-анамнестичних, епідеміологічних даних хворих, результатів бактеріологічного і вірусологічного дослідження слизу ротоглотки, а також загальноклінічного лабораторного обстеження.

В усіх хворих в динаміці захворювання (гострий період і період ранньої реконвалесценції) визначали: кількість лізоциму турбодиметричним способом з *Micrococcus lysodeicticus* за методом Х.Я. Гранта і співавт. [7], циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [8]; вміст імуноглобулінів класів А, М, G – біохімічним методом за Badin, Konsenselet у модифікації Е.Г. - Лоренко і Н.П. Кравченко [7].

25 пацієнтів отримували тільки традиційну терапію: етіотропні препарати (ципрофлоксацин або офлоксацин), протизапальні, десенсибілізуювальні середники, оральні антисептики й вітаміни (контрольна група). 17 особам, які сформували основну групу пацієнтів, призначали лісобакт по 2 таблетки 4 рази на добу (розсмоктувався у роті) протягом 5 діб, однак за відсутності у комплексній терапії загальноприйнятих місцевих антисептичних препаратів. Групи були зіставні за віком, статтю, преморбідним фоном, етіологією й тяжкістю недуги.

### Результати досліджень та їх обговорення

У всіх пацієнтів недуга розпочиналася з підвищення температури тіла до 38-39,5 °С, загально-го нездужання, появи болю в горлі при ковтанні. Об'єктивно зазвичай виявляли гіперемію шкіри обличчя на фоні блідості решти ділянок зовнішніх покривів, ослаблені тони серця, почастищення пульсу. У ротоглотці візуально визначали сухість і яскраву гіперемію, гіперплазію лімфоїдних утворень з наявністю у 19 людей фолікулярних, а в 23 – лакунарних гнійних змін в тканині мигдаликів. Гнійні нальоти легко знімалися шпателем.

У периферичній крові хворих виявляли лейкоцитоз – (10,80±0,42) Г/л, нейтрофіліоз із зсувом вліво, збільшення ШОЕ до (14,5±0,8) мм/год.

В динаміці стан хворих поліпшувався, при цьому у пацієнтів контрольної групи температура тіла знизилася до фізіологічної на (4,0±0,5), у другій – на (2,5±0,3)-й день хвороби (P<0,05). Гнійні зміни тканини мигдаликів зникли після традиційної терапії через (5,8±0,4) дня, при включенні в комплексну терапію лісобакту – через (3,7±0,4) дня (P<0,05).

При виписуванні реконвалесцентів зі стаціонару зміни в периферичній крові у вигляді помірного нейтрофіліозу, збільшення ШОЕ зберігалися у 5 осіб, що одержували традиційну терапію, з них у 3 – санації організму від збудника не наставало. У той же час, у всіх хворих, в комплексному лікуванні яких використовували лісобакт, гематологічних відхилень від норми до моменту виписування не було, а елімінація збудника забезпечувалася у всіх випадках.

Характеристика неспецифічних факторів імунної резистентності в обстежених пацієнтів наведена в таблиці 1.

Кількісний вміст IgA та лізоциму в сироватці крові спостережуваних хворих у гострому періоді захворювання характеризувався тенденцією до зменшення, а імуноглобулінів М, G та ЦІК – суттєво зростав (P<0,05). У період ранньої реконвалесценції рівень IgG у пацієнтів, які в комплексному лікуванні отримували лісобакт, не мав істотних відмінностей від загальноприйнятої норми (P>0,05). У цей же час значення IgG осіб контрольної групи усе ще суттєво перевищувало норму (P<0,05). Примітно, що рівень лізоциму крові упродовж усієї хвороби суттєво не змінювався.

Виробники зазначають таку фармакологічну дію складових частин препарату: антимікробну, протівірусну, підвищення неспецифічної резистентності, прискорення репаративних процесів, стимуляцію гуморальних і клітинних факторів імунітету, сприйнятливість мікробної клітини до дії антибіотиків (лізоциму хлорид 20 мг); а також стимуляцію епітелізації і регенерації слизової оболонки порожнини рота, антиафтозну активність, каталізування переамінування і декарбоксилювання амінокислот (піридоксину гідрохлорид 10 мг).

Механізм дії лісобакту зумовлений лізуючою дією на пептидоглікани клітинної стінки грампозитивних і деяких грамнегативних бактерій унаслідок перетворення нерозчинних полісахаридів у розчинні мукопептиди, а також місцевими проти-запальними властивостями за рахунок стимулювання продукції секреторного IgA на слизовій оболонці дихальних шляхів. Крім того, лісобакт викликає імунну відповідь лімфоглоткового кільця і слизової оболонки аж до альвеол і стимулює репаративні процеси. Відомо, що усі інгредієнти препарату добре всмоктуються з травного каналу, пік концентрації лізоциму в крові досягається через 1-1,5 год. Лізоцим, зокрема, добре розповсюджується

Таблиця 1

Динаміка імунологічних показників при ангіні залежно від способу лікування

| Показник      | Здорові особи | Хворі до лікування, n=42 | Період реконвалесценції                       |                                                       |
|---------------|---------------|--------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|               |               |                          | Контрольна група (традиційне лікування, n=25) | Основна група (традиційне лікування + лісобакт, n=17) |
| IgA, г/л      | 1,05±0,05     | 0,68±0,21                | 0,85±0,25                                     | 1,02±0,10                                             |
| IgM, г/л      | 2,24±0,06     | 3,14±0,40*               | 3,20±0,38*                                    | 3,28±0,44                                             |
| IgG, г/л      | 3,36±0,13     | 5,17±0,47*               | 4,34±0,42*                                    | 3,56±0,74                                             |
| ЦІК, од.      | 56,3±2,1      | 123,3±29,0*              | 89,5±16,0                                     | 68,2±21,4                                             |
| Лізоцим, мг/л | 3,25±0,78     | 2,27±0,38                | 2,29±0,33                                     | 3,05±0,33                                             |

Примітки: \* – достовірність відносно показників у здорових осіб (P<0,05-0,001).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ся в органах і тканинах, максимально зосереджуючись у слизових оболонках, перетворюється в печінці і послідовно виводиться із сечею.

Таким чином, застосування лісобакту в комплексній терапії хворих на ангіну сприяє швидшому зникненню клінічних проявів недуги, очевидно, за рахунок підвищення активності імунних механізмів, зниження антигенної дії на імунокомпетентні клітини у результаті місцевої імунозамісної дії препарату.

### Висновки

1. Включення препарату «Лісобакт» у комплексну терапію хворих на ангіну сприяє швидшому досягненню клінічного одужання та нормалізації лабораторних показників.

2. Доступність, простота вживання, відсутність побічних реакцій і виражена терапевтична ефективність лісобакту є показаннями до широкого його застосування у лікарській практиці.

### Література

1. Ковалева Л.М., Ланцов А.А., Лакоткина О.Ю. Ангины у детей. – СПб: Гиппократ, 1995. – 149 с.
2. Бочков Н.А. Симбиотическая микрофлора глотки и ее роль в резистентности организма к инфекциям // Журн. микробиол. – 1999. – № 3. – С. 8-14.
3. Гриневич Ю.А. Иммуноглобулины различных классов при хроническом тонзиллите и роль иммуноглобулина А

в иммунологической защите дыхательных путей // Вестн. оторинолар. – 1989. – № 1. – С. 33-36.

4. Федотов А.Ф., Колиновская Л.П., Авраменко Л.В. и др. О роли местной реактивности миндалин в патогенезе острых тонзиллитов // Там же. – 1987. – № 6. – С. 1-9.

5. Pezák V. The Localization of Ig A and Ig M in the palatum tonsils, nasal mucose membrane and nasal polyps // Folia Microbiol. (Praha). – 1991. – V. 16. – P. 323-328.

6. Claux J., Cole J., Ane P. et al. Le foyer streptococcique amygdalien // Rev. Laryngol. – 1997. – V. 98. – № 11/12. – P. 589-597.

7. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – Киев: Здоров'я, 1978. – 196 с.

8. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.

### EFFICACY OF LISOBACT AT TREATMENT OF ANGINA

V.P. Borak, I.S. Ishchuk, Kh.O. Hospodarska, V.T. Borak, O.L. Ivakhiv

*SUMMARY. It has been studied the influence of complex therapy including lisobact on angina course. Such treatment was established to promote more rapid achievement of clinical recovery and normalization of laboratory indices. Accessibility, simplicity of application, absence of side-effects and marked therapeutic efficacy of lisobact are the indications for its wide usage in medical practice.*

© Шпікула Н.Г., Бойко Т.М., 2005  
УДК 618.177.618.15-002.616-078

**Н.Г. Шпікула, Т.М. Бойко**

## **ЗНАЧЕННЯ МІКРОФЛОРИ ПІХВИ У НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ**

Тернопільський міський комунальний пологовий будинок,  
Новоград-Волинська центральна районна лікарня Житомирської обл.

*У роботі проведено ретроспективний аналіз 820 медичних карт стаціонарних хворих та історій пологів жінок із загрозою переривання вагітності, самовільними викиднями та передчасними пологами. Встановлено, що перший та другий ступені чистоти піхви в 3 рази частіше спостерігаються у вагітних, в яких вдалося пролонгувати вагітність, тоді як третій і четвертий ступені чистоти піхви мали місце в 1,8 рази частіше у жінок, в яких вагітність перервалася завчасно.*

*Цілеспрямоване визначення характеру мікрофлори піхви та санація вогнищ інфекції у вагітних є одним з резервів, який дозволить знизити частоту невиношування.*

Однією з актуальних проблем у сучасному акушерстві залишається невиношування вагітності. Ця проблема має не лише медичні, але й соціальні аспекти, що зумовлено низьким рівнем народжуваності та високою захворюваністю недоношених дітей як у нашій країні, так і за кордоном. За даними ВООЗ, частота спонтанних викиднів становить 15-20 %, а передчасних пологів – 4,5-7,3 %. На тлі загального зниження народжуваності зменшення рівня самовільних викиднів і передчасних пологів стає вагомим резервом, який дає можливість значно покращити складну демографічну ситуацію в країні [1].

Відомо, що недоношені діти страждають на фізичну та розумову неповноцінність. Частка недоношених дітей у структурі перинатальної смертності досягає 50-70 %. Показник мертворожденості у недоношених в 5-15 разів вищий, ніж у доношених дітей, а ранньої неонатальної смертності – вищий в 25-30 разів [2].

Проблема невиношування вагітності багатофакторна. Дуже часто ми не можемо чітко визначити причину, що призвела до переривання вагітності. Серед них вагоме місце займає інфекційний фактор. Так, наявність генітальної та

екстрагенітальної інфекції в організмі жінки становить 31,5 % серед всіх причин переривання вагітності [3].

Ще в 1892 р. А. Додерлейном вперше були описані лактобацили, які є домінуючими представниками нормальної вагінальної мікрофлори. Нині встановлено, що нормальний мікробний склад мікрофлори піхви включає біля 60 різних бактерій і залежить від багатьох факторів: віку жінки, фази менструального циклу, сексуальної активності, наявності вагітності, використання сперміцидів, антибіотиків, глюкокортикоїдів, цитостатиків, наявності деяких екстрагенітальних захворювань тощо. Але ознакою здоров'я вважається переважання лактобацил (до 95 %) в мікробному пейзажі піхви [4, 5].

### **Матеріали і методи**

Виходячи з наведеного, ми вирішили проаналізувати характер мікрофлори піхви у жінок із загрозою переривання вагітності, самовільними викиднями та передчасними пологами, взявши за основу дані мікроскопії мазків з вмісту піхви. Мазки готували за стандартною методикою шляхом фарбування 1 % водним розчином метиленового синього. Проведений ретроспективний аналіз 820 історій хвороб і родів вагітних із загрозою переривання, самовільними викиднями та передчасними пологами, які перебували на лікуванні в пологовому стаціонарі.

В якості контролю служили 56 жінок, в яких вагітність перебігала нормально.

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

Встановлено, що частота невиношування вагітності в середньому досягає 15,8 %. Серед обстежених в першому триместрі було 392 жінки (47,8 %), в другому триместрі – 197 (24,0 %), в третьому – 231 (28,2 %). З 820 обстежених жінок у 451 (55,0 %) вагітність була збережена, однак у решти 369 (45,0 %) – перервалася.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановили, що частота невиношування вагітності найвищою була в першому триместрі, а найнижчою – в другому, що відповідає даним літератури [3, 4]. Проведений аналіз свідчить про те, що найчастіше невиношування відзначали у жінок віком від 18 до 25 років у першому триместрі вагітності.

Першовагітні складали 456 (55,6 %), повторно вагітні – 364 (44,4 %) випадків. У 320 (39,0 %) жінок була анемія різного ступеня тяжкості. У групі дослідження переважали домогосподині і жінки, які мали значні фізичні навантаження.

Проаналізувавши результати мікроскопічного дослідження вмісту піхви, виявили значне (в 3,2 разу) переважання частоти кольпітів, що супроводжувалися третім і четвертим ступенем чистоти піхви, у жінок із загрозою переривання порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Якщо звернути увагу на якісний склад флори, то спостерігається значне зниження кількості лактобактерій (до 45 %) і зростання частки кокової флори (до 36 %) відносно контролю.

Враховуючи те, що чітко простежується патологія мікробіоценозу піхви при загрозі переривання вагітності, самовільних викиднів і передчасних пологах, ми проаналізували якісний склад флори піхви у жінок із загрозою переривання вагітності, де вона була збережена, і у жінок, в яких вагітність перервалася. Лікування загрози переривання вагітності проводилось наступним комплексом препаратів: заспокійливими середниками (екстракт валеріани, персен, санасон), спазмолітиками (но-шпа, папаверин, платифілін, баралгін, магнію сульфат), гормонами (фолікулін, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, дексаметазон, преднізолон), бета-адреноміметиками (партусистен, гініпрал), блокаторами кальцієвих каналів (ізоптин), інгібіторами простагландинсинтези (індометацин), вітамінами. Препарати для санації піхви не використовувалися. У групі, де вагітність була збережена, дані бактеріоскопічного дослідження були такими: переважання лактобактерій встановлено у 42,3 %, кокової флори – у 20,5 %, змішаної – в 17,1 % жінок, наявність грибів – у 15,4 %, трихомонад – у 4,7 % випадків. У жінок, в яких вагітність не вдалося зберегти, склад мікрофлори був таким: лактобацили – у 14,2 %, кокова флора – у 38,7 %, змішана – в 30,7 %, гриби – у 12,2 %, трихомонади – в 4,2 % випадків. Перший і другий ступені чистоти піхви в 3 рази частіше спостерігалися у жінок, в яких вдалося пролонгувати вагітність. А третій і четвертий ступені чистоти піхви трапляються в 1,8 разу частіше у випадках, коли вагітність закінчилася самовільним викиднем чи передчасними пологами.

## Висновки

1. Проведений аналіз медичної документації та результати мікроскопічного дослідження вмісту піхви дають можливість підтвердити значну роль патологічних змін мікробіоценозу піхви у невиношуванні вагітності.

2. Цілеспрямоване дослідження характеру мікрофлори піхви та обов'язкова санація вогнищ інфекції вагітних є одним з резервів, який дозволить знизити частоту невиношування вагітності та підвищити ефективність лікування цієї категорії жінок.

## Література

1. Булієнко С.Д., Степанківська Г.К., Фогел П.І. Недоношування і переносування вагітності. – Київ: Здоров'я, 1982. – 172 с.
2. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. – М.: Медицина, 1989. – 654 с.
3. Невідкладне акушерство / За ред. Г.К. Степанківської, Б.М. Венцківського. – Київ: Здоров'я, 1994. – 384 с.
4. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: Мед прес, 2000. – 424 с.
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.

## VALUE OF MICROFLORA OF VAGINA IN UNMATURING PREGNANCY

N.H. Shpikula, T.M. Boyko

*SUMMARY. Retrospective analysis of 820 medical records of in-hospital patients and delivery records of women with the threat of abortions, miscarriages and premature labors has been carried out in this paper. It has been defined that the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> degrees of sheath purity are observed three times more often at pregnant women with prolonged pregnancy while the 3<sup>rd</sup> and the 4<sup>th</sup> degrees of sheath purity are observed 1,8 times more often at women with miscarriages.*

*The purposeful definition of sheath microflora character and sanitation of infection foci at pregnant women is one of the reserves which will allow to decrease the frequency of pregnancy unbearing.*

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

Ю.М. Валецький

## ПСИХОНЕВРОТИЧНІ РОЗЛАДИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання, м. Луцьк

*На 501 хворому на вперше діагностований туберкульоз легень вивчено психологічні особливості та психоневротичні розлади при ефективному, неефективному і відсутньому лікуванні.*

У другій половині двадцятого століття склалася думка, що професія фтизіатра з дня на день відійде в минуле, буде не актуальною, а армії борців із сухотами доведеться опановувати нову спеціальність [1-3]. Проте вже з 1995 р. в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу, яка прогресує і тепер [4]. Для контролю за епідемією туберкульозу застосовуються багато різних протитуберкульозних заходів, серед яких найефективнішим вважається лікування хворих [5]. Це зумовлено тим, що лікування не тільки позбавляє хворих від недуги, але й завдяки припиненню бактеріовиділення ліквідовуються джерела інфекції, що перериває епідемічний ланцюг передачі збудника туберкульозу та позитивно впливає на епідемічну ситуацію з цієї недуги [6-9].

Останніми роками спостерігаються намагання поодиноких авторів [10-12] вивчати психологічні особливості при туберкульозі загалом і проводити їх корекцію. Проте залишається зовсім не вивченою психологія хворого на туберкульоз легень як при відмові від лікування, так і при його неефективності. Це потребує наукового обґрунтування та розробки технології запобігання і психотерапевтичної корекції відмов від лікування та його неефективності у хворих на туберкульоз.

Мета роботи – вивчити психологічні особливості та психоневротичні розлади у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ефективному, неефективному і відсутньому їх лікуванні.

### Матеріали і методи

Клінічно, рентгенологічно та шляхом анкетування обстежено 501 хворого на вперше діагностований туберкульоз легень, які перебували на обліку у Волинському обласному про-

титуберкульозному диспансері в 1991-2004 рр. Усі хворі розподілені на 3 групи: група А – 204 (40,8 %) пацієнти, які отримали повний основний курс антимікобактерійної терапії (АМБТ) під безпосереднім контролем і розраховували на ефективне лікування; група Б – 140 (27,9 %) раніше неефективно лікованих хворих; група В – 157 (31,3 %) осіб, які не лікувалися – або зовсім (30 осіб, або 19,1 %, зі спонтанним вилікуванням) чи тривало (більше 2 міс.) відмовлялись від специфічної терапії – 103 (73,6 %), та 24 (15,3 %) пацієнти на вперше діагностований давньий туберкульоз (ВДЗТ). Психометричні дослідження проводили під час діагностування туберкульозу, на початку лікування, через 2, 5, 6 міс. лікування і виявили різні психологічні, психічні, невротичні й нервово-психічні розлади, які об'єднали в групу психоневротичних розладів.

### Результати досліджень та їх обговорення

Встановили, що всі хворі реагували на діагностований у них туберкульоз, але по-різному. Це залежало від того, який настрій панував у їхній психіці, який психологічний тип, характер і темперамент був у того чи іншого хворого, тобто багато в чому це залежало від психометричної характеристики пацієнта до встановлення туберкульозу, стосунків між лікарем і хворим та динаміки туберкульозного процесу під час лікування. Протягом антимікобактерійної терапії чи її відсутності психометрична характеристика всіх хворих змінювалася, еволюціонувала. І це було зумовлено звиканням до хвороби 157 (31,3 %) хворих групи В і 140 (27,9 %) хворих групи Б, а також позитивною клініко-рентгенологічною динамікою 204 (40,7 %) осіб.

У всіх хворих розвивалися ті чи інші психологічні (100,0 %), психічні (7,8 %), невротичні (25,3 %) і нервово-психічні розлади (17,4 %), які поєднувалися, збалансовувалися й еволюціонували. Виявлено, що зазначена симптоматика непостійна. Вона еволюціонує пропорційно стану хворих, наявності інтоксикації, гіпоксії і клінічних проявів

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

( $r=0,76$ ,  $P<0,001$ ). Через те психоневротичні розлади еволюціонували по-різному.

Серед хворих з різними клінічними формами туберкульозу та його наслідками були як загальні, так і різні особливі типи ставлення до своєї недуги. Для виявлення розбіжностей у розвитку психоневротичних розладів у хворих різної статі ми диференційовано проаналізували історії 365 (72,8 %) чоловіків і 136 (27,2 %) жінок. Всі вони так чи інакше реагували на встановлення у них туберкульозу. І нам вдалося виявити деякі особливості.

У чоловіків порівняно з жінками мотив уникнення невдач спостерігався в 2,96 рази частіше (47,9 проти 16,2 %,  $P<0,001$ ), в 2,53 рази частіше була схильність фіксуватися на негативному досвіді (18,6 проти 7,3 %,  $P<0,001$ ), в 2,24 рази частіше спостерігалася незадоволеність собою (54,2 проти 24,3 %,  $P<0,001$ ), в 2,05 рази частіше відмічали глибоке переживання негативно забарвлених подій (18,1 проти 8,8 %,  $P<0,01$ ), в 1,89 рази частіше їх поведінка залежала від домінантних особистостей (34,8 і 18,4 % відповідно,  $P<0,001$ ).

Психологічний профіль 20,8 % чоловіків і 14,7 % жінок, які хворіли на туберкульоз легень, характеризувався вираженою пасивною позицією в поєднанні з внутрішнім прагненням суперечити вказівкам і соціальним нормам. Вони були схильні фіксуватися на субдепресивному афекті. Скептичність і непевність у собі були притаманні для 99 (19,8 %) хворих.

У 240 (47,9 %) пацієнтів була тенденція періодично «зриватися», робити поведінкові чи словесні випадки. Схильність до уразливості, замикається, як кажуть, «йти в себе», занурюватися в негативні переживання спостерігалася у 150 (29,9 %) хворих, причому у 101 (72,1 %) – у процесі неефективного лікування (група Б). Тенденція до формування нарцисичного паттерну поведінки як форми захисту від переживання самотності і незадоволеності була у 55 (10,9 %) осіб, у 13 (23,6 %) з них при цьому виявлялися риси самозакоханості, перевага власної думки.

1/3 чоловіків і 1/5 жінок з вираженою інтоксикацією була властива сексуальна незадоволеність. Цим пацієнтам не вистачало тепла, емоцій, чуттєвості.

У 88 (17,6 %) хворих, яким у минулому були притаманні риси мужності, незалежності, прагнення жінок до емансипації, самостійності в прийнятті рішень, під час хвороби часто виникали конфлікти. Стриманими в поведінці, зануреними в себе, похмурими, не схильними давати яскравих реакцій

були 245 (48,9 %) осіб, причому 240 (47,9 %) з них були мстивими, замкнутими, дратливими. У такі періоди вони були схильні огризатися на звертання до них близьких і навіть були агресивні.

У 24 (15,3 %) хворих на ВДЗТ легень виявлений вегетативно-емоційний дисбаланс, причому переважала функція симпатичного відділу вегетативної нервової системи над парасимпатичною.

Зосередженість на хворобливих і неприємних відчуттях відзначалася у 245 (48,9 %) пацієнтів, побічна дія протитуберкульозних препаратів перебільшувалася у 100 (40,8 %) з них. Бажання лікуватися поєднувалося з невірою в успіх у 180 (35,9 %) осіб.

Бажання домогтися зміни у своєму положенні виявили тільки 50 (10,0 %) хворих. Половина з тих, що занедужали на туберкульоз під час перебування в установах кримінально-виконавчої системи, мали бажання «помститися» суспільству за своє захворювання. Вони вважали, що туберкульоз – це соціальна недуга і винне суспільство. Віруючими були 490 (97,8 %) хворих.

Нами виявлено 14 психотипів реагування пацієнтів на встановлення діагнозу туберкульозу (табл. 1), причому у спостережуваних групах частота їх була різною. Даючи загальну характеристику психотипам, що траплялися найчастіше, відзначимо, що іпохондричний тип ставлення до хвороби встановлено у 37 (7,4 %) хворих. Вони зосереджували себе на хворобі та на її симптомах, не вірили в успіх лікування, перебільшували свої страждання, видумували побічні ефекти хіміопрепаратів тоді, коли їх не було.

Тривожний тип ставлення до хвороби спостерігався у 46 (9,2 %) хворих, а сенситивний тип – у 14 (2,8 %). Вони постійно боялися того, що навколишні, друзі чи знайомі та члени їх сім'ї будуть уникати їх як ізгоїв, оскільки вони можуть бути заразні.

Ергопатичне ставлення до хвороби спостерігалася у 19 (3,8 %) пацієнтів і характеризувалося «відходом від хвороби в роботу». Вони продовжували працювати, щоб забути про недугу і навіть ставали трудоголіками.

У 40 (8,0 %) пацієнтів відзначали змішаний тип ставлення до хвороби. Він поєднував різні психотипи. Слід згадати, що ми рідко спостерігали суто чистий психотип. Кожен з них містив домішки одного або декількох інших психотипів. Наприклад, поєднання іпохондричного і меланхолійного типів супроводжувалося зосередженістю на суб'єктивних неприємних і хворобливих відчуттях, перебільшенні справжніх страждань хворого і побічного ефекту АМБТ. Такі особи були пригнічені

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Психотипи реагування хворих на встановлення діагнозу туберкульозу

| Психотип реагування | А<br>Ефективно ліковані |       | Б<br>Неефективно ліковані |        | В<br>Не ліковані |       | Разом      |       |
|---------------------|-------------------------|-------|---------------------------|--------|------------------|-------|------------|-------|
|                     | абс. число              | %     | абс. число                | %      | абс. число       | %     | абс. число | %     |
| Гармонічний         | 98                      | 48,0  | 1                         | 0,7*   | 2                | 1,3*  | 101        | 20,2  |
| Меланхолічний       | 6                       | 2,9   | 18                        | 12,9*  | 3                | 1,9   | 27         | 5,4   |
| Апатичний           | 3                       | 1,5   | 0                         | 0,0    | 1                | 0,6   | 4          | 0,8   |
| Ейфоричний          | 51                      | 25,0  | 1                         | 0,7*   | 24               | 15,3* | 76         | 15,2  |
| Анозогнозичний      | 3                       | 1,5   | 19                        | 13,6*  | 2                | 1,3   | 24         | 4,8   |
| Тривожний           | 1                       | 0,5   | 20                        | 14,3*  | 25               | 15,9* | 46         | 9,2   |
| Агресивний          | 3                       | 1,5   | 17                        | 12,1*  | 15               | 9,5*  | 35         | 7,0   |
| Неврастенічний      | 8                       | 3,9   | 23                        | 16,4 * | 10               | 6,4   | 41         | 8,2   |
| Сенситивний         | 1                       | 0,5   | 12                        | 8,6*   | 1                | 0,6   | 14         | 2,8   |
| Іпохондричний       | 2                       | 1,0   | 12                        | 8,6*   | 23               | 14,6* | 37         | 7,4   |
| Ергопатичний        | 16                      | 7,8   | 1                         | 0,7*   | 2                | 1,3*  | 19         | 3,8   |
| Паранойяльний       | 0                       | 0,0   | 1                         | 0,7    | 20               | 12,7* | 21         | 4,2   |
| Обсцесивно-фобічний | 0                       | 0,0   | 1                         | 0,7    | 15               | 9,5*  | 16         | 3,2   |
| Змішаний            | 12                      | 5,9   | 14                        | 10,0   | 14               | 8,9   | 40         | 8,0   |
| Разом               | 204                     | 100,0 | 140                       | 100,0  | 157              | 100,0 | 501        | 100,0 |

Примітка: \* – суттєва різниця ( $P < 0,05-0,001$ ) між показниками груп А і Б, А і В.

хворобою, їм була притаманна невіра в лікування, інколи були активні депресивні висловлювання і навіть суїцидні думки, не кажучи про песимістичний погляд на життя.

Гармонічний тип сприйняття своєї хвороби був у 98 (48,0 %) ефективно лікованих хворих, що у 67,7-37,8 разу частіше, аніж у 1 (0,7 %) раніше неефективно лікованого чи у 2 (1,3 %) не лікованих ( $P < 0,001$ ). Ейфоричний тип у ефективно лікованих траплявся в 35,2 разу частіше, ніж у раніше неефективно лікованих (25,0 проти 0,7 %,  $P < 0,001$ ) і лише в 1,6 разу частіше проти 24 (15,3 %) раніше неефективно лікованих ( $P < 0,02$ ).

У раніше неефективно лікованих психотипи реагування на туберкульоз були строкатіші. У них порівняно з групою А частіше виявляли неврастенічний (16,4 проти 3,9 %,  $P < 0,001$ ), тривожний (14,3 проти 0,5 %,  $P < 0,001$ ), анозогнозичний (13,6 проти 1,5 %,  $P < 0,001$ ), меланхолічний (12,9 проти 2,9 %,  $P < 0,001$ ) та агресивний (12,1 проти 1,5 %,  $P < 0,001$ ) типи реагування на хворобу.

Подібна тенденція спостерігалася й у не лікованих пацієнтів групи В, у т.ч. й у тих, що тривалий час відмовлялися від лікування. У них порівняно з ефективно лікованими (група А) найчастішими психотипами реагування на недугу були: тривожний (15,9 проти 0,5 %,  $P < 0,001$ ), іпохондричний

(14,6 проти 1,0 %,  $P < 0,001$ ), паранойяльний (12,7 проти 0 %) психотипи. Отже, в ефективно лікованих переважав гармонічний та ейфоричний тип сприйняття хвороби, у раніше неефективно лікованих – неврастенічний, тривожний, анозогнозичний, меланхолічний, агресивний типи реагування на недугу, а у не лікованих – тривожний, іпохондричний, паранойяльний психотипи. Ми не виявили залежності між психотипами реагування на туберкульоз та клінічними формами захворювання ( $P > 0,05$ ).

Отже, зазначені психотипи реагування на діагностований туберкульоз можуть використовуватися для індивідуалізації психотерапевтичних методів корекції у протитуберкульозній клініці, оскільки і фтизіатру, і психотерапевту треба мати уяву про так звані психотерапевтичні «мішені». Цими «мішенями» можуть бути різні варіанти (психотипи) особистісного реагування на хворобу.

Установлення діагнозу туберкульозу стало початком нової життєвої ситуації у всіх хворих, оскільки їм довелося зненацька змінювати свої сформовані стереотипи. Цей стресовий стан став для пацієнтів обох груп психогенією і причиною невротичних розладів ( $r = 0,85-0,69$ ,  $P < 0,001$ ). У 59 (48,4 %) з 122 бактеріовиділювачів групи А, у 54 (66,7 %) із 81 групи Б і у 13 (15,7 %) з 83 осіб групи

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В почалися ознаки депресії після повідомлення про те, що в них виявлене бактеріовиділення і вони є заразними для родини і навколишніх ( $r=0,72$ ,  $P<0,001$ ).

Піднятий, ейфоричний настрій був у 51 (25,0 %) хворого групи А, в 1 (0,7 %) – групи Б і у 24 (15,3 %) – групи В. Вони не втрачали почуття гумору і щастя, у деяких з них з'явився підвищений інтерес до життя і почався розгульний спосіб життя. Заспокоєння в прийнятті спиртних напоїв знаходили 37 (72,5 %) і 10 (41,7 %) хворих відповідно груп А і В. Деякі пацієнти сердилися, конфліктували з навколишніми і лише 41 (8,2 %) особа з усіх спостережуваних в трьох групах зовні холодно-кровно і врівноважено перенесла звістку про туберкульоз, хоча внутрішнього спокою в них не було. У 312 (62,3 %) хворих усіх груп були явища астенії, зокрема дратливість, слабкість, порушення сну, різні вегетативні розлади. Ні робота, ні навіть хобі не цікавили 5 (2,4 %) пацієнтів групи А, 20 (14,3 %) – групи Б і 6 (3,8 %) – групи В і вони з трудом могли актуалізувати свою волю на подолання цих порушень.

### Висновок

Туберкульоз, який став значимою подією в житті людини, викликав у всіх пацієнтів широкий спектр почуттів. Він впливав на особистість і змінював її. У 129 (25,7 %) хворих спостерігалася переоцінка системи цінностей, у них виникали нові мотиви діяльності (зловживання спиртними напоями, подружня зрада, створення конфліктних ситуацій тощо). В інших при виявленні туберкульозу розвивався реактивний депресивний стан, 157 (31,3 %) неадекватно ставилися до захворювання і негативно – до лікування. Туберкульозна інтоксикація у 56 (11,2 %) призводила до вегетативних порушень, психастенії.

## Література

1. Snider D.E., Roper W.L. The new tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 1992. – V. 326. – P. 703–705.
2. Bloom B.R., Murray C.J.L. Tuberculosis, commentary on a reemergent killer // Science. – 1992. – V. 257. – P. 1055-1063.
3. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Фтизіоепідеміологія. – К.: Здоров'я, 2004. – 624 с.
4. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – К.: Логос, 1998. – 284 с.
5. Петренко В.М. Лечение больных туберкулезом // Доктор. – 2002. – № 4. – С. 25-28.
6. Мельник В.М. Эпидемиологическое значение эффективности лечения больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 5-9.
7. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом: Пер. с англ. – М.: Весь мир, 2001. – 192 с.
8. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis. – The Hague: WHO, 1991. – 457 p.
9. Beaglehole R., Bonita R., Kjellström. Basic epidemiology. – Geneva: WHO, 1993. – 259 p.
10. Лукашова Е.Н. Психологические особенности больных туберкулезом подростков // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 39-41.
11. Гнездилова Е.В. Фтиза-школа как способ психологической и социальной коррекции больных туберкулезом легких // Там же. – 2002. – № 3. – С. 11-12.
12. Сухов В.М. Опыт применения офлоксацина, липопида и психологическая коррекция у больных хроническим туберкулезом легких // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 9-12.

### PSYCHONEUROTIC RISKS AND FEATURES OF PSYCHOLOGY AT PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Yu.M. Valetsky

*SUMMARY. Psychological features and psychoneurotic disorders at effective, ineffective treatment and at its lack have been studied at 501 patients with the first-diagnosed lung tuberculosis.*

М.А. Андрейчин

**ІСТОРИЧНІ ВІХИ БОРОТЬБИ З ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ\***

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Інфекційні хвороби супроводжують людство впродовж всієї його історії. Найдавнішим свідченням може служити стегнова кістка, уражена тяжким запаленням, і як його наслідок – остеоз. Вона належала людиноподібній істоті *Pithecantropus erectus* з острова Ява, яка жила 2 млн років тому [1].

Первісні люди, які щойно вийшли із стадії дикунства, спочатку застосовували інстинктивні методи надання медичної допомоги, лікування інфекцій та запобігання їм. За 9 000 років до нашої ери люди вмівали обрізати пуповину в новонародженій дитині і припекти розігрітим на вогні каменем, чим запобігали виникненню пупкової інфекції. Вони також перев'язували рани листками рослин або сирими шкурками, щойно знятими з ящірок чи жаб, завдяки чому ліпше гоїлось ушкодження. Зрозуміло, що причини виникнення хвороб вони не знали.

Оскільки побачити патогенні мікроби первісні люди не могли, то їх уява знаходила притулок у магії. Виникнення епідемій, які забирали тисячі людських життів, вони спочатку зв'язували з рухом Сонця, Місяця, а також з такими природними явищами, як блискавка, грім, веселка.

Поряд з астрологічними уявами людська фантазія населяла небо, землю і глибину морів демонами – потворами, які приносять чуму, проказу та інші біди. І першою спробою людей при поширенні заразних хвороб було сховатись від розгулу демонічних сил. Щоб демони не розпізнали їх, люди одягали огидливі маски, робили собі татуювання, ховались у малодоступних місцях. Цьому служив і тотемізм, тобто віра в кровну близькість з певним видом тварин. Вони передавали цим тваринам своє ім'я або одягали їх шкуру, сподіваючись, що захворювання перейде на тварину – тотем. Страх перед демонами заставляв одягати талісмани та амулети від злих духів.

У рабовласницьку епоху в різних народів з'являються люди, основним заняттям яких було лікувати хворих. У Давньому Єгипті це були жреці, які передавали свої знання наступним поколінням на папірусах. В Александрії та інших містах Єгипту виникли бібліотеки з описом хвороб і ліків від них. Доступ до папірусів, які там зберігались, мав касдове обмеження. Жреці-лікарі займали високе становище в суспільній ієрархії. В Єгипті вірили в цілющу силу деяких богів, зокрема богині Місяця Ісиди та її супруга Осіріса.

Уже в наш час дослідження єгипетських мумій дало змогу виявити кістковий туберкульоз хребта, сліди абсцесів, прокази, каліцтва від поліомієліту. В одному з папірусів говориться, що лікарі порадили фараону ізолювати 80 000 прокажених у каменоломнях і покинутому місті. Отже, вже тоді була здогадка про можливість зараження контактною шляхом.

Дослідники наводять факти, що давні єгиптяни знали про поширення чуми щурами і малярії комарами. Історик Геродот пише, що єгиптяни, котрі жили в болотистій місцевості, будували собі хати з вежами. Загорнувшись у простирадло або у захисні сітки з дрібними чарунками, вони спали у вежі. У зв'язку з вітром комарі літали низько, і всі ці заходи запобігали зараженню.

Дуже стежили в Єгипті за дотриманням чистоти. Попри те, що будувались піраміди, і біля них скупчувались тисячі робітників, не було жодних епідемій. Лікарі, які були на будові, кожний день роздавали робітникам чистий одяг. Під страхом смерті робітники були зобов'язані митись кожний вечір, а свої фізіологічні потреби здійснювати у віддалених, спеціально відведених для цього місцях. Щодня всі проходили медичний огляд, і виявлених хворих негайно ізолювали. Кожного року старі бараки спалювались і в інших місцях

\* – скорочений виклад доповіді на науково-практичній конференції Асоціації інфекціоністів України «Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб» (30 травня 2005 р., м. Тернопіль)

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

будувались нові. Для лікування інфекційних хвороб широко використовувались рослини з антимікробними властивостями.

Українська оселя споконвіку відзначалася чистотою та охайністю, навіть у разі малого достатку чи нужди господарів. В обрядово-побутових традиціях нашого народу немало свідчень підтримання належного санітарно-гігієнічного стану помешкання та умов праці й ведення хазяйства. Одні з них мають наукове підґрунтя, інші наївне та умовне пояснення, але загалом вони формували такий спосіб життя й поведінки, який сприяв збереженню здоров'я і протидіям розповсюдженню різних хвороб [2].

Доцільною була порада закривати на ніч посуд з їжею та відро з питною водою, хоча пояснення цієї настанови у нашого сучасника може викликати поблажливу усмішку: «щоб туди не потрапив чорт». Або заборона гуртом їсти однією ложкою, щоб... «не посваритись».

Турботою про збереження здоров'я продиктована заборона витиратися спільним рушником та декільком особам розчісувати волосся одним гребінцем, бо це, мов, також неминуче веде до сварки. Сьогодні ми добре знаємо, що саме через побутові речі передаються так звані інфекції загального покриву тіла (парші, короста, трахома та багато інших). Масничку після роботи треба було ошпарити кип'ятком і підвісити на кілку у дворі для провітрювання й сушки на сонці. Безперечно, такі заходи згубно діють на мікроорганізми, перешкоджають їх розмноженню.

За давнім українським повір'ям, від хвороб людей захищають часник і цибуля. Щоб вберегтись під час мору, їх споживали декілька разів на день, ними натирали тіло, вішали в'язку часнику чи цибулі в хаті, чіпляли на шию зубець часнику. Це робилось задовго до відкриття в першій половині XX століття фітонцидів – біологічно-активних речовин, що утворюються вищими рослинами й здатні вбивати або пригнічувати ріст бактерій, мікроскопічних грибів, найпростіших. Здатність продукувати фітонциди (зокрема часником і цибулею) є одним з факторів природного імунітету рослин, що захищає їх від збудників інфекційних хвороб і комах-шкідників.

Особливе занепокоєння людності зумовлювали такі вкрай небезпечні інфекційні хвороби, як чума, натуральна віспа і холера. Оскільки ці хвороби схильні до швидкого поширення і часто закінчуються смертю захворілих, профілактичні заходи носили общинний характер. На Поділлі й в

Карпатах, щоб запобігти поширенню епідемії чуми, в помешканні розкидали гілки ялівцю, а на під'їзді до села розпалювали з цієї рослини багаття. Кімнату, де був хворий, обкурювали тліючим ялівцем. На сьогодні виявлено різнобічний лікувальний вплив ялівцю на організм людини, в тому числі антисептичний.

Щоби не допустити заносу пошесті, вдавались до оборювання села, а на його окраїнах ставили осикові хрести. Селище обходили з процесією і молитвами. Такі колективні дії мали позитивний вплив на психіку людей, вселяли в них надію, що лихо обійде стороною, і протидіяли поширенню панічного настрою.

З метою профілактики простудних хвороб широко пропагувалось загартування організму щоранковим обтиранням чи обливанням обличчя, шиї та грудей холодною водою або натиранням їх снігом чи льодом взимку. Цінною порадою треба вважати полоскання ротової порожнини настояним на вині або пиві хроном, що має антимікробні властивості та багатий на вітамін С.

Щоб запобігти захворюванню травного каналу, застосовувались звіробій, подорожник, чистотіл та інші рослини, відвари з яких мають протизапальну та антимікробну дію. На свіжу рану накладали листки подорожника, бо давно було запримічено, що він сприяє гоєнню і протидіє виникненню ускладнень. І подібних порад, яким сучасна медицина може дати об'єктивне пояснення та підтвердження доцільності, дуже багато.

Потужним чинником освячення санітарно-гігієнічних вимог було і залишається поширення християнської віри. У Святому Письмі не раз говориться про необхідність дотримання чистоти тіла, одягу та оселі. Біблія чітко наказує: «Коли якесь м'ясо доторкнеться до чого-небудь нечистого, не можна його їсти, на вогні його треба спалити» (Лев. 7:19). В іншому місці Господь каже: «Кожен, у кого буде течиво з тіла, через те течиво стане нечистим» (Лев. 15:5).

У Святому Письмі різко засуджуються розбещеність, гомосексуалізм, проституція. Вони, як відомо, сприяють поширенню інфекційних хвороб, у тому числі такої небезпечної, як СНІД.

Перше серйозне потрясіння схоластичне вчення про інфекційні хвороби отримало в епоху Відродження. Тоді Європа перенесла низку страшних епідемій [3]. І діяв принцип «*Cito, longe, tardo*», тобто в разі епідемії *cito* – швидко тікай, *longe* – якомога довше залишайся далеко і *tardo* – повертайся якнайпізніше.

Найбільш чітко до розуміння суті інфекційних хвороб наблизився італійський вчений Фракасторо (1478-1558). Він вважав, що від хворої людини до здорової передається живе начало – *contagium vivae* і ввів поняття «інфекція». Найбільш ефективним засобом від інфекції Фракасторо вважав ізоляцію і ретельне очищення місця, де знаходився хворий [4].

Згодом Антоні ван Левенгук (1632-1723), користуючись мікроскопом із 160-кратним збільшенням, вперше побачив живі мікроорганізми, назвавши їх *animalcula*, тобто звірятка.

У 1796 році англійський лікар Дженнер запропонував віспощення як засіб запобігання натуральній віспі. Тільки в XVIII столітті в Європі від цієї хвороби загинуло, за орієнтовними підрахунками, 60 млн людей. Метод Дженнера полягав у прищепленні коров'ячої віспи, яка перебігає дуже легко, але після неї вже не хворіли на натуральну віспу.

Новий поворотний пункт у дослідженні інфекційних хвороб припадає на середину XIX століття. Це була «золота пора» мікробіології. Зірками першої величини стали французький вчений Луї Пастер і німецький вчений Роберт Кох.

**Луї Пастер** (1822-1895): довів мікробну природу бродильних процесів; запропонував живу вакцину з ослаблених сибіркових бактерій для імунізації свійських тварин; розробив і ввів у медичну практику першу вакцину проти сказу з фіксованого вірусу, отриманого ним шляхом субдуральних пасажів дикого вірусу сказу через мозок кролів; заклав основи уявлень про штучний імунітет.

**Роберт Кох** (1843-1910): розробив техніку виділення і вирощування патогенних мікробів на штучних живильних середовищах; відкрив збудників сибірки, туберкульозу, холери; висунув і обґрунтував постулати, які дають право вважати виділений мікроб збудником інфекційної хвороби; увів туберкулінову пробу і цим запропонував спосіб виявлення прихованої інфекції.

Вагомий внесок в інфектологію та боротьбу з інфекційними хворобами зробили вітчизняні вчені.

**Ілля Ілліч Мечников** (1845-1916): заснував першу бактеріологічну лабораторію у Східній Європі – в Одесі; сформулював фагоцитарну теорію імунітету.

**Данило Кирилович Заболотний** (1876-1929): довів, що різні клінічні форми чуми – бубонна, легенева, шкірна – спричиняються одним і тим самим збудником; клінічні прояви чуми залежать від способу зараження. При проникненні *Y. pestis* через ушкоджену шкіру в людини розви-

вається шкірна або бубонна форма, через дихальні шляхи – легенева; тарбагани – одне з джерел збудника чуми в природі, а передача здійснюється через їх бліх [5].

**Лев Васильович Громашевський** (1887-1980): розробив учення про механізми передачі інфекційних збудників та рушійні сили епідемічного процесу; створив епідеміологічну класифікацію інфекційних хвороб.

Історія української медицини та її складової – клініки інфекційних хвороб – сягає у глибину віків. З XI сторіччя дійшли до нас свідчення про ченця Агапіта Печерського – знаменитого лікаря Київської Русі, який молитвою, зіллям і харчуванням лікував різних хворих, у тому числі інфекційних.

Інший чернець Києво-Печерського монастиря – Алімпій – рятував хворих від «вогневиці, малярії і пропасниці», користуючись фарбами, якими писав образи. Як було встановлено пізніше, фарби володіють антисептичною дією [6].

Пріоритет відкриття університетської кафедри інфекційних хвороб належить відомому інфекціоністові В'ячеславу Карловичу Стефанському. В 1908 р. цей учений запровадив курс заразних хвороб на медичному факультеті Новоросійського (Одеського) університету, а в 1921 р. організував першу в Україні кафедру інфекційних хвороб. У подальшому аналогічні кафедри були відкриті в усіх вищих медичних навчальних закладах, і цим були створені умови для підготовки лікарів-інфекціоністів [7].

За останню чверть XX століття у розшифруванні етіології інфекційних хвороб досягнуто блискучих успіхів. Цьому сприяла розробка принципово нових методів діагностики, насамперед імуноферментного методу і полімеразної ланцюгової реакції (1993 р.). За розробку останньої американський біохімік Кері Мюллес отримав Нобелівську премію.

За нашими підрахунками, протягом останніх 25 років відкрито понад 40 збудників інфекційних хвороб (не враховуючи мікози). Найбільшим досягненням, очевидно, було відкриття вірусу імунодефіциту людини, що спричиняє ВІЛ-інфекцію/СНІД, та нового класу інфекційних агентів – пріонів. Першовідкривачами збудника СНІДу стали американець Р. Галло і француз Л. Монтаньє (1983). Ним виявився лімфотропний ретровірус. Пріони складаються лише зі змінених (патогенних) власних білкових молекул і не містять нуклеїнових кислот. Відкриття пріонів стало науковою сенсацією XX століття. Зробив це відкриття у 1982 році американський біолог Стенлі Прюзинер, за що був удостоєний Нобелівської премії.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

У 80-ті роки збіглого століття світ був подивований відкриттям кислотостійкої бактерії *Helicobacter pylori*. Австралійські лікарі Дж. Варрен і Б. Маршал навели докази, що цей мікроб може спричинити розвиток гастриту типу В, дуоденіту та виразкової хвороби. До цього названі хвороби вважались неінфекційними.

Дослідження етіології різних патологічних станів триває. Все частіше з'являються повідомлення про етіологічне значення інфекційних агентів у хворобах, які досі вважались неінфекційними й традиційно відносились до інших клінічних спеціальностей. Наводиться немало доказів, що автоімунні процеси в підшлунковій залозі, котрі обумовлюють розвиток інсулінозалежного діабету, ініціюються ентеровірусами, найбільш вірогідно вірусами Коксаки типу В. Багато фактів засвідчують зв'язок деяких психічних хвороб з репродукцією вірусів. Так, шизофренія у декілька разів частіше виникає в потомства від вагітності, у 2-му триместрі якої мало місце захворювання матері на грип, а саме на цей період припадає інтенсивний розвиток ЦНС у плода. У хворих із депресією, неврозом із нав'язливими ідеями, суїцидом знайдено антигени вірусу хвороби Борна (BDV) і антитіла до них, а донедавна цей вірус вважався етіологічним чинником лише енцефаліту свійських тварин. Хвороба Борна у коней, овець, котів проявляється збудженням і агресією, а згодом виснаженням ЦНС (апатія, сонливість, втрата апетиту). У тварин і людей, котрі загинули, виявлено персистенцію вказаного вірусу в лімбичній ділянці мозку та запально-дистрофічні зміни.

Отже, із сучасних позицій науки й лікарської практики інфекційні хвороби треба розглядати як загальнобіологічну та інтегральну медичну проблему.

Людство вступило у третє тисячоліття від народження Ісуса Христа не тільки з вражаючими досягненнями науки та техніки, але й з безліччю серйозних проблем і негативних тенденцій, що загрожують існуванню будь-якого життя на Землі. З'являються все нові й нові факти на підтвердження невтішного висновку про те, що науково-технічний прогрес поряд з великими благами несе потенційне зло, розміри якого можуть переважити позитивні досягнення. Попри демократичні перетворення в суспільних відносинах, психологія людини змінилась мало, досі в її свідомості часто домінують егоїстичні наміри, реалізувати які вона бажає за рахунок своїх кровних братів і сестер, їхнього матеріального й душевного благополуччя, здоров'я і навіть життя.

Одним із найбільш загрозливих явищ нашого часу став тероризм і в тому числі біотероризм. У світі існує декілька десятків різних терористичних організацій. Вони пов'язані з певними етнічними групами, фанатичними сектами, злочинними політичними та мафіозними організаціями, які в будь-який спосіб прагнуть досягти своїх цілей. Не можна забувати й про психічно хворих осіб і кримінальні групи, які важко або й неможливо знешкодити. Терористичні вчинки сіють серед населення страх і зневіру в майбутнє. Так, опитування, проведене телекомпанією Fox, показало, що 15 % громадян США щодня занепокоєні можливістю терористичних актів. Кожний п'ятий опитаний думає про це декілька разів на тиждень, кожен третій – декілька разів на місяць.

Сьогодні біологічна зброя стала одним з потенційних факторів масового ураження не тільки збройних сил, але й передусім цивільного населення. До країн, що, ймовірно, розробляють біологічну зброю, експерти ООН відносять Єгипет, Ізраїль, Іран, Китай, Лівію, Північну Корею, Росію, США і Тайвань, а донедавна зачисляли ще й Ірак. За даними ФБР, зараз у США нараховується 22 тис. лабораторій, здатних виробляти біологічну зброю, а у світі – близько 1000 закладів, де зберігаються колекції патогенних бактерій, вірусів та інших мікроорганізмів. Фахівці доводять, що внаслідок розсіювання в повітрі 100 кг спор сибірки над будь-яким великим містом жертв буде набагато більше, ніж від вибуху водневої бомби потужністю в 1 Мт [8].

Від сімдесятих років збіглого століття людській спільноті притаманними були ейфорія та захоплення визначними досягненнями в боротьбі з інфекційними хворобами. Навіть серед лікарів поширилась думка про близьке закінчення ери цих хвороб. Завдяки профілактичним щепленням й іншим досягненням цивілізації в глобальному масштабі вдалося ліквідувати натуральну віспу. До подібного тріумфу людство наблизилось стосовно поліомієліту, значно зменшено поширення деяких інших інфекційних хвороб. Але цей успіх призвів до нехтування інфекціями та послаблення пильності, а також до звуження спеціалізованої профілактичної та лікувальної бази і, що найважливіше, до формування відповідного стереотипу мислення в багатьох практикуючих лікарів. Однак невдовзі виявилось, що таке міркування недалекоглядне й хибне. Поява поліантибіотикорезистентних збудників призвела до зростання захворюваності на деякі «старі» хвороби, а також спричинила серйозні терапевтичні труднощі (наприклад, у разі туберкульозу). У зв'яз-

ку з погіршенням імунпрофілактики серед населення в 90-х роках минулого століття Східну Європу й, зокрема, Україну охопила епідемія дифтерії. У цей же період внаслідок послаблення профілактичних заходів значно ускладнилась епідемічна ситуація із сибірки. Останніми роками в нашій країні реєструються місцеві випадки малярії.

Робота над вдосконаленням біологічної зброї триває. Згідно із заявою Британської медичної асоціації, скоро стане можливою доставка збудників з такою точністю, що вони зможуть уразити конкретні цілі – людей з відповідними генами або генетичним набором. Інші ж залишаться неушкодженими. Буде створено етнічну (генетичну) зброю, яка діятиме проти певної раси або етнічної групи.

Й досі у світі проводиться велика кількість досліджень з модифікації вірусів. Так, в останні роки австралійські вчені намагалися створити різновид вірусу, що діє на гризунів. Вчені провели просту генетичну мутацію вірусу «мишачої» віспи, для того щоб він викликав безплідність у гризунів. Вірус «мишачої» віспи звичайно викликає легкий перебіг хвороби. Яким же було здивування учених, коли через декілька днів усі тварини, що брали участь в експерименті, загинули (R.J. Jackson, 2001).

Це дослідження полягало в переносі гена, що кодує IL-4, у генетичний код «мишачої» віспи. Ідея зводилася до того, щоб стимулювати імунну систему мишей, аби вона відривала яйцеклітини, але був досягнутий ефект повного пригнічення імунної системи, що призводило до уразливості організму стосовно будь-якої інфекції.

Щоб істотно поліпшити систему медичної протидії біотероризмові, на нашу думку, в Україні потрібно здійснити ряд невідкладних заходів. Зокрема, необхідно прийняти закон, який би регулював оптимальні дії та співпрацю різних служб у разі біотерористичної атаки.

Світовий досвід свідчить про те, що високий рівень медичної допомоги можливий за умови беззаперечного дотримання принципу гуманізму, зокрема біоетики і медичної деонтології. Разом з тим західна психологія і філософія пішли далі.

Психологи Заходу користуються поняттям **емпатія**, яке означає співпереживання або таке відчуття іншої особи, яке веде до ліпшого порозуміння чи розуміння психічного стану цієї особи. Психотерапевти за допомогою спеціального тренування намагаються виробити в собі засади емпатії, щоб відчувати переживання пацієнта й у подальшому потурбуватись його долею.

Саме поняття емпатія є тільки частиною того,

що зветься милосердям чи любов'ю до ближнього. Християнське милосердя, як відомо, полягає не тільки в співчутті, але й також передбачає готовність надати відповідну послугу людині, котра цю послугу потребує.

Надаючи важливого значення емпатії у вихованні дітей, лікарській, адвокатській роботі та інших видах діяльності, за кордоном вже давно існують і успішно розвиваються національні товариства з емпатії. В Україні ще рік тому, очевидно, у медицині слово емпатія не мало широкого вжитку. Ми провели тоді опитування лікарів і науковців, але стикнулись з нерозумінням цього терміну.

На нашу думку, впровадження вчення про емпатію буде сприяти поліпшенню морального клімату у взаєминах лікаря з пацієнтом, допоможе підвищити якість лікарської допомоги. Настала нагальна потреба ознайомити інфекціоністів і студентів із засадами емпатії в роботі з інфекційними хворими.

Зараз у залі сидить еліта інфекційної служби України. Багато з вас 20-30 років і більше надає лікарську допомогу інфекційним хворим. Проте я осмілюсь припустити, що мало хто знає, що інфекційні хворі мають свого патрона, якого звать Рох (у французькій мові Рош). Я про це довідався лише минулого року, а на Заході його дуже давно шанують [9].

Святий Рох народився в 1295 році на півдні Франції. Його батьки належали до багатой знаті. Коли батько Роха помирав, він заповів єдиному сину роздати своє багатство бідним і знедоленим й присвятити життя хворим. Подорожуючи, Рох переходив з міста в місто, надавав допомогу людям. У той час розпоширилась епідемія чуми, від якої вимирало населення. Багатьом хворим Рох допоміг, але невдовзі сам захворів. Дізнавшись про це, люди зажадали від властей прогнати Роха, щоб він не передав заразу іншим. У стані гарячки Рох добрався до видолінку, де зліг біля джерела води.

Один багатий міщанин побачив, що його собака кудись носить у зубах хліб. Пішов навзірці й дійшов до помираючого. З свого боку, також вирішив йому допомогти, будучи під враженням від вчинку свого улюбленого пса.

Після видужання Рох поселявся в містах, уражених чумою, доглядав і лікував хворих. І більше ні разу не захворів на чуму. (Тепер ми знаємо, що без антибактерійної терапії видужує коло 5 % людей, і в них на все наступне життя зберігається імунітет). Так дійшов Рох до міста, де народився. Але в той час це місто ворогувало із сусіднім містом.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Роха запідозрили в шпiонажi й вкинули у в'язницю. У тюрмi Рох пробув 5 рокiв i помер в 1327 роцi. Коли його роздягнули, то на плечi побачили родиму пляму у формi хреста. Доповiли про це меру, i той зрозумiв, що втратив племiнника. Роха з великими почеснями поховали, а згодом Ватикан його канонiзував, тобто зарахував до лику святих.

Зараз у Францiї, Италiї та iнших країнах гiдно вшановують Роха. Його iменем названi вулиці, медичні, культові та iнші заклади, громадські організації, споруджені пам'ятники. У столиці Чехії Празі діє Інститут інфекційних хвороб ім. св. Роха. У католицькому календарі день св. Роха припадає на 16 серпня.

І на цій духовній ноті дозвольте закінчити свій виступ і побажати учасникам конференції плідної праці та приємних вражень.

### Література

1. Кажал Н., Ифтимович Р. Из истории борьбы против микробов и вирусов. – Бухарест: Научное изд-во, 1968. –

402 с.

2. Болтарович З. Народна медицина українців. – Київ: Наукова думка, 1990. – 230 с.

3. Васильев К.Г. История эпидемий и борьба с ними в России в XX столетии. – М.: Медицина, 2001. – 256 с.

4. Оларчик А.С., Оларчик Р.М. Коротка історія медицини // Лікарський вісник. – 1991. – Т. 38, № 3. – С. 2-160.

5. Ганіткевич Я. Українські лікарі-вчені першої половини XX століття та їхні наукові школи. Біографічні нариси та бібліографія. – Львів, 2002. – 544 с.

6. Київська традиція і східний обряд в Українському християнстві (Науковий збірник) / За ред. проф. А. Колодного і А. Гудими. – Київ-Тернопіль, 2004. – 216 с.

7. Нариси з історії клінічної інфектології / За ред. проф. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 308 с.

8. Андрейчин М., Копча В. Біотероризм: Медична протидія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 300 с.

9. St. Roch or San Roque: <http://saints.catholic.org/saints/roch.html>

© Панченко Л.О., Торяник І.І., Попова Н.Г., 2005  
УДК 578.825:616.98

**Л.О. Панченко, І.І. Торяник, Н.Г. Попова**

## СУЧАСНІ КЛІНІКО-ВІРУСОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

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

В інфекційній патології людини в останні роки все більшого значення набувають герпесвіруси, що входять до великої родини *Herpesviridae* [1]. Герпесвірусна інфекція (ГВІ) відома більш ніж два століття. Основні її симптоми описані ще Гіппократом [2]. Проте, досі ГВІ залишається загадковою та недостатньо вивченою. У числі до кінця не розкритих питань – проблема латентності герпесвірусів та частого перебігу захворювань, спричинюваних цими вірусами, у субклінічній формі, не зовсім з'ясовані причини високої інфікованості та захворюваності ГВІ у світі.

На сьогодні ГВІ у багатьох країнах Західної Європи та Америки вважається як захворювання з епідемічним розповсюдженням [3]. У Росії ГВІ розглядають як «невідому епідемію» [4]. Показник смертності від герпесвірусних інфекцій, особливо у разі розвитку тяжких пошкоджень ЦНС та ди-

семінованих форм, за даними ВООЗ, посідає друге місце після грипу [1].

Ймовірні статистичні дані щодо рівня захворюваності на ГВІ в Україні, на жаль, до тепер відсутні. Однак вітчизняні дослідники відзначають значну розповсюдженість різних форм герпесвірусних інфекцій серед населення з тенденцією до подальшого зростання [5, 6]. Одним з головних факторів великої інфікованості та захворюваності на ГВІ вважається зростання популяції імунокомпрометованих осіб, соціальні фактори, звичаї та ін. [7].

У численних дослідженнях доведено можливість вертикальної передачі герпесвірусів від інфікованої матері до плоду та загибель останнього [8-11]. Не викликає сумніву здатність ВПГ виступати у ролі ко-фактора прогресування ВІЛ-інфекції та СНІДу [12]. Наведені дані свідчать про актуальність, багатогранність і медико-соціальну значущість пробле-

ми ГВІ. Очевидною стала необхідність зосередження уваги на клінічних особливостях атипичних і субклінічних форм захворювання, а також використання сучасних лабораторних методів їх діагностики для підвищення ефективності специфічного лікування та профілактики ГВІ.

Найважливішими збудниками ГВІ до недавнього часу вважали п'ять представників родини *Herpesviridae*: віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів (ВПГ-1; ВПГ-2), вірус вітряної віспи (герпес зостер – ВГЗ – 3-й тип), вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), або герпесвірус 4-го типу, та цитомегаловірус (ЦМВ), або герпесвірус 5-го типу. У середині 80-х років, завдяки розробці культивування лімфоцитів крові *in vitro*, стала можливою ізоляція від хворих на лімфопроліферативні захворювання герпесвірусів 6-го (ГВЛ-6), 7-го (ГВЛ-7) та 8-го (ГВЛ-8) типів [13-16].

На основі біологічних властивостей та особливостей реплікації, клінічної картини і патогенезу захворювань, спричинених зазначеними збудниками, всі герпесвіруси, відповідно до рекомендацій Міжнародного Комітету з таксономії вірусів, були розділені на 3 субродини ( $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ ). До субродини  $\alpha$ -вірусів увійшли нейротропні віруси 1-го, 2-го та 3-го типів, до  $\beta$ -субродини – лімфотропні герпесвіруси 5-го, два варіанти А і В 6-го та 7-го типу, а до  $\gamma$ -субродини – герпесвірус 4-го та 8-го типів (саркома Капоші – асоційований герпесвірус). Роль нових типів герпесвірусів у патології людини з'ясовується, розробляються методи їх детекції та ідентифікації. У 1995 р. на 3-му міжнародному форумі, присвяченому проблемам герпесвірусів та їх ролі в інфекційній патології, дослідниками була висловлена стурбованість з приводу зростання значення ЦМВ, ВЕБ та герпесвірусів 6-го, 7-го та 8-го типів в інфектології. На з'їзді було відпрацьовано рекомендації з моніторингу тяжких хвороб, які вони спричиняють, підкреслено необхідність розробки нових діагностичних методів для виявлення герпесвірусів і вивчення особливостей клінічного перебігу захворювань. У рекомендаціях наведено стратегічні напрямки щодо запобігання трансмісії герпесвірусів з урахуванням конкретного типу вірусу (ЦМВ, ВЕБ, саркома Капоші-асоційованого вірусу) [7].

Отже, ГВІ можуть спричинятися різними за своїми властивостями та характером реплікації збудниками, а також можливістю викликати гостру, хронічну і латентну форми інфекції [17-19].

Клінічні прояви ГВІ, обумовлених  $\alpha$ -герпесвірусами, характеризуються значним поліморфіз-

мом. Вони залежать від локалізації місця ураження, давнини захворювання, віку хворого, стану його імунної та нервової систем – факторів, які зумовлюють тяжкість та прогноз можливого розвитку ускладнених форм хвороби [20, 21].

Характерною рисою ВПГ-інфекції є поява везикулярних висипань на різних ділянках шкіри та слизових оболонках ротової порожнини, губ або геніталій. Не так часто, проте з наявністю тяжкого стану, перебігають неонатальний герпес, мультиформна еритема, герпетична екзема, ураження очей та ЦНС.

Численними дослідженнями встановлено, що в більшості випадків первинна інфекція спостерігається у ранньому дитячому віці з наступним переходом до латентного стану або до персистуючої інфекції [16, 22].

Сьогодні встановлено, що інфікованими одним або декількома штамами ВПГ після 18-річного віку є більш ніж 90 % населення Землі [16-18, 20, 23].

На мал. 1 показано можливість клінічного, субклінічного перебігу рецидивних форм ВПГ-захворювань, а також латентного вірусоносійства.

Активаторами ВПГ можуть бути ендогенні та екзогенні фактори: зниження імунореактивності організму (імунодефіцит, інтерференова недостатність), фізичний або емоціональний стрес, перегрів або переохолодження, гормональні порушення, ультрафіолетове опромінення, вживання кортикостероїдів та інших препаратів.

Нині не викликає сумніву той факт, що ГВІ є хворобою всього організму з ураженням практично всіх органів і систем (імунної, кровотворної, лімфатичної, ЦНС та ін.), які відповідають за гомеостаз організму хазяїна. Зазначені дані дають підстави розглядати ВПГ-інфекцію як системне захворювання з переважним ураженням того чи іншого органу [5, 7, 23].

Однак досі у практичній роботі широко використовуються не етіопатогенетичний, а часто помилковий «топічний» діагноз.

У статті Л.Н. Хахаліна наводяться основні «топічні» діагнози у хворих на ГВІ з локалізацією везикул на різних органах. Автором зазначається, що такі діагностичні помилки ведуть до хибної інтерпретації суті захворювання та перешкоджають призначенню специфічної терапії [19]. Сучасні методи лабораторної діагностики, які постійно удосконалюються в плані підвищення специфічності та чутливості, дають можливість використання останніх для уточнення етіології хвороби та призначення антигерпесвірусного лікування не ураженого органу, а всього організму в цілому [24, 25].

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Ключовим питанням герпесвірусів є розгадка їх здатності після первинної інфекції до латентного існування в нервових клітинах гангліїв сенсорних нервів протягом всього життя хазяїна [16, 21]. Встановлено тісне інтегрування герпесвірусів з організмом хазяїна, що, ймовірно, пов'язано з їх великим геномом. Останній кодує високоспеціалізовані функції, які модифікують оточуюче хазяїна середовище [16].

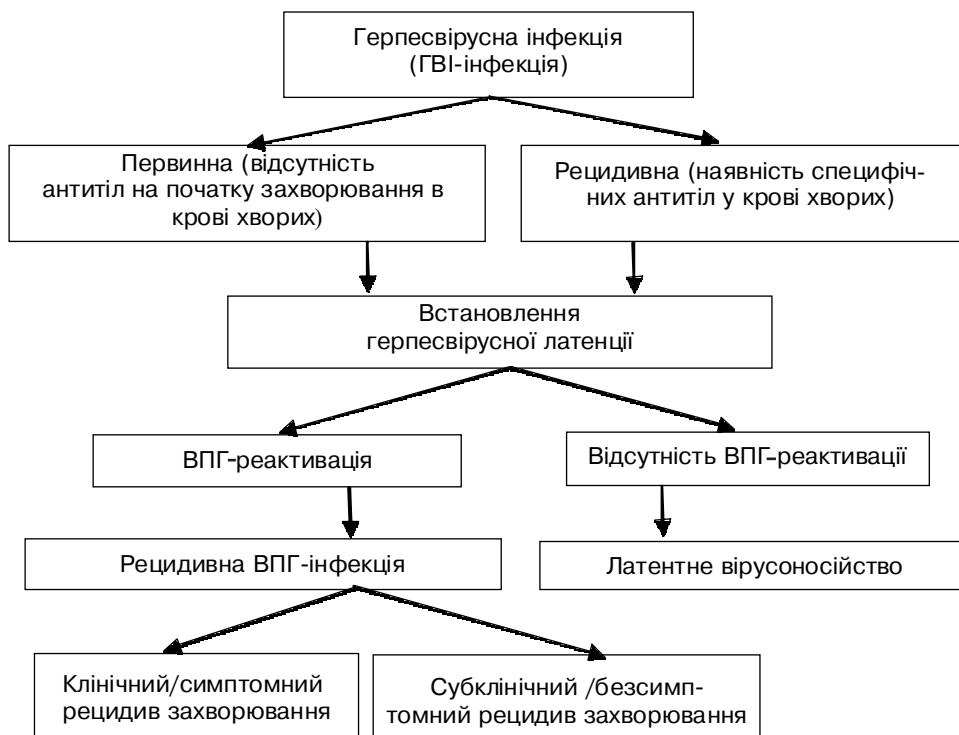
Природа латенції герпесвірусів як спосіб їх виживання в природі ще до кінця не з'ясована, але деякі важливі молекулярні механізми встановлення латенції вже відомі [21]. Показано, що в стані латенції герпесвірусна ДНК персистує в організмі інфікованого хазяїна без експресії глікопротеїнів, які визначають інфекційність вірусу і є важливими факторами гуморального і клітинного імунітету. Латенція встановлюється, якщо кількість копій ДНК вірусу приблизно дорівнює 10-100 на клітину сенсорного нейрона, який вкриває латентний вірус. Під впливом різних активуючих факторів кількість копій ДНК може перевищувати цей показник і починатися реплікація інфекційних віріонів з наступною маніфестацією рецидивів ВПГ-захворювання [26].

У встановленні латенції крім вірусних та клітинних факторів важливу роль відіграє також імунна система організму. Відомо її значення у запобіганні розповсюдженню вірусу після первинної чи рецидивної інфекції. Тільки за умов зниження імунного захисту можливий клінічно тяжкий ступінь ВПГ-захворювання з ускладненнями.

Таким чином, дослідження останніх років у сфері вивчення механізмів, за допомогою яких герпесвіруси встановлюють, підтримують і реактивують з латентного стану, показали, що основою феномену латенції є комплекс взаємозв'язаних 3 факторів: вірусних, клітинних та імунних. Від розв'язання проблеми латенції герпесвірусів значною мірою залежить розробка стратегії контролю за герпесвірусами та їх реактивацією для зниження трансмісії ГВІ серед населення. У цьому провідна роль повинна належати супресивній антивірусній терапії та вакцинопрофілактиці.

### Висновки

1. Герпесвірусна інфекція представлена на сьогодні 8 типами збудників родини *Herpesviridae*, які належать до 3 субродин ( $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ ) і викликають різноманітну патологію у людини.



Мал. 1. Форми ГВІ і латентне вірусоносійство.

2. Використання «топічного» діагнозу не відображає дійсного характеру ВПГ-інфекції як захворювання всього організму з ураженням того чи іншого органу.

3. Латенція – спосіб виживання герпесвірусів у природі. В її встановленні суттєва роль належить вірусним, клітинним та імунним факторам.

4. Здатність до латенції та реактивації з розвитком маніфестних форм захворювання обумовлює необхідність розробки стратегії контролю за ГВІ.

### Література

1. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюлл. ВОЗ. – 1991. – Т. 69, № 3. – С. 11-19.
2. Roizman B., Whitley R. The nine ages of herpes simplex virus // *Herpes*. – 2001. – V. 8, N 1. – P. 23-27.
3. Mindel A. Genital herpes – the «forgotten epidemic» // *Ibid.* – 1994. – V. 1, N 2. – P. 39-48.
4. Неизвестная эпидемия: Сборник работ. – Смоленск: из-во «Фармаграфикс». – 1997. – 105 с.
5. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей. – Харьков, 1998. – 80 с.
6. Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть // *Сучасні інфекції*. – 1999. – № 2. – С. 18-23.
7. Sandström E., Whitley R.J. The increasing importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and the human herpesvirus types 6, 7 and 8 // *Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3<sup>rd</sup> Annual Meeting*. – 1995. – P. 1-29.
8. Гречанина Е.Я., Жадан И.А., Радченко Е.А., Панченко Л.А. Внутриутробное инфицирование плода: клинические и микробиологические аспекты // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2002. – № 3. – С. 116-118.
9. Писарева С.П., Толкач С.М., Нетреба Н.И., Сорокин А.В. Применение отечественного специфического иммуноглобулина для лечения герпеса простого типа 2 у беременных // *Здоровье женщины*. – 2004. – № 2 (18). – С. 1-6.
10. Shleiss M.R. Vertically transmitted herpesvirus infections // *Herpes*. – 2003. – V. 10, N 1. – P. 4-11.
11. Panchenko L., Grechanina E., Popova N. et al. Detection of Herpes Simplex Virus (HSV) in accidental abortions in women // *11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Microbiology and Infection (Abstracts)*. – 2001. – V. 7, Suppl. 1. – P. 146.

12. Fackelmann K.A. Herpesvirus may boost AIDS expression // *Sci. News*. – 1989. – V. 135, N 4. – P. 55.
13. Salahuddin S.L., Ablashi D.V., Markham P.D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders // *Science*. – 1986. – V. 234. – P. 596-600.
14. Frenkel N., Schirmer E.C., Wyatt L.S. et al. Isolation of a new virus from human CD 4+ cell // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – V. 87. – P. 1865-1869.
15. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma // *Science*. – 1994. – V. 266. – P. 1865-1869.
16. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов – новые патогены семейства *Herpesviridae* // *Вопр. вирусол.* – 1999. – № 3. – С. 105-111.
17. Семенова Т.Б., Губанова Е.И. Современные представления о клинике, особенностях эпидемиологии и лечении простого герпеса // *Лечащий врач*. – 1999. – № 2-3. – С. 11-16.
18. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. – СПб: Лань, 1999. – 192 с.
19. Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека // *Consillium Medicum*. – 1999. – V. 1, N 1. – P. 1-24.
20. Stanberry L.R. Editorial: Herpes simplex virus infections: behavioural and biomedical aspects // *Herpes*. – 2002. – V. 9, N 3. – P. 59.
21. Sandström E., Whitley R.J. Genital and orofacial herpes simplex virus infections – clinical implications of latency // *Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3<sup>rd</sup> Annual Meeting*. – 1995. – 39 p.
22. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1995. – 21 с.
23. Редакционная заметка. Герпетический иммунодефицит как условие генерализованного патологического процесса // *Вопр. вирусол.* – 1990. – № 6. – С. 524-526.
24. Диордица С.В. Разработка методов быстрой диагностики герпетической инфекции и типирования ее возбудителя: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 23 с.
25. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Львов Д.Н., Никитина А.А. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека // *Вопр. вирусол.* – 2000. – № 4. – С. 7-13.
26. Roizman B., Sears A. Herpes simplex virus and their replication // *The Human herpesviruses (Roizman B., Lopez C., Whitley R. eds.)*. – New York: Raven Press, 1993. – P. 11-68.

# ІНСТРУКТИВНІ МАТЕРІАЛИ

© Мухарська Л.М., 2005  
УДК 616.921.5-022.39(477)

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СЛУЖБА  
ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО ДЕРЖАВНОГО САНІТАРНОГО ЛІКАРЯ УКРАЇНИ  
ПОСТАНОВА

## ПРО ПОСИЛЕННЯ ЗАХОДІВ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ПТАШИНОГО ГРИПУ

від 29.08.2005 р.

№ 6

Я, заступник Головного державного санітарного лікаря України Мухарська Людмила Мирославівна, проаналізувавши епідемічну й епізоотичну ситуацію щодо захворюваності на пташиний грип у країнах Південно-Східної Азії, Японії, Республіці Казахстан та у Російській Федерації, а також констатуючи той факт, що поширення інфекції серед птахів збільшує ймовірність її прямої передачі людям і кожен новий випадок інфікування людей підвищує потенційну трансмісивність вірусу шляхом або його адаптивних мутацій, або рекомбінації, наголошую, що поява штаму H5N1, який вільно передається від людини до людини, може означати початок пандемії.

Тому вакцинація людей із високою вірогідністю контакту з інфікованим домашнім птахом існуючими вакцинами, ефективними проти циркулюючих штамів грипу, може зменшити можливість зараження одночасно штамми пташиного грипу і грипу людей і таким чином знизити ризик обміну генами.

Працівники птахофабрик, а також залучені до догляду за домашньою птицею повинні бути обов'язково захищені відповідним одягом й обладнанням.

Із метою забезпечення готовності до пандемічного поширення вірусу грипу в Україні та згідно із Законом України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»

### ПОСТАНОВЛЯЮ:

1. Рекомендувати Раді Міністрів Автономної Республіки Крим, обласним, Київській та Севастопольській міській державним адміністраціям, органам місцевого самоврядування:

1.1. Розглянути питання епідемічної та епізоотичної ситуації щодо пташиного грипу, внести необхідні корективи в регіональні плани підготовки до пандемії грипу. Організувати постійну і чітку координацію роботи з профілактики грипу відповідних органів та установ. Забезпечити обмін оперативною інформацією.

1.2. Передбачити виділення додаткових асигнувань на вжиття профілактичних та протиепідемічних заходів, створення запасу діагностичних та лікувальних препаратів,

діагностиків для проведення лабораторних досліджень на вірус пташиного грипу у людей методами РПГА і ПЛР, здійснення імунопрофілактики протигрипозною вакциною, підготовленою для сезону 2005-2006 років, у передепідемічний період захворюваності на грип і ГРВІ, у тому числі працівникам птахогосподарств для запобігання можливому одночасному зараженню циркулюючими вірусами пташиного і людського грипу, підготовку госпітальних баз на випадок поширення захворювання, формування додаткових бригад медичних працівників для здійснення подвірних обходів з метою виявлення хворих на грип та інфікованих.

1.3. У разі масової загибелі птиці, ураженої вірусом грипу:

- створити оперативний штаб для координації діяльності із запобігання поширенню епізоотії птахів, забезпечити щоденний обмін інформацією між відповідними відомствами і службами, провести засідання проти епідемічних і протиепізоотичних комісій;

- сприяти органам та установам, що здійснюють державний санітарно-епідеміологічний і ветеринарний нагляд, птахогосподарствам і населенню у вжитті ветеринарно-санітарних, профілактичних і санітарно-протиепідемічних (профілактичних) заходів у разі поширення грипу серед домашньої птиці.

2. Рекомендувати Державному департаменту ветеринарної медицини Мінагрополітики України:

2.1. Розробити плани ветеринарно-санітарних заходів з метою локалізувати і ліквідувати епізоотії пташиного грипу.

2.2. Проводити моніторинг циркуляції вірусу грипу серед дикої та домашньої птиці для встановлення меж поширення інфекції та її генетичного розмаїття.

2.3. Навчити працівників птахогосподарств навичкам захисту і запобігання зараженню вірусом пташиного грипу.

2.4. У разі масової загибелі птиці, ураженої вірусом грипу:

- передбачити знищення усіх видів домашньої птиці в постраждалих населених пунктах із дотриманням правил безпеки та заборонити вивезення за їх межі продуктів птахівництва, живої птиці, кормів тощо;

## ІНСТРУКТИВНІ МАТЕРІАЛИ

- запровадити режим ветеринарного карантину в населених пунктах та ізолювати домашню птицю від контакту з дикими водоплавними птахами.

3. Керівникам птахогосподарств, незалежно від організаційно-правової форми власності, рекомендувати:

3.1. Забезпечити працівників засобами індивідуального захисту на випадок виникнення пташиного грипу

3.2. Не допускати до роботи з інфікованою птицею осіб віком понад 60 років, а також із захворюваннями серцево-судинної та дихальної систем.

4. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам управлінь охорони здоров'я обласних і Севастопольської міської державних адміністрацій, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської міської державної адміністрації, Головним державним санітарним лікарям Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя, водного, залізничного, повітряного транспорту:

4.1. Забезпечити готовність лікувально-профілактичних закладів до виявлення хворих на ранній стадії захворювання, достатній запас лікарських препаратів та дезінфекційних засобів.

4.2. Подати перелік україно необхідних у період пандемії грипу лікувальних, діагностичних та імунобіологічних препаратів і лабораторного обладнання до територіальних органів виконавчої влади для створення їх невичерпного запасу.

4.3. Організувати імунізацію осіб, у тому числі тих, які контактують із домашньою птицею, протигрипозною вакциною з метою запобігання одночасному зараженню вірусами пташиного та людського грипу.

4.4. Забезпечити моніторинг циркуляції вірусів грипу і захворюваності, негайно поінформувати МОЗ України та Український центр грипу та ГРВІ про випадки виділення вірусу грипу й масові захворювання на грип і гострі респіраторні вірусні інфекції, у тому числі серед працівників птахогосподарств.

4.5. Організувати навчання медичних працівників у сфері клініки, диференціальної діагностики, лікування, епідеміології і профілактики пташиного грипу.

4.6. Забезпечити своєчасний облік усіх осіб, що мають контакт з інфікованою птицею, а також членів їх родин, установити за ними медичне спостереження, поінформувати їх про необхідність негайного звернення в лікувально-профілактичні заклади у разі появи симптомів гострого респіраторного вірусного чи інфекційного захворювання очей.

4.7. Проводити широку санітарно-освітню роботу серед населення щодо засобів індивідуального захисту та профілактики грипу і гострих респіраторних вірусних інфекцій.

4.8. У разі масової загибелі птиці, ураженої вірусом грипу:

- здійснювати подвірні обходи в постраждалих населених пунктах із метою виявлення захворілих, виділити додатковий медичний персонал;

- організувати проведення серологічного контролю на наявність антитіл до вірусу пташиного грипу серед працівників птахогосподарств;

- проводити лабораторні дослідження на наявність вірусу грипу А (H5N1) серед працівників птахогосподарств і контактних осіб у населених пунктах із зареєстрованою епізоотією птахів за підозри на грип і ГРВІ;

- забезпечити проведення екстреної профілактики пташиного грипу за допомогою засобів неспецифічної дії в осередках його виникнення.

5. Головним державним санітарним лікарям Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя, водного, залізничного, повітряного транспорту:

5.1. Посилити державний санітарно-епідеміологічний нагляд за птахогосподарствами, забезпечити контроль за вжиттям протиепідемічних заходів персоналом, що бере участь у масовому забитті та утилізації птиці, за водопостачанням і продуктами харчування.

5.2. У разі масової загибелі птиці, ураженої вірусом грипу, здійснювати контроль за дотриманням техніки безпеки, забезпеченням індивідуальними засобами захисту осіб, які беруть участь в утилізації загиблої птиці, ужиттям комплексу дезінфекційних заходів із метою запобігання можливому інфікуванню.

6. Керівнику Українського центру грипу та ГРВІ рекомендувати для координації діяльності підтримувати тісний зв'язок із Всесвітньою організацією охорони здоров'я з питань розвитку епідемічної та епізоотичної ситуації, терміново розробити та подати в установленому порядку на затвердження до МОЗ України план протиепідемічних заходів щодо запобігання поширенню пташиного грипу.

7. Ця постанова обов'язкова для виконання центральними органами виконавчої влади, установами, організаціями, юридичними та фізичними особами з дня її прийняття.

8. Департаменту державного санітарно-епідеміологічного нагляду МОЗ України цю постанову довести до відома та виконання відповідних відомств, організацій та суб'єктів підприємницької діяльності.

9. Про виконання цієї постанови поінформувати Центральну санітарно-епідеміологічну станцію МОЗ України до 15 вересня 2005 року і надалі 20 числа щомісяця.

10. Головному лікарю Центральної санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України 25 числа щомісяця подавати до МОЗ матеріали про виконання цієї постанови.

11. Контроль за виконанням постанови залишаю за собою.

12. Ця постанова може бути оскаржена у порядку, встановленому законодавством України.

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Авсюкевич О.Є., Козак І.М., 2005  
УДК 616.995.121(477.84)

**О.Є. Авсюкевич, І.М. Козак**

# ПРОВИПАДКИ ЕХІНОКОКОЗУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Тернопільська обласна санепідемстанція

Ехінококоз – одна з найтяжчих паразитарних хвороб людини і тварин, гельмінтоз, спричинений ціп'яком *Echinococcus granulosus*, що характеризується повільним розвитком паразитарних кіст, переважно у печінці, а також в інших органах і тканинах. Ехінококоз може ускладнюватись розривом кіст з розвитком анафілактичного шоку та наступним обсіменінням, а також нагноєнням.

Ехінококоз серед людей на території Тернопільської області не реєструвався більше 20 років.

Перші випадки ехінококозу в області почали реєструватися з 2001 року. За останні 5 років встановлено 12 випадків. З них усі місцеві: чоловіків – 2 (16,7 %), жінок – 10 (83,3%). За віковими категоріями розподіл був таким: дітей до 14 років – 1 випадок, 50-60 років – 6 випадків і старше 60 років – 1 випадок. Печінка була уражена ехінококовими кістами у 7 хворих (58,3 %), легені – у 5 (41,7 %), печінка разом з легенями – в 1 випадку (8,3 %).

Тривалість захворювання у більшості хворих становила 2-5 років. В основному ехінококоз був виявлений в осіб, які проживають у сільській місцевості. Це пояснюється тіснішим контактом сільського населення з тваринами, які є основними господарями цього гельмінту, а також недостатнім дотриманням правил гігієни. При зверненні за медичною допомогою ехінококоз було запідозрено у 8 випадках, у 3 хворих при госпіталізації встановлено рак легень, в одному – абсцес печінки. Серологічно ехінококоз підтверджено у 7 хворих, цитологічно – в 11 випадках.

Ехінококоз поширений серед тварин області. Ураженість цим гельмінтом свиней протягом останніх 10 років коливалась від 54,3 до 14,6 %, ураженість собак – від 9,5 до 12 %. Це

свідчить про наявність в області вогнищ ехінококозу, небезпеку поширення цього захворювання серед людей.

Наводимо короткий опис типових випадків ехінококозу, зареєстрованих в області.

*Хвора П., мешканка Лановецького району, госпіталізована в обласний клінічний онкологічний диспансер. Діагноз при направленні: С-г pulmonum dextrum нижньої частки. Скарги на задишку, періодичний кашель, загальну слабкість, болі в ділянці нижньої частини правої легені. Діагноз при госпіталізації: С-г нижньої частки правої легені, II стадія, II клінічна група. TrN<sub>0</sub> M<sub>0</sub> (S<sub>9-10</sub>). Діагноз клінічний: С-г нижньої частки правої легені, периферична форма. Гіпертонічна хвороба II ступеня, хронічний калькульозний холецистит. Варикозне розширення вен ніг. Проведена резекція нижньої третини правої легені. Вилучена пухлина (діаметр 8 см) направлена на цитологічне дослідження. Результат: молоді паразити, сколекси, гачки ехінококу. З епіданамнезу з'ясовано, що в господарстві є собаки безприв'язного утримання. Випадки згодовування ураженої ехінококом печінки собакам не пригадує.*

*Хвора К., мешканка Теребовлянського району, госпіталізована в обласний клінічний онкологічний диспансер. Діагноз при направленні: периферичний С-г правої легені з метастазуванням в ліву легеню. Туберкульоз легені. Скарг не мала. При дослідженні вмісту пухлини (діаметр 5 см), вилученої при резекції нижньої третини правої легені, виявлені молоді паразити, гачки ехінококу.*

Враховуючи епізоотичну та епідситуації з ехінококозу в області, прогноз несприятливий, проблема потребує вирішення як в соціальному, так і в медико-ветеринарному плані.

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.9(092)(477)

## ЛІКАР, НАУКОВЕЦЬ, ВІНАХІДНИК, ЛЮДИНА. До 70-ліття Олексія Спиридоновича Луцка

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Олексій Спиридонович Луцук народився 20 жовтня 1935 р. в с. Огородники Брестської області в селянській родині. У 1945 р. сім'я переїхала до м. Бреста, де він закінчив 8 класів середньої школи. Згодом, у 1953 р., закінчив фельдшерсько-акушерську школу з відзнакою. Під час навчання у цій школі працював лаборантом.

Після закінчення фельдшерсько-акушерської школи був включений у 5 % відмінників для продовження навчання в інституті. На підставі цього був зарахований студентом Львівського державного медичного інституту, який закінчив у 1959 р. на відмінно. Навчання в інституті весь час поєднував з роботою в медичних закладах м. Львова на посаді середнього медичного працівника.

Спочатку працював лікарем у медсанчастині м. Ново-Волинськ Львівсько-Волинського вугільного басейну, а з 1971 р. – в обласній лікарні м. Луцька на посаді інфекціоніста.

Весь час не покидало бажання займатись науковою роботою і підвищувати свій професійний рівень. З 1962 по 1964 рр. навчався в клінічній ординатурі при кафедрі інфекційних хвороб Львівського медичного інституту, а з 1966 по 1970 рр. – у заочній аспірантурі при Київському науково-дослідному інституті інфекційних хвороб. Цікаво, що перші винаходи Олексія Спиридоновича стали першими не тільки для нього, але й для згаданого НДІ. Будучи на практичній роботі, у 1973 р. захистив кандидатську дисертацію.

З 1981 р. О.С. Луцук – асистент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Тернопільського медичного інституту (тепер медичний університет ім. І.Я. Горбачевського), а з 1984 р. – доцент цієї ж кафедри.



За роки лікарської і викладацької роботи плідно займався винахідництвом і раціоналізаторством й активно залучав до цього медичних працівників. За досягнуті успіхи Президією Центральної ради ВСВР був відзначений значком «Отличнику изобретательства и рационализации» (1975 р.).

Є автором 40 розробок на рівні винаходів, 49 раціоналізаторських пропозицій (з них 6 галузевих). Експонати Олексія Спиридоновича неодноразово демонструвались на ВДНГ СРСР і УРСР та були відзначені дипломами й медалями (1984-1988 рр.). О.С. Луцку присвоєно почесне звання «Заслужений винахідник України».

О.С. Луцук – висококваліфікований лікар і педагог, здібний організатор, відомий вчений-інфекціоніст. Він автор більше 130 наукових праць з проблем діагностики і лікування хвороб товстої кишки, організації та проведення регідратаційної терапії. Принципово новою ідеєю лікування хворих на гострі кишкові інфекції став розроблений О.С. Луцком метод місцевої терапії шляхом обпилення слизової оболонки товстої кишки аерозолем медикаментів. Цей метод переріс у науковий напрямок, який і досі є одним з головних у діяльності кафедри інфекційних хвороб, на якій нині працює ювіляр. Варто згадати, що зазначений спосіб лікування виявився високоефективним не тільки для багатьох хворих, але й ключовим у дисертаційних роботах цілої плеяди молодих науковців.

Своїм багатим досвідом інфекціоніста Олексій Спиридонович щедро ділиться з колегами, проявляючи особливу турботу про молодих лікарів. У стосунках з колегами виділяється інтелігентністю, доброзичливістю і щирістю.

Щиро бажаємо ювілярові доброго здоров'я, особистого щастя, творчого довголіття, нових здобутків на ниві науки та у вихованні молодого покоління лікарів і науковців.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,  
колектив кафедри інфекційних хвороб та  
епідеміології Тернопільського державного  
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського,  
друзі.*

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2002  
УДК 616.9(092)(477)

### ВАСИЛЬПИЛИПОВИЧЛІПКОВСЬКИЙ

5 вересня 2005 р. відійшов у вічність відомий вчений-інфекціоніст, доктор медичних наук, професор Василь Пилипович Ліпковський, який понад півстоліття свого життя віддав боротьбі з інфекційними хворобами та підготовці лікарських і наукових кадрів.

В.П. Ліпковський народився 25 січня 1922 р. в с. Берізки Кривоозерського району Миколаївської області.

Його юність була опалена вогнем Другої світової війни. Після демобілізації з рядів Радянської Армії він навчався в Одеському медичному інституті, який закінчив у 1952 р.

Науковий інтерес до інфекційних хвороб у Василя Пилиповича з'явився ще в студентські роки. Після отримання диплому лікаря його зарахували в клінічну ординатуру при кафедрі інфекційних хвороб Одеського медичного інституту, завідувачем якої в ті роки був видатний вчений професор Л.К. Коровицький. За декілька років молодий лікар ґрунтовно дослідив зміни серцево-судинної системи хворих на черевний тиф, що тоді був досить розповсюдженим захворюванням, і оформив отримані дані в кандидатську дисертацію. Після її успішного захисту деякий час працював завідувачем інфекційного відділення 1-ої міської лікарні в м. Миколаєві.

Наступні 10 років творчого життя В.П. Ліпковський віддав Чернівецькому медичному інституту, де пройшов шлях від асистента до доцента, професора і завідувача кафедри інфекційних хвороб та епідеміології. З 1964 р. В.П. Ліпковський –



доктор медичних наук, з 1965 р. – професор. Протягом тривалого часу поєднував посади завідувача кафедри і проректора з навчально-наукової роботи у цьому ж інституті.

У 1968 р. професор В.П. Ліпковський повернувся в рідний Одеський медичний інститут (нині медичний університет) – на посаду завідувача кафедри інфекційних хвороб, яку обіймав до 1990 р. Наступні роки працював професором цієї ж кафедри.

Результати власних багаторічних клінічних спостережень і наукового пошуку В.П. Ліпковський узагальнив у більш ніж 100 наукових публікаціях, у тому числі в монографії «Стафилококковые пищевые токсикозы и энтероколиты», довідниках суднового лікаря, з диференційної діагностики інфекційних хвороб, а також численних лекціях і доповідях на науково-практичних конференціях.

В.П. Ліпковський зробив вагомий внесок у вдосконалення викладання інфекційних хвороб у медичних навчальних закладах. Разом з проф. Р.П. Наумовою видав навчальний посібник «Практичні заняття з інфекційних хвороб», який користувався великою популярністю серед студентів і витримав декілька видань.

В.П. Ліпковський брав участь у ліквідації багатьох епідемій і групових спалахів інфекційних хвороб. За організацію боротьби з епідемією холери в 1970 р. в Одесі він був нагороджений орденом «Октябрьской революции».

З відходом професора В.П. Ліпковського Асоціація інфекціоністів України, численні його учні та колеги зазнали непоправної втрати. Світлий образ цього талановитого лікаря, вченого і вчителя назавжди залишиться в нашій пам'яті.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,  
колектив кафедри інфекційних хвороб Одеського  
державного медичного університету, учні.*

## ФОРУМ ІНФЕКЦІОНІСТІВ У ТЕРНОПОЛІ

30 травня – 1 червня 2005 року в Тернополі на базі навчально-оздоровчого комплексу Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського відбулися науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: «Хіміотерапія та імунотерапія інфекційних хвороб». Така тематика вибрана неспроста – інфекційні хвороби часто зумовлюють виникнення імунної недостатності у хворих, а в останні роки вони не рідко перебігають на тлі імунodefіцитних станів, тому імунотерапія і хіміотерапія таких пацієнтів потребують удосконалення. Відкрив конференцію голова Асоціації інфекціоністів України проф. М.А. Андрейчин. З вітальним словом до учасників звернувся проректор медуніверситету проф. К.С. Волков. Він висвітлив основні здобутки університету як у навчально-методичній, так і в науковій роботі, побажав учасникам конференції плідної роботи.

З доповіддю про історичні віхи боротьби з інфекційними хворобами виступив М.А. Андрейчин. Доповідач зазначив, що інфекційні хвороби супроводжували людство впродовж всієї його історії. Найдавніші свідчення цього датовані близько 1-2 млн років тому. Було висвітлено основні етапи надання допомоги інфекційним хворим з давніх часів досі, становлення інфектології як науки, у тому числі і в Україні. Дослідження етіології різних патологічних станів триває. Протягом останніх 25 років відкрито коло 40 патогенів. Доповідач зазначив, що все частіше з'являються повідомлення про етіологічне значення інфекційних агентів у хворобах, які досі вважались неінфекційними й традиційно відносились до інших клінічних спеціальностей. Отже, із сучасних позицій науки й лікарської практики інфекційні хвороби треба розглядати як загальнобіологічну та інтегральну медичну проблему.

Було підкреслено, що світовий досвід свідчить про те, що високий рівень медичної допомоги можливий за умови беззаперечного дотримання принципу гуманізму, зокрема лікарської етики і деонтології. Психологи Заходу користуються поняттям емпатія, яке означає співпереживання або таке відчуття іншої особи, яке веде до ліпшого порозуміння чи розуміння психічного стану цієї особи. Саме поняття емпатія є тільки частиною того, що зветься милосердям чи любов'ю до ближнього. Християнське милосердя, як відомо, полягає не тільки в співчутті, але й також передбачає готовність надати відповідну послугу людині, котра цю послугу потребує. Отже, впровадження вчення про емпатію, на думку доповідача, буде сприяти поліпшенню морального клімату у взаєминах лікаря з пацієнтом, допоможе підвищити якість лікарської допомоги. Настала нагальна потреба ознайомити інфекціоністів і студентів із засадами емпатії в роботі з інфекційними хворими.

Наприкінці виступу М.А. Андрейчин зазначив, що інфекційні хворі мають свого патрона, якого звати Рох (у французькій мові Рош). Ватикан його канонізував, тобто зарахував до лику святих. Зараз у Франції, Італії та інших країнах гідно вшановують Роха. Його іменем названі вулиці, медичні, культові та інші заклади, громадські організації, споруджені пам'ятники. У столиці Чехії Празі діє Інститут інфекційних хвороб ім. св. Роха.

Інформативною була доповідь проф. Г.М. Дубинської (Полтава), присвячена раціональній антибіотикотерапії інфекційних хвороб. Доповідач акцентувала на адекватності вибору стартової антибіотикотерапії, корекції її за антибіотикограмою, тривалістю. Було зазначено про недоцільність призначення антибіотиків при вірусних хворобах, широкого застосування антибіотикопрофілактики, призначення без показань протигрибкових препаратів. Доповідач вказала на недоцільність застосування таких комбінацій антибіотиків, як кліндаміцин і еритроміцин, левоміцетин і цефалоспорины, пеніцилін і гентаміцин, беталактами і аміноглікозидами. Не варто призначати тривалі курси антибіотикотерапії: при циклічному перебігу інфекційної хвороби – протягом гарячкового періоду і 3 дні після нормалізації температури тіла, при ациклічному – 5 днів.

Проф. Є.В. Нікітін (Одеса) зупинився на раціональній терапії вірусних хвороб. Високоєфективним є індуктор ендогенного інтерферонуутворення аміксин. Препарат проявляє виражену протівірусну активність, пригнічує моноаміноксидазу, процеси ПОЛ, канцеро- і мутагенез, активізує макрофаги. До препарату не виробляються антитіла. При гострих інфекціях краще використовувати інший індуктор інтерферонуутворення – циклоферон, однак при хронічних – доцільнішим є аміксин. При хронічних вірусних гепатитах його варто використовувати з іншими препаратами, зокрема, при гепатиті В – із зеффіксом, гепатиті С – з рибавірином, препаратами рекомбінантного інтерферону.

Проф. В.В. Чоп'як (Львів) зупинилась на питаннях імунodefіцитів при інфекційних хворобах. За даними доповідча, імунodefіцит як хвороба після інфекційних хвороб відзначається у 5-12 % випадків. Характерними ознаками імунodefіциту є часті інфекційні хвороби, спричинені умовно-патогенними чи слабопатогенними бактеріями (4-6 разів протягом року), часті ускладнення при гострих захворюваннях ЛОР-органів, часті гнійно-септичні хвороби, резистентність до стандартної терапії, рецидивний герпес, тривалий субфебрилітет, лімфаденопатія, стійка лейко- і лімфопенія, зниження вмісту IgA і IgM у сироватці крові. Імунотропна терапія полягає в призначенні специфічних середників (вак-

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

цини, алергени, пептиди), замісних (сироватки, імуноглобуліни, цитокіни, моноклональні антитіла), неспецифічних стимулювальних засобів; краще здійснювати точкову імунокорекцію в період реконвалесценції інфекційної хвороби.

Докт. мед. наук Ярош О.О. доповів про ефективність нейралгіну (900-2400 мг/добу) в лікуванні післягерпетичної невралгії, докт. мед. наук А.О. Руденко навела дані про доцільність застосування в лікуванні герпетичних інфекцій препарату гевіран у дозі 2 г/добу.

Змістовним видався сателітний симпозіум фірми «Медіса». Про фактори прогнозу HCV-інфекції, генотипи вірусу, наслідки хвороби доповів доц. В.С. Топольницький (Київ). Було висвітлено сучасні підходи до комбінованої терапії гепатиту С. Зазначено, що дозу рибавіріну (медуна) необхідно призначати індивідуально, залежно від маси тіла (15 мг/кг). Канд. мед. наук І.А. Боброва (Київ) зупинилась на ефективності препарату задаксин при гепатитах В і С. Кращим є одночасне застосування рекомбінантного інтерферону, рибавіріну і задаксину. Докт. мед. наук І.С. Марков (Київ) поділився великим досвідом успішного лікування TORCH-інфекцій у 750 вагітних препаратами герпесін, вірабін і цитобін. Відзначено, що в останні роки почастишали випадки інфікування вагітних і дітей вірусом Епштейна-Барр. Застосування зазначених імуноглобулінів сприяло припиненню реплікації вірусів уже після 5-7 ін'єкцій. На питаннях специфічної та неспецифічної профілактики і лікування вірусних особливо небезпечних інфекцій зупинилась проф. Н.О. Виноград (Львів).

Було прийнято рекомендації науково-практичної конференції і пленуму для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я.

### РІШЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ХІМІОТЕРАПІЯ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ» І ПЛЕНУМУ АСОЦІАЦІЇ ІНФЕКЦІОНІСТІВ УКРАЇНИ

1. Рекомендувати Уряду максимально сприяти розширенню вітчизняного виробництва противірусних, антибактерійних, антигельмінтних та імунобіологічних препаратів, а також патогенетичних засобів інтенсивної терапії.

2. Рекомендувати Міністерству охорони здоров'я вжити заходи щодо поліпшення діагностики, реєстрації парентеральних вірусних гепатитів (передусім гепатиту С) та впорядкувати надання хворим кваліфікованої лікарської допомоги.

3. Просити Міністерство охорони здоров'я пришвидшити призначення головного інфекціоніста МОЗ і пропонувати на цю посаду заслуженого лікаря України, докт. мед. наук А.О. Руденко.

4. Просити МОЗ відновити роботу комісії з розробки наказу про інфекційну службу.

5. Рекомендувати МОЗ звернутись до Кабінету Міністрів із проханням розглянути хід виконання його постанови № 1906 від 12 грудня 2003 року «Програма будівництва сучасних інфекційних лікарень (відділень) в обласних центрах та великих містах».

6. Просити МОЗ передати з 2006 р. атестацію лікарів-інфекціоністів Асоціації інфекціоністів України.

7. Клопотати перед МОЗ про відновлення інтернатури з інфекційних хвороб.

8. Просити МОЗ України збільшити обсяг безкоштовної медичної допомоги (діагностики і лікування) інфекційним хворим, зокрема на вірусні гепатити та герпетичні інфекції.

9. Просити МОЗ посилити контроль за якістю діагностичних тест-систем.

10. Просити президію АМН України оголосити конкурс на заміщення вакантної посади члена-кореспондента АМН за спеціальністю «інфекційні хвороби».

11. З метою забезпечення раціональної антибіотикотерапії дотримуватись таких правил: відповідності, тактичної переваги й обмеження, дозування, обмеження антибіотикопрофілактики, стартової антибіотикотерапії, стриманості.

12. У зв'язку з тим, що від дисбіозу потерпає більшість населення, розробити комплекс заходів, спрямованих на його запобігання, виявлення і сучасну фармакотерапію.

13. У разі запровадження страхової медицини ввести в протокол надання медичної допомоги хворим на часто рецидивуючі, затяжні та хронічні інфекції консультацію клінічного імунолога.

14. Необхідно створити всеукраїнський і обласні медичні центри нейроінфекцій, які поряд з наданням кваліфікованої діагностично-лікувальної допомоги нейроінфекційним хворим стали би осередком підготовки висококваліфікованих кадрів у галузі нейроінфекцій.

15. Обрати почесними членами Асоціації інфекціоністів голову Литовського товариства інфекціоністів проф. Арвідаса Амброзайтіса (Вільнюс), голову Польського товариства епідеміологів та інфекціоністів проф. Януша Ціанцяру (Варшава), чл.-кор. АМН РФ, проф. Юрія Володимировича Лобзіна (Росія, Санкт-Петербург).

16. Провести черговий VII з'їзд інфекціоністів України у вересні 2006 року в м. Полтаві на тему «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема».

До конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів України видано збірник матеріалів, що мають практичну цінність не лише для інфекціоністів, а й широкого загалу лікарів, насамперед, терапевтів, педіатрів, акушер-гінекологів.

Слід відзначити відмінну організацію конференції і пленуму Асоціації, насичену культурну програму.

Секретар Правління Асоціації інфекціоністів України,  
доц. О.Л. Івахів (м. Тернопіль).

© Івахів О.Л., 2005  
УДК 616.9(063)

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ НА ЗЛАМІ ТИСЯЧОЛІТЬ (за матеріалами конференції інфекціоністів у Чернівцях)

21-23 вересня 2005 року в м. Чернівці відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні хвороби на зламі тисячоліть» і нарада завідувачів кафедр інфекційних хвороб. З цікавою доповіддю про українські наукові школи інфекціоністів у минулому і тепер виступив голова Асоціації інфекціоністів України, проф. М.А. Андрейчин. Наукова школа, за визначенням Д. Зербіно (2001), – це вища форма мимовільного інтелектуального об'єднання. Інфекційна школа, на думку доповідача, – це таке інтелектуальне об'єднання, яке має свого вченого-лідера і робить вагомий внесок у розвиток науки та її втілення у практику. Основними ознаками наукової школи є: розробка оригінального напрямку в науці, спільність основного кола завдань, які розв'язуються у школі, для всіх її представників, спільність принципів і методичних прийомів розв'язання поставлених завдань, навчання молодих вчених наукової творчості завдяки безпосередньому і тривалому науковому спілкуванню керівника школи та його учнів (Е.С. Бойко, 1979). Далі М.А. Андрейчин зупинився на низці українських інфекційних шкіл, зокрема, створених В.К. Стефанським, Л.К. Коровицьким, В.П. Липковським, В. Ліпінським, Б.М. Котляренко, І.Р. Брауде, А.М. Зюковим, Б.Я. Падалкою, О.С. Сокол, І.Л. Богдановим, М.Я. Ващенко, Б.Л. Угрюмовим, П.С. Мошичком та рядом інших видатних інфекціоністів минулого і сьогодення. М.А. Андрейчин запропонував розробити і затвердити на черговому з'їзді Асоціації положення про наукову школу інфекціоністів; скласти реєстр наукових шкіл інфекціоністів, визнаних Асоціацією на основі вироблених нею критеріїв; рекомендувати МОЗ і АМН України державну підтримку визнаних науковою громадськістю наукових шкіл інфекціоністів; доручити АІУ вносити пропозиції щодо першочергового фінансування наукових шкіл з бюджету державних програм і надання грантів шляхом конкурсного відбору; правлінню АІУ активно впливати на зміни лідерів наукових шкіл під час конкурсу на вакантну посаду завідувача кафедри медичного університету чи клінічного відділу науково-дослідного інституту.

З доповіддю про підсумки роботи інфекційної служби у 2004-2005 роках і шляхи її удосконалення виступила старший наук. співробітник ІЕІХ АМНУ, д-р мед. наук А.О. Руденко, співдоповідачем був головний позаштатний дитячий інфекціоніст МОЗ проф. С.О. Крамарев. Доповідач зазначила, що оптимістичні погляди деяких діячів науки та владних структур відносно інфекційних хвороб, з якими буде от-от покінчено, не виправдовуються. Інфекційні хвороби продовжують атакувати людство, «забираючи в могилу» до 17 млн (33,0 %) людей, з тих

52 млн, які помирають у світі щорічно (за даними ВООЗ, 1996 р.). В Україні зараз реєструється 52 нозологічні форми інфекційних захворювань. Щорічно на них хворіють від 8 до 10 млн осіб, що складає третю частину захворюваності від усіх причин. Так, якщо інтенсивні показники захворюваності від усіх причин за рік складають 59 000,0 і вище, то показники інфекційної захворюваності дорівнюють – 18 170,57 у 2004 р. проти 20 087,13 у 2003 р. – зниження на 10,9 %. У 2004 р. зросла захворюваність на СНІД на 57,05 % (3 697 дорослих проти 2 354). Середній інтенсивний показник по Україні складає 7,79. Непокоїть те, що ВІЛ-інфекція тягне за собою цілий комплекс опортуністичних інфекцій. В країні спостерігається високий рівень захворюваності на такі інфекції, як краснуха – інтенсивний показник її склав у 2004 р. 66,62 проти 42,27 – підвищення на 56,46 %; захворюваність на вітряну віспу підвищилась на 8,42 %, інтенсивний показник склав у 2004 р. 277,51, у 2003 р. – 254,11; захворюваність на менінгококову інфекцію збільшилась на 8,79 % – 1 027 випадків проти 944.

У 2004 р. в Україні було зареєстровано 102 випадки малярії проти 167 у 2003 р. Однак відсутність в Україні хініну, особливо для парентерального введення, а також примахіну, спричиняє значні складнощі в лікуванні хворих. Зареєстровано ларіам (мефлохін), фансидар, але цього не досить. Необхідно звернути особливу увагу на проведення профілактики малярії серед наших громадян, які виїжджають в ендемічні щодо малярії регіони.

Далі доповідач вказала, що для лікування інфекційних хворих у країні функціонує 24 944 ліжок, з них 13 301 – для дорослих і 11 643 – для дітей. Забезпечення дорослими і дитячими ліжками становить 5,3 на 10 тис. населення, дорослими – 2,8 на 10 тис. всього населення, дитячими – 16,1 на 10 тис. дитячого населення. Можливості роздільної госпіталізації інфекційних хворих, на жаль, обмежені, ліжковий фонд лише на 34,1 % забезпечений боксованими ліжками.

Для поліпшення надання медичної допомоги інфекційним хворим, на думку А.О. Руденко, необхідно насамперед укріпити матеріально-технічну базу інфекційних стаціонарів, створити в їх структурі відділення анестезіології; оснастити діагностичні лабораторії, особливо вірусологічні та бактеріологічні, сучасним обладнанням, діагностичними тест-системами, реактивами; удосконалити системи реабілітації інфекційних хворих, активізувати діяльність КІЗів, поклавши на них диспансерний нагляд за хворими на вірусні гепатити, кишкові, крапельні інфекції (особливо дифтерію); забезпечити населення країни засобами про-

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

філактики інфекційних хвороб (вакцинами тощо) для чого створити вітчизняну базу їх розроблення і виробництва; поновити накази, багато з яких застаріли, необхідно видати нові сучасні нормативи діяльності інфекційної служби.

Змістовною була доповідь акад. АМНУ, проф. Ж.І. Возіанової, присвячена негативним ефектам медикаментозного лікування інфекційних хворих. Останні десятиліття, зазначила доповідач, характеризуються засиллям фармацевтичних препаратів. Якщо у XVII-XVIII століттях хворих лікували з використанням лише 5 медикаментів, то зараз нараховується понад 200 тис. ліків. У рік виробляється 40-50 нових препаратів, на жаль 70 % “новинок” не мають переваг над існуючими засобами. За даними ВООЗ, 4 з 5 протидіарейних препаратів не мають ніякої клінічної ефективності. У США від лікарських помилок помирає понад 100 тис. людей. Тому Ж.І. Возіанова застерегла, що не варто захоплюватись новими, неперевіреними препаратами зі сумнівними перевагами над існуючими, не можна займатись і поліпрагмацією.

Проф. А.М. Сокол (Чернівці) зупинився на сучасних підходах до діагностики і лікування хвороби Лайма. Низка доповідей була присвячена питанням застосування гепатопротекторів у комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити, сучасним підходам до лікування дисбіозу кишок, проблемам лікування ВІЛ-інфекції і СНІДу.

У більшості доповідей висловлювалась стурбованість щодо незадовільного стану матеріально-технічного забезпечення інфекційних стаціонарів, скорочення фінансування обстеження інфекційних хворих і надання їм кваліфікованої допомоги, тому було створено робочу групи по підготовці звернення до перших посадових осіб країни.

У межах конференції відбулась нарада завідувачів кафедр інфекційних хвороб і дитячих інфекційних хвороб, на яких розглядались питання реформування викладання інфекційних хвороб у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівнів акредитації в умовах переходу на засади Болонського процесу.

Прийнято рішення науково-практичної конференції і наради завідувачів кафедр інфекційних хвороб для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я.

### РІШЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ НА ЗЛАМІ ТИСЯЧОЛІТЬ» І НАРАДИ ЗАВІДУВАЧІВ КАФЕДР ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ III-IV РІВНІВ АКРЕДИТАЦІЇ

1. Правлінню Асоціації інфекціоністів України та створеній Пленумом робочій групі звернутися до Президента України, Прем'єр-міністра, Голови Верховної Ради про терміновий розгляд ситуації, яка склалась із захворюваністю населення на інфекційні хвороби, ролі інфекційної служби в збереженні здоров'я і генофонду нації; ініціювати розгляд цього питання на парламентських слуханнях у Верховній Раді.

2. Звернутись до міністра охорони здоров'я України з проханням відновити роботу постійно діючої дорадчої комісії з розробки основних наказів і документів, які регламентують роботу інфекційної служби України.

3. Просити МОЗ розробити за участю Асоціації і затвердити Програму розвитку інфекційної служби на період 2006-2010 рр.

4. Просити МОЗ заслухати питання реорганізації інфекційної служби, підготовки спеціалістів в умовах переходу на засади Болонського процесу.

5. Звернутись до Прем'єр-міністра України з проханням терміново відновити Постанову Кабінету Міністрів № 1906 від 23 грудня 2003 р. “Про будівництво інфекційних лікарень (відділень) у великих містах на період 2004-2010 рр.”.

6. Пропонувати МОЗ зберегти кафедри (курси) дитячих інфекційних хвороб у медичних університетах і запровадити в нових навчальних планах програму з дитячих інфекційних хвороб.

7. Провести в I кв. 2006 р. спільну нараду-семінар інфекціоністів і працівників центрів СНІДу з проблем лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД.

8. Просити директора національного Центру профілактики та боротьби зі СНІДом забезпечити кафедри інфекційних хвороб і обласних спеціалістів з інфекційних хвороб клінічними протоколами (друге видання) щодо діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу та опортуністичних інфекцій, антиретровірусного лікування хворих.

9. Розробити і затвердити на черговому з'їзді Асоціації положення про наукову школу інфекціоністів.

10. Скласти реєстр наукових шкіл інфекціоністів, визнаних Асоціацією на основі вироблених нею критеріїв.

11. Рекомендувати МОЗ і АМН України забезпечити державну підтримку визнаних науковою громадськістю наукових шкіл інфекціоністів.

12. Доручити Президії Асоціації інфекціоністів України вносити пропозиції щодо першочергового фінансування наукових шкіл з бюджету державних програм і надання грантів шляхом конкурсного відбору.

13. Правлінню Асоціації інфекціоністів України активно впливати на зміни лідерів наукових шкіл інфекціоністів під час конкурсу на вакантну посаду завідувача профільної кафедри медичного університету чи клінічного відділу науково-дослідного інституту.

14. До VII з'їзду інфекціоністів України видати „Довідник Асоціації інфекціоністів України” і „Інфекційні лікарні в Україні”.

15. Рекомендувати науковцям ширше публікувати результати наукових досліджень в англомовній пресі та авторитетних закордонних журналах.

Завдяки зусиллям професора А.М. Сокола і його співробітників конференція і дозвілля учасників були добре організовані, цікавою була і культурна програма.

Секретар Правління Асоціації інфекціоністів України,  
доц. О.Л. Івахів (м. Тернопіль).

**Президенту України п. В. Ющенку  
Голові Верховної Ради України п. В. Литвину  
Прем'єр-міністру України п. Ю. Єханурову**

Попри значні успіхи сучасної медичної науки, в Україні зберігається високий рівень інфекційної захворюваності зі сталою тенденцією до збільшення кількості хворих на особливо небезпечні інфекції та частими епідемічними спалахами різних масштабів. Велике занепокоєння викликає поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу, групи гострих респіраторних інфекцій, вірусних гепатитів, кишкових інфекцій, арбовірусних хвороб. Якщо в розвинутих країнах Заходу реєструються лише спорадичні захворювання на дизентерію, то у нас виникають крупні спалахи, які вражають багато сотень людей, найбільше дітей (м. Нетішин, жовтень 2005 р.), що свідчить про незадовільну епідеміологічну ситуацію і неефективність профілактичних заходів.

Серйозну загрозу населенню несе вірогідність поширення на території України атипової пневмонії (тяжкий гострий респіраторний синдром) і пташиного грипу, який також може завдати катастрофічні збитки сільському господарству. Тільки-но великими зусиллями вдалось призупинити епідемію дифтерії, а вже з'явилась реальна загроза поширення таких небезпечних хвороб як малярія і рикетсіози.

Разом з тим діагностика і облік інфекційних захворювань залишаються вкрай незадовільними, а тому офіційні показники значно нижчі від дійсної захворюваності. Більшість інфекційних стаціонарів і лабораторій функціонують у непристосованих приміщеннях. Кошти, які держава виділяє на боротьбу з інфекціями, не відповідають нагальним потребам і не завжди використовуються раціонально.

У зв'язку з тим, що інфекційні хвороби суттєво підривають здоров'я народу й несуть загрозу національній безпеці, Асоціація інфекціоністів України вносить на Ваш розгляд такі пропозиції.

1. Скласти і затвердити Програму боротьби з інфекційними хворобами на період 2006-2010 рр.

2. Вжити конкретні заходи щодо зміцнення матеріальної бази інфекційних стаціонарів і кабінетів інфекційних захворювань поліклінік. Розглянути хід виконання Постанови Кабінету Міністрів № 1906 від 23 грудня 2003 р. "Про будівництво інфекційних лікарень (відділень) у великих містах на період 2004-2010 рр." і забезпечити її здійснення.

3. Заборонити дальше скорочення ліжкового фонду інфекційних стаціонарів, закриття кафедр дитячих інфекційних хвороб і відновити підготовку лікарів-інфекціоністів через інтернатуру.

4. Створити Державний Центр контролю за інфекційною захворюваністю, до складу якого ввести незалежних експертів із числа авторитетних вчених і практичних лікарів (епідеміологів та інфекціоністів).

5. Запропонувати Міністерству охорони здоров'я ввести до складу Вищої наглядової медичної ради представника Асоціації інфекціоністів України.

6. Забезпечити виконання Закону України від 06.04.2000 р. "Про захист населення від інфекційних хвороб".

7. Провести парламентські слухання про стан інфекційної захворюваності в Україні та невідкладні заходи щодо її зниження.

*Правління Асоціації інфекціоністів України.  
17.10.2005 р.*

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Нарожнов В.В., 2005  
УДК 616-036.22-02:623.458(049.3)

### **Андрейчин М.А., Копча В.С. Біотероризм: Медична протидія. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. — 300 с.**

Одним із найбільш грізних явищ нашого часу став тероризм. У світі існує декілька десятків різних терористичних організацій. Вони пов'язані з певними етнічними групами, фанатичними, політичними та мафіозними організаціями, які у будь-який спосіб намагаються реалізувати свої злочинні наміри. Мета терористів – вибіркове ураження окремих

громадських чи політичних діячів або й якомога більше жертв цивільного населення задля залякування людей. Щоб реалізувати свої цілі, злочинці не зупиняються й перед використанням біологічних агентів з різним потенціалом патогенності. Такі середники для біотерористів дуже привабливі, оскільки є досить доступними, придатними для зберігання, транспортування і поширення, невидимими на момент використання з певним відстроченням ефекту дії. Тому у разі біотерористичної атаки медична служба зазвичай не зможе вчасно організувати запобіжні заходи. Додаткову складність становитиме нетипова клінічна картина недуги, зумовлена незвичайним шляхом зараження та зміненими властивостями збудника або одночасним використанням багатьох інфекційних агентів. Таким чином, вирішення проблем, пов'язаних з протидією біотероризму, є актуальним державним завданням, що безпосередньо стосується національної безпеки країни.

Сьогодні жодна країна світу не може почуватися застрахованою від терористичних актів із використанням біологічних патогенів. Потенційну небезпеку становлять й можливі аварії на об'єктах, які працюють з такими агентами. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває монографія, підготовлена М.А. Андрейчином та В.С. Копчею, «Біотероризм. Медична протидія», яка є першою в Україні книгою на цю тему.

Монографія складається з двох частин. У першій висвітлено загальну інформацію про біологічну зброю та біотероризм, історичні факти, донедавна недоступні для широкого



загалу відомості про радянську систему біологічної зброї, основні перспективи її розвитку, загальні методи протидії загрози біотероризму. Цікавою і корисною для спеціалістів буде інформація про систему протидії біотероризмові у деяких західних високорозвинених країнах – США, Італії, Польщі. Читачі матимуть змогу порівняти роботу центрів держсанепідемнагляду в Росії та в Україні. Наводяться новітні технічні методи реєстрації підозрілих спалахів інфекційних захворювань, що вимагають розслідування.

Оскільки автори монографії є лікарями, то особлива увага приділена медичним методам протидії загрози біотероризму, передусім – стратегії національної охорони здоров'я.

Друга частина присвячена основним захворюванням, пов'язаним з біотероризмом – вірусним (натуральна віспа, геморагічні гарячки, арбовірусні інфекції, тяжкий гострий респіраторний синдром), коксієльозним (гарячка Ку), бактерійним (сибірка, чума, туляремія, бруцельоз, сап і меліойдоз, легіонельоз), а також отруєнням бактерійними, грибовими й рослинними токсинами. У межах кожної етіологічної групи хвороби розташовані за ступенем біологічної небезпеки відповідного збудника.

Орієнтуючись на потреби практикуючих лікарів, автори детально розглянули питання актуальності, етіології, епідеміології, клінічних проявів, діагностики, лікування і профілактичних заходів при зазначених недугах.

Корисним для спеціалістів буде наведений витяг з рекомендацій ВООЗ «Першочергові дії в надзвичайних ситуаціях».

Книга написана на основі опрацювання понад 160 найновіших літературних джерел інформації, більша частина з яких англomовна.

Варто відзначити логічну побудову монографії та цікаві унаочнення – 36 малюнків і схем та 8 таблиць. Щоправда якість деяких ілюстрацій недостатня.

Рецензована книга адресована не тільки спеціалістам у галузі інфекційних хвороб, але й багатьом лікарям загальної практики, від кваліфікації яких залежать адекватні діагностичні, терапевтичні й протиепідемічні заходи при біотерористичній атаці. Вона буде корисною для студентів старших курсів медичних вузів, інтернів, лікарів-курсантів, а також цікавою для широкого загалу читачів.

*Начальник кафедри військово-профілактичної медицини Української військово-медичної академії, доктор мед. наук, проф., полковник В.В. Нарожнов.*

**ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ "ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ" ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ:**

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату А4(210х297 мм), через 2 інтервали (28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку), у 2 примірниках.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають "та ін." ("и др.", "et al."), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До передової статті та оригінального дослідження додається резюме (до 1/3 сторінки) українською й англійською мовами, надруковане на окремій сторінці; до усіх інших статей – англійський переклад назви роботи та прізвищ авторів.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі JPG). З дискетою висилається 1 друкований примірник статті.

12. Публікація статей платна. Оплата здійснюється після прийняття рішення редакції про публікацію статті. Гроші необхідно переказати за такими реквізитами:

одержувач платежу: Тернопільський медуніверситет; код 02010830;

розрахунковий рахунок № 35224001000151 в УДК в Тернопільській області;

МФО 838012;

призначення платежу: оплата публікації в журналі "Інфекційні хвороби" та прізвище адресанта.

13. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал "Інфекційні хвороби". Медичний університет, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль.

E-mail: infecdis@ukr.net

*Редакція журналу.*

## ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛІСОБАКТ LISOBACT

**Загальна характеристика:** круглі таблетки білого кольору з гладкою поверхнею, мають лінію розділу на одному боці.

**Склад:** 1 таблетка Лісобакту містить: лізоциму хлориду 20 мг; піридоксину гідрохлориду 10 мг; допоміжні речовини – лактози моногідрат, трагакант, магнію стеарат, сахаринат натрію, ванілін.

**Форма випуску:** таблетки для розсмоктування.

**Фармакологічна група.** АТС R02A A20. Препарат, який застосовується при захворюваннях горла.

**Фармакологічні властивості.** Лісобакт – антисептик, який вживається при захворюваннях горла та ротової порожнини. Лізоцим є мукополісахаридом, ефективним стосовно грампозитивних бактерій внаслідок перетворення нерозчинних полісахаридів клітинної стінки в розчинні мукопептиди. Він також ефективний щодо грамнегативних бактерій, вірусів і грибів. Лізоцим є засобом, що має місцеві протизапальні властивості за рахунок зв'язування з комплементарними IgA в слизовій оболонці орофарингеальної ділянки. Посилює неспецифічну резистентність організму. Піридоксин захищає слизову оболонку, має виражену антиафтозну дію.

**Фармакокінетика.** Після орального вживання активні інгредієнти Лісобакту добре всмоктуються з травного каналу. Пік концентрації лізоциму у крові досягається через 1-1,5 год. Лізоцим поширюється в органах і тканинах організму, найбільша його концентрація визначається в слизових оболонках. Підлягає гідролізу під дією кишкових ферментів, виводиться у формі метаболіту із сечею. Піридоксин проникає через плаценту й екскретується з грудним молоком. Піридоксин метаболізується в печінці та екскретується із сечею у вигляді 4-піридоксинової кислоти.

**Показання до застосування.** Інфекційно-запальні захворювання слизової оболонки рота й горла: ангіни, хронічні тонзиліти, фарингіти, післяопераційне лікування (після тонзилектомії, криодеструкції піднебінних мигдаликів), гінгівіти, афтозні стоматити, ерозії слизової оболонки ротової порожнини різної етіології, ураження вірусом герпесу.

**Спосіб застосування та дози.** Таблетки слід розсмоктувати як льодяники. Діти від 3 до 7 років розсмоктують по 1 таблетці 3 рази на добу, діти від 7 до 12 років – по 1 таблетці 4 рази на добу, старші 12 років – по 2 таблетки 3-4 рази на добу. Тривалість лікування – 8 днів. При необхідності лікування можна продовжити.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до піридоксину.

**Побічна дія.** Препарат відмінно переноситься. При індивідуальній чутливості до піридоксину можливі алергічні реакції. При виникненні алергічних реакцій застосування препарату слід припинити.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Лізоцим може застосовуватися в комбінації з антибактерійними препаратами, що сприяє посиленню антибактерійного ефекту і дозволяє знижувати дози антибіотиків.

Ізоніазиди, пеніциламін, піразинамід, гіралазин, імунодепресанти, естрогени, оральні контрацептиви, що містять естрогени, можуть збільшувати потребу в піридоксині, оскільки вони діють як антагоністи піридоксину, або посилюють його ниркову екскрецію. Піридоксину гідрохлорид посилює декарбоксилювання леводопа та знижує ефективність леводопа при лікуванні хвороби Паркінсона.

**Передозування.** Симптоми передозування можуть мати місце після вживання великих доз піридоксину, що перевищують терапевтичні. Лізоцим звичайно добре переноситься (може застосовуватися при поганій переносимості інших антибактерійних препаратів).

**Особливості застосування.** Лісобакт можна застосовувати під час вагітності та лактації.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати при кімнатній температурі в сухому, недоступному для дітей і захищеному від світла місці. Термін зберігання – 5 років.

**Умови продажу.** Без рецепта.

**Упаковка.** Коробка з 10 таблетками; коробка з 30 таблетками, 10 таблеток у блістері.

**Реєстраційне свідоцтво** UA/2790/01/01 від 14.03.2005 р.

**Виробник** «БОСНАЛЕК д.д.»

**Адреса:** Боснія і Герцеговина, м. Сараєво, Юкічева, 53.

## ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОФУРИЛ ENTEROFURYL

**Загальна характеристика:** жовті капсули з непрозорого твердого желатину, наповнені жовтим порошком; суспензія жовтого кольору з банановим смаком.

**Склад:** 1 капсула містить ніфуроксазиду 100 мг; 1 мл суспензії містить ніфуроксазиду 40 мг

**Форма випуску:** капсули, суспензія.

**Фармакотерапевтична група:** протимікробні засоби, які застосовуються для лікування кишкових інфекцій. Код АТСА07АХ03.

**Фармакологічні властивості.** Ніфуроксазид є похідним 5-нітрофурану, діє винятково в просвіті кишечника (не абсорбується з травного каналу). Пригнічує розмноження більшості представників патогенної кишкової мікрофлори. Практично не проявляє системних побічних ефектів. Після прийому внутрішньо ніфуроксазид не всмоктується в травному каналі й утворює високу концентрацію в кишечнику.

Антимікробні та протипаразитарні властивості ніфуроксазиду зумовлені NO<sub>2</sub>-групою, яка є найбільш ефективною при лікуванні кишкових інфекцій.

Ніфуроксазид активний відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, різних типів *Vibrio cholerae* і *V. parcholeolyticus*, а також до деяких найпростіших: *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*.

**Фармакокінетика.** Ніфуроксазид фактично не абсорбується зі травного каналу після прийому внутрішньо. Антибактерійні властивості проявляються тільки у просвіті кишечника.

Ніфуроксазид повністю виводиться з калом. Швидкість виведення препарату залежить від кількості прийнятого лікарського засобу та від моторики кишечника.

Ніфуроксазид не порушує нормальної мікрофлори кишечника, не викликає появи стійких мікробних форм, а також розвитку перехресної стійкості бактерій до інших антибактерійних препаратів. Лікувальний ефект досягається з перших годин лікування.

**Показання до застосування.** Гострі та хронічні інфекційні діареї у дітей та дорослих, хронічні діареї при колітах, гострі або хронічні діареї нез'ясованої етіології, ятрогенні діареї, спричинені неконтрольованим вживанням антибіотиків.

**Спосіб застосування та дози.** Приймається внутрішньо, незалежно від вживання їжі.

**Капсули.** Діти від 7 років і дорослі: по 2 капсули 4 рази на добу (200 мг 4 рази на добу, добова доза – 800 мг). Тривалість лікування – не більше 7 днів.

**Суспензія.** Перед вживанням суспензію варто збовтувати. Для дозування використовується мірна градуйована по 2,5 мл ложка.

Діти від 1 до 6 місяців – по 2,5 мл суспензії 2-3 рази на добу. Діти від 7 місяців до 2 років – по 2,5 мл суспензії 4 рази на добу.

Діти від 3 до 7 років – по 5 мл суспензії 3 рази на добу. Діти від 7 років і дорослі – по 5 мл суспензії 4 рази на добу. Тривалість лікування – не більше 7 днів.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату.

**Побічна дія.** Можливі алергічні реакції у вигляді кропив'янки. При виникненні алергічних реакцій застосування препарату слід припинити.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Ніфуроксазид не рекомендується застосовувати одночасно із сорбентами, а також з препаратами, до складу яких входить спирт.

**Особливості застосування.** Необхідна супутня регідратаційна (пероральна або внутрішньовенна) терапія, яка розраховується залежно від інтенсивності діареї. Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів. Під час лікування вживання алкоголю суворо забороняється. Якщо діарея ускладнена сепсисом, Ентерофурил потрібно призначати разом з антибактерійними препаратами, які використовуються для лікування кишкових інфекцій, тому що препарат не всмоктується у кишечнику і не надходить до загального кровообігу. При можливості слід уникати приймання лікарського засобу під час вагітності. Препарат можна використовувати під час годування груддю. Ентерофурил не впливає на реакції хворого при керуванні автомобілем і роботі з механізмами.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, сухому і захищеному від світла місці при температурі не вище +25 °С.

**Термін придатності.** Капсули – 5 років, суспензія – 3 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** Коробка з 30 капсулами. Флакон 90 мл в коробці.

**Реєстраційне свідоцтво:** Капсули №UA\1991\01\01, Суспензія №UA\1991\02\01 від 22.10.2004 р.

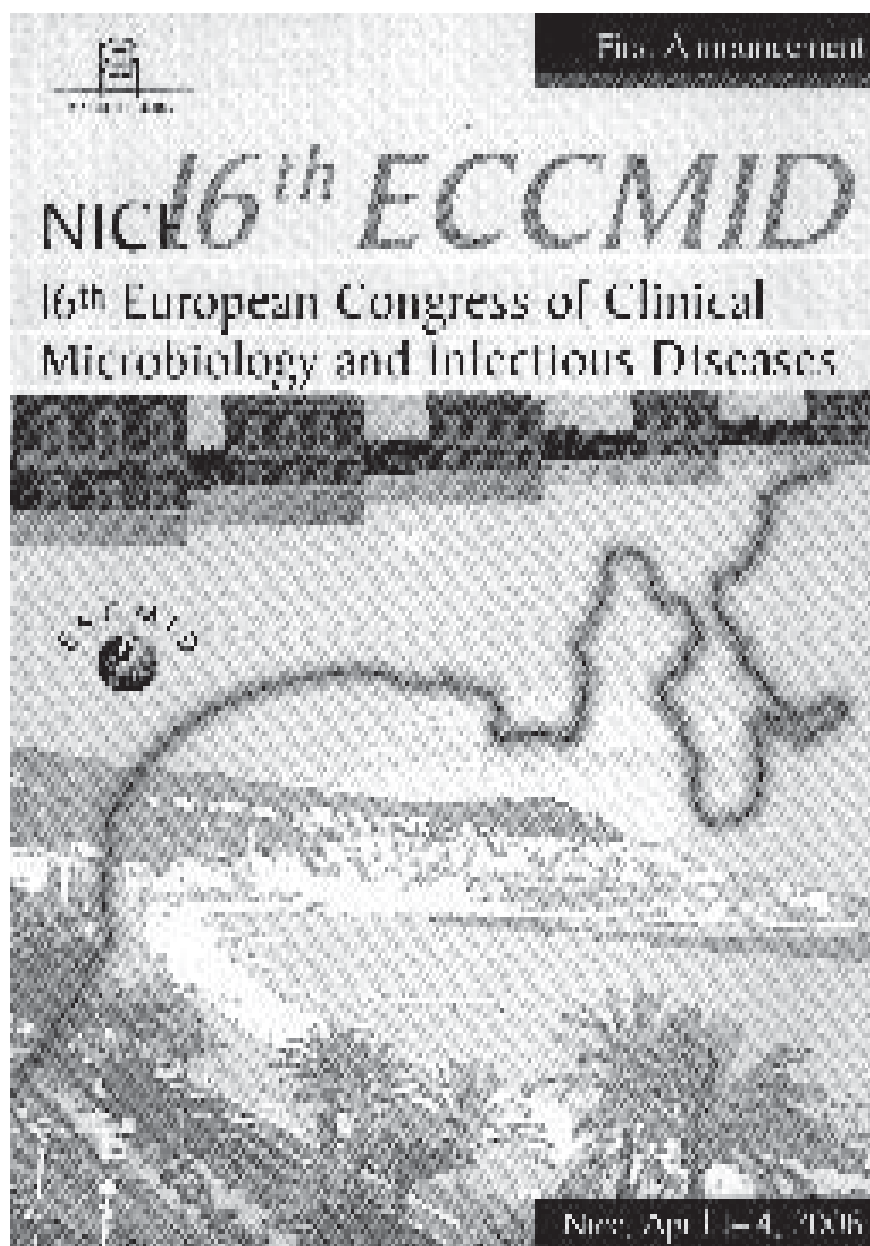
**Виробник** «БОСНАЛЕК д.д.»

**Адреса:** Боснія і Герцеговина, м. Сараєво, Юкічева, 53.

**Представництво в Україні:**  
02002 Київ; вул. Р. Окіпної, 4; оф. 81  
Тел./факс: (044) 569 57 03  
E-mail: bosnalek@i.com.ua



## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ



**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

4'2005

SCIENTIFIC PRACTICAL  
MEDICAL JOURNAL

ТЕРНОПІЛЬ