

2'2006

- Кліщовий енцефаліт
- Герпесвірусна інфекція
- Вірусні гепатити
- Аденовірусна інфекція
- Бешпах
- Туберкульоз
- Дирофіляріоз

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

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. Магдзік (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. Ходал (Харків),
В.П. Широбоков (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 України
від 9.06.99 р. № 1-05/7 журнал "Інфекційні хво-
роби" повторно внесений до переліку фахо-
вих видань, в яких можуть публікуватися ре-
зультати дисертаційних робіт на здобуття нау-
кових ступенів кандидата і доктора наук у
галузі медицини та біології

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал
"Інфекційні хвороби".
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 52-47-25.

E-mail: infecdis@ukr.net

infecdis@tdmu.edu.te.ua

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 35224001000151 в
УДК в Тернопільській області;
МФО 838012.

Дизайн, верстка Андрій Пілат
Друк видавництво "УКРМЕДКНИГА"
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 17 від 7.06.2006 р.).

Підписано до друку 20.06.2006 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

- Лайшконіс А. (Каунас, Литва)
Кліщовий енцефаліт у Східній Європі та
країнах Прибалтики 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Маричев І.Л. (Київ)
Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих осіб 15
- Панасюк О.Л., Матяш В.І. (Київ)
Віддалені результати терапії герпесвірусної
інфекції 19
- Герасун Б.А., Ворожбит О.Б., Герасун О.Б., Бірка Ю.І.,
Тичка І.Б., Русин О.І. (Львів)
Гепатити В і С у хворих, які лікуються про-
грамним гемодіалізом 24
- Андрейчин М.А., Рябоконт Ю.Ю. (Тернопіль,
Запоріжжя)
Показники окислювальної модифікації
білків сироватки крові та їх динаміка на
фоні лікування імунофаном у хворих на
гострий гепатит В 28
- Ковелєнов О.Ю., Лобзін Ю.В. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Дослідження ефективності кровозамінни-
ка «Перфторан» як засобу патогенетич-
ної терапії тяжких форм гепатиту В 31
- Біла-Попович Г.С., Сурєменко М.С., Підкопаєв В.С.
(Дніпропетровськ)
Гіпербарична оксигенація в комплексній
терапії тяжких форм парентеральних
вірусних гепатитів у наркоспоживачів 36
- Москалюк В.Д. (Чернівці)
Вплив лаферону на динаміку змін сироват-
кового інтерферону та показники клітинного
імунітету у хворих на аденовірусну інфекцію 40
- Дорошенко С.В., Медун Ю.В. (Рівне)
Нові підходи до лікування бешихи з ви-
користанням імунофану 42
- П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Гришук Л.А., Рудик В.Д.,
Єрмак І.З., Бєський В.О. (Тернопіль)
Неспецифічні захворювання легень у
протитуберкульозному стаціонарі 47
- Савула М.М., Кравченко Н.С., Сливка Ю.І. (Тернопіль)
Діагностика з використанням комп'ютер-
ної томографії туберкульозу та інших зах-
ворювань, які супроводжуються форму-
ванням порожнин у легенях 50
- Курганова І.І., Кіцара М.С. (Львів)
Рикетсіоносійство вошей природних по-
пуляцій в Україні в сучасних умовах 53

CONTENTS

EDITORIAL

- Layshkonis A. (Kaunas, Lithuania)
Tick-Borne Encephalitis in Eastern Europe and
Baltic Countries

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Marychev I.L. (Kyiv)
Herpes Infection Among HIV-Infected Persons
- Panasjuk O.L., Matyash V.I. (Kyiv)
Remote Results of Therapy of Herpes-Virus
Infection
- Herasun B.A., Vorozhbyt O.B., Herasun O.B., Birka Yu.I.,
Tychka I.B., Rusyn O.I. (Lviv)
Hepatites B and C in Patients which are
Treated by a Programmed Hemodialysis
- Andreychyn M.A., Ryabokon Yu.Yu. (Ternopil,
Zaporizhzhia)
Parameters of Oxidative Modification of
Serum Proteins and Their Dynamics Against
a Background of Treatment by Immunofan at
Patients with Acute Hepatitis B
- Kovelonov O.Yu., Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg, Russia)
Research of Efficacy of Blood Substitute
«Perftoran» as a Means of Pathogenetic
Therapy of Severe Forms of Hepatitis B
- Bila-Popovych H.S., Suremenko M.S., Pidkopayev V.S.
(Dnipropetrovsk)
Hyperbaric Oxygenation in Complex
Treatment of Drug Users with Parenteral Viral
Hepatitis of Severe Course
- Moskaliuk V.D. (Chernivtsi)
Influence of Laferon on the Dynamics of Changes
of Serum Interferon and Parameters of Cellular
Immunity in Patients with Adenovirus Infection
- Doroshenko S.V., Medun Yu.V. (Rivne)
New Approaches to Medical Treatment of
Erysipelas with Immunofan
- Pyatnochka I.T., Kornaha S.I., Hryshchuk L.A., Rudyk V.D.,
Yermak I.Z., Besky V.O. (Ternopil)
Nonspecific Lung Diseases in Antituberculous
Hospital
- Savula M.M., Kravchenko N.S., Slyvka Yu.I. (Ternopil)
Computer Tomographic Diagnostics of
Tuberculosis and other Diseases
Accompanied by Formation of Cavities in
Lungs
- Kurhanova I.I., Kitsara M.S. (Lviv)
Rickettsia-Carrying of Lice of Natural Populations
in Ukraine under Modern Conditions

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Райзінгер Е.С., Деміховська О.В. (Росток, Німеччина, Дніпропетровськ)

Актуальні в Європі хвороби, що передаються кліщами

58

Ярош О.О., Нитка І.Б. (Київ, Тернопіль)

Лікування оперізувального герпесу

64

Голубцов С.І. (Лисичанськ Запорізької обл.)

Щодо можливості трансмісії ВІЛ-інфекції деякими кровосисними двокрилими

69

Бодня К.І. (Харків)

Дирофіляріоз в Україні

76

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Дябіна Т.А., Усова С.В., Козлов В.С. (Сімферополь)

Випадок хвороби Вільсона, помилково прийнятий за вірусний гепатит (клінічне спостереження)

83

Копча В.С., Васильєва Н.А., Вишневська Н.Ю.,

Голик Є.Ю., Комар П.В., Сapiшчук Н.О. (Тернопіль)

Коровий енцефаліт

86

Лобода В.Ф., Кабакова А.Б., Кінаш М.І., Синицька В.О. (Тернопіль)

Складності диференційної діагностики діарейного синдрому у дітей

89

Кирик В.М., Побережний А.І., Поліщук В.М., Агапій О.О.,

Кирик М.М. (Ізяслав Хмельницької обл.)

Організація медичної допомоги населенню при масових захворюваннях на гострі кишкові інфекції

92

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Ювілей Вікторії Іванівни Задорожної

95

Сокол Андрій Миколайович (до 70-ліття)

96

Мошчич Петро Степанович (1928-2006)

97

Кононенко Віктор Владиславович (1959-2006)

99

Вінцентій Йозеф Арнольд – перший головний лікар інфекційної клініки у Львові

100

Звіт про участь делегації України у третьому щорічному засіданні держав-учасниць Конвенції про заборону бактеріологічної (біологічної) та токсинної зброї (м. Женева, 5-9 грудня 2005 р.)

101

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Rayzinger E.S., Demikhovska O.V. (Rostok, Germany, Dnipropetrovsk)

Actual in Europe Diseases which are Transmitted by Tick-Bornes

Yarosh O.O., Nytko I.B. (Kyiv, Ternopil)

Treatment of Herpes Zoster

Holubtsov S.I. (Lysychansk, Zaporizhzhian Region)

Concerning the Possibility of HIV-Infection Transmission by Some Blood-Sucking Diptera

Bodnia K.I. (Kharkiv)

Dirofilariosis in Ukraine

BRIEF REPORTS

Diabina T.A., Usova S.V., Kozlov V.S. (Simferopol)

A Case of Wilson's Disease Erroneously Recognized as Viral Hepatitis (Clinical Investigation)

Kopcha V.S., Vasylyeva N.A., Vyshnevskaya N.Yu., Holyk

Ye.Yu., Komar P.V., Sapyschuk N.O. (Ternopil)

Measles Encephalitis

Loboda V.F., Kabakova A.B., Kinash M.I., Synytska V.O. (Ternopil)

Difficulties in Differential Diagnostics of Diarrhea Syndrome in Children

Kyryk V.M., Poberezhny A.I., Polishchuk V.M.,

Ahapiy O.O., Kyryk M.M. (Iziaslav, Khmelnytsky Region)

Organization of Medical Aid to Population at Mass Acute Intestinal Infections

JUBILEES AND EVENTS

Jubilee of Victoria Ivanivna Zadorozhna

Sokol Andriy Mykolayovych (to 70 Anniversary)

Moshchych Petro Stepanovych (1928-2006)

Kononenko Victor Vladyslavovych (1959-2006)

Vincent Jozeph Arnold – the First Chief Doctor of Infectious Clinics in Lviv

Report on Participation of Ukrainian Delegation in the Third Annual Meeting of States-Members of Convention on Interdiction of Bacteriological (Biological) and Toxic Weapons (Geneva, December 5-9, 2005)

© Магдзік В., 2006
УДК

В. Магдзік

ІМУНІТЕТ ПОПУЛЯЦІЇ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

Варшавський державний заклад гігієни (Польща)

Висвітлено коротку історію вакцинології, охарактеризовано досліджувані і дозволені до застосування вакцини та механізми вироблення імунітету. Описано вакцинні препарати, що зараз використовуються у Польщі. Розкрито причини поширення теперішніх «протищепних рухів» і намічено перспективи для виправлення ситуації, що склалася.



3 історії імунітету

Інфекційні хвороби тисячоліттями уражали людей. Свідченням цього є численні факти, зокрема висипка натуральної віспи на деяких єгипетських муміях, малюнок на єгипетському саркофагу, зроблений близько 1500 р. до н.е., на якому зображено фараона з типовими ознаками слабкості й атрофії м'язів, що може бути свідченням поліомієліту.

Віддавна люди вдавалися до запобіжних заходів і боротьби з цими хворобами. Деякі з них зводились до використання й досі обсервації. Вартими уваги є покидання місць або закриття міст чи теренів, на яких лютувала зараза.

Одним із тогочасних використовуваних проти епідемічних методів було вироблення опірності до зараження. Йдеться про варіоляцію, до якої вдавалися передусім для запобігання натуральній віспі й боротьби з нею. Назва цього засобу походить від латинських слів *variola vera* (віспа натуральна). Варіоляція полягала у штучному зараженні патогенним вірусом натуральної віспи. Очевидно, уперше цей метод використовували ще в стародавній Індії. Відтоді він поширився на територію Китаю, пізніше – Близький Схід і Європу. Варіоляція використовувалася вже у VI віці, а поширеною стала у XVIII столітті. Польщі вона досяг-

ла в половині XVIII століття, правдоподібно з Пруссії.

Матеріал, використовуваний для варіоляції, отримували від хворих зі сприятливим перебігом недуги, часто – розтерті у порошок струпи реконвалесцентів. Обрано спосіб зараження й населення, який мав би привести до відносно сприятливого перебігу хвороби. Метою такого заходу було вироблення імунітету проти натуральної віспи інфікованих осіб у результаті доброякісного перебігу хвороби. Крім природного імунітету, досягнутого після перенесеної натуральної віспи, варіоляція іноді призводила до тяжкого стану, коли хвороба навіть закінчувалася летально, а також ставала причиною епідемії натуральної віспи.

Принагідно варто відзначити, що прийом варіоляції, тобто навмисного зараження, використали данці з метою профілактики кору ще до сучасної вакцинації проти цієї хвороби, тобто у п'ятдесятих роках XX століття, на терені Гренландії.

Поворотним пунктом у пізнанні інфекційних хвороб, зокрема у галузі запобігання їм, було отримання і використання вакцини проти натуральної віспи, що вперше забезпечила надійну опірність після щеплення. Її відкрив у 1796 р. практикуючий англійський лікар Едуард Дженнер. Він звернув увагу, що жінки, зайняті доїнням корів, мали на руках зміни внаслідок зараження коров'ячою віспою. Такі особи не хворіли на натуральну віспу, навіть перебуваючи серед хворих на цю недугу. На плечі восьмирічного хлопчика він зробив дві насічки і втер невелику кількість вмісту пухирчиків коров'ячої віспи. Хлопчик переніс невисоку гарячку і одужав через декілька днів. Повторне зараження з використанням матеріалу, отриманого від хворого на натуральну віспу, не спричинило хвороби. Таким чином народилося „щеплення”, назване Е. Дженнером „*vaccination*” від латинського слова *vassa* (корова). Цей термін пізніше використав і Луї Пастер для позначення вироблення імунітету проти кожної інфекційної хвороби.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Крім очевидних позитивів від щеплення проти натуральної віспи Е. Дженнера протягом декількох десятиріч, а в окремих регіонах і більше ста років, очікувала різка критика не тільки медичного світу, але й громадськості. Підтвердженням цього може бути брошура, видана в Берліні в 1906 р. польською мовою, під назвою «O krzyczy Nęcej niedorzeczności i strasznej szkodliwości szczepienia ospy» (Про кричущу недоцільність і страшну шкоду від щеплення віспи) [1]. Вакцина збереглася правдоподібно завдяки епідеміологічній дієвості, позиції деяких дворів, впливових осіб і щепленню військ.

Наступним кроком у галузі активного імунітету після відкриття Е. Дженнера були експериментальні роботи Л. Пастера, які увінчалися отриманням вакцини проти сибірки в 1881 р. і проти сказу в 1885 р. У цілому ці вакцини не спричинили такої негативної громадської реакції, як вакцина Е. Дженнера.

Внесок Луї Пастера у розвиток епідеміології інфекційних хвороб не обмежується тільки отриманням вакцин. Варто згадати інші його досягнення у галузі мікробіології. Він всебічно довів, що «невидимий ворог», який упродовж тисячоліть загрожував людям, – це невидимі озброєним оком мікроби.

Знання про інфекційні хвороби поповнилися науковими здобутками в галузі імунології та пасивного імунітету. Пасивна імунізація пов'язана з відкриттям Берингом в 1890 р. дифтерійного антитоксину. Він уперше отримав позитивний результат лікування дифтерії після застосування імунної сироватки барана. Це стало початком ери імунології. Пізніше імунну сироватку почали використовувати профілактично з метою отримання пасивного імунітету. З плином років поступ у технології виготовлення дозволив отримувати донорський імуноглобулін. Такі препарати містять вищий порівняно з імунною сироваткою титр антитіл, мають триваліший час напіврозпаду, характеризуються повільною елімінацією з кровоплину і значно меншим ризиком побічних реакцій.

Пасивно-активна імунізація полягає в одночасному введенні (однак, в окремих ін'єкціях і в різні місця тіла) імуноглобуліну, що містить готові антитіла, та вакцини, що приводить до активної імунізації. Перевагою пасивно-активної імунізації є забезпечення швидкої несприйнятливості внаслідок пасивного імунітету і тривале утримання високого рівня антитіл внаслідок щеплення.

Зараз є багато різних імуноглобулінів, однак їх застосування обмежується спорадичними випадками, коли бракує власних антитіл або недостатньо часу для їх синтезу. У XX столітті, передусім у другій його половині, активізувалося використання вакцин, натомість препарати для забезпечення пасивного імунітету використовуються рідше.

Після відкриттів Е. Дженнера і Л. Пастера у дев'яностих роках XIX століття було отримано ряд бактерійних вбитих вакцин: чумна (1895), холерна (1896) і черевнотифозна (1896). Наступний крок був зроблений після Першої світової війни, тобто у двадцятих роках XX століття. Було отримано вакцини проти туберкульозу – БЦЖ (1921), проти дифтерії (1923), кашлюку (1926), правця (1927), висипного тифу, жовтої гарячки (1937), грипу (1941). Після Другої світової війни було отримано передусім вірусні вакцини: поліомієлітну – як інактивовану IPV (1954), так і живу пероральну OPV (1959), пізніше корову (1959), паротитну (1967), краснушну, проти вітряної віспи, гепатиту В (1981) й гепатиту А (1993 р.).

Вакцини досліджувані та дозволені до застосування

На зламі XX і XXI століть тривали й досі тривають інтенсивні дослідження різних вакцин, які поступово продукуються й використовуються. Серед них слід назвати передусім такі препарати.

– Полісахаридні вакцини, антигени яких є полісахаридом в оболонці *Haemophilus influenzae* типу b, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. Цей полісахарид є слабким антигеном, придатним для вироблення імунітету у дітей, старших від 2 років. Вакцини, які містять цей антиген, називаються полісахаридними. Для посилення їх антигенної здатності вдаються до кон'югації полісахариду з чужорідним білком. Найчастіше це використовується у правцевому анатоксині або екзотоксині нетоксичного мутанту коринібактерій дифтерії CRM 197. Вакцини цього типу називаються кон'югованими.

У минулому було розпочато й удосконалено виробництво вакцини проти *Haemophilus influenzae* типу b. Ця вакцина використовується у багатьох країнах у рамках реалізації програми профілактичних щеплень.

Менш задовільні результати поки що досягнуті в галузі синтезу вакцини проти *Neisseria meningitidis*. Немає вакцини проти типу В цієї бактерії, який у багатьох європейських країнах є найчастішою причиною захворювань – нерідко

більше 50 %. Для інших типів, тобто типу A, W 135, Y отримано тільки полісахаридні вакцини, придатні для дітей, старших 2 років. Вдалося отримати кон'юговану вакцину тільки для *Neisseria meningitidis* групи C. В останні роки відзначається зростання відсотку осіб, інфікованих цим типом бактерій серед усіх осіб, інфікованих *Neisseria meningitidis*, від декількох до понад 40 %.

Тривають дослідження, спрямовані на синтез кон'югованої вакцини проти *Neisseria meningitidis* груп A, Y, W 134. Відомі полісахаридні некон'юговані бівалентні вакцини проти груп A, C і тетравалентні проти груп A, C, Y, W 135. Слід згадати наступні зареєстровані вакцини: *Men A+C* – полісахаридна вакцина фірми *Aventis-Pasteur*, *Neis Vac C* – кон'югована вакцина фірми *Baxter*, *Meningitec* – кон'югована вакцина фірми *Wyeth-Lederle*. Досить часто використовується незареєстрована полісахаридна вакцина фірми *GlaxoSmithKline* ACW 135Y.

Досі до програми профілактичних щеплень немовлят тільки Великобританія включила триразову вакцинацію у 2, 3 і 4 міс. життя кон'юговану вакцину проти менінгококу групи C. Виявилося, що це досить безпечний і високоефективний препарат. Вакцина не інтерферує з вакцинами, використовуваними для дітей першого року життя.

Вакцини проти *Streptococcus pneumoniae* знаходяться на початковому етапі вивчення. Деякі препарати, як, наприклад, *Pneumovax* фірми MSD, *Pneumo 23* фірми *Sanofi Pasteur*, *Prevenar* фірми *Wyeth*, вже зареєстровані. Кількість типів цього мікроорганізму, включених до складу використовуваних вакцин, коливається від 7 до 23. Вакцина ефективна для дітей, старших 2 років життя.

- Вакцина проти ротавірусів, яка у принципі є першою вакциною проти етіологічних чинників дитячих проносів. На зламі XX і XXI століття в європейських країнах, особливо у зимово-весняний період, більшість дитячих проносів була вірусної етіології, передусім спричинених ротавірусами. Перша вакцина проти цих вірусів іноді призводила до розладів кишечника. Це становило найчастішу поствакцинальну реакцію. Теперішня пероральна вакцина зараз зареєстрована і використовується в деяких країнах. Її призначають дво- або триразово. Вакцина фірми *GlaxoSmithKline* зареєстрована у Польщі. Схема імунізації передбачає дворазове призначення. Препарат показаний дітям від 6 до 24 тиж. життя (найкраще до 16 тиж.). Ця вакцина може поєднуватися з іншими вакцинами, використовуваними на першому році життя.

- Вакцина проти людського папілома-вірусу (*human papiloma virus* – HPV), яка є першою, спрямованою проти онкологічних хвороб. Відомо близько 200 типів вірусу HPV. Типи 16 і 18 є етіологічними чинниками дисплазії епітелію шийки матки і раку шийки матки. Щорічно у світі через рак шийки матки помирає близько 230 000 жінок. У 99,7 % цих жінок виявляється HPV. Крім цього ще 2 типи HPV, зокрема тип 6 і 11, є етіологічними чинниками гострокінцевих кондилом. Залишилося зробити крок до розпочатку вироблення двох типів вакцини. Фірма GSK виробляє бівалентну вакцину під назвою *Cerarix*, призначену для дівчаток після 10 років життя, до складу якої входять типи 16 і 18 HPV. Вакцина застосовується місцево за схемою 0, 1, 6. Необхідність ревакцинації не встановлена. Фірма MSD виробляє вакцини під назвою *Gardasil*, до складу якої включені типи 6, 11, 16 і 18 HPV. Ця вакцина ефективна не тільки проти раку шийки матки, але й водночас і проти гострокінцевих кондилом, а тому призначається не тільки жінкам, але й чоловікам, і використовується за схемою 0, 2, 6. Необхідність ревакцинації також не встановлена. Вакцина забезпечує майже стопроцентний захист стосовно зараження типом 16 і 18 HPV. Досі зазначені вакцини ще не зареєстровані.

- Терапевтична вакцина проти гепатиту C. Профілактичної вакцини досі не отримано. Водночас ще немає й препарату для забезпечення пасивного імунітету проти цієї хвороби. Натомість використання вакцини забезпечує лікувальний ефект. Такі вакцини називаються терапевтичними. Вони забезпечують посилення гуморального і клітинного імунітету. Їх призначення особам з хронічним гепатитом дозволило відзначити:

- стабілізацію патологічного процесу за рахунок затримання фіброзу печінки і прогресування хвороби;
- у близько 1/3 осіб гістологічне покращання;
- зниження ензимної активності печінкових проб.

Щоправда, не було підтверджено зниження рівня HCV-RНК.

Механізми вироблення імунітету

Впродовж останніх декількох десятиків років поряд з успіхами у виробленні вакцин спостерігається значний прогрес у дослідженні реакції організму людини на інфікування і формування імунітету. Ступінь сприйнятливості до зараження має суттєвий вплив на появу захворювання та епідеміологічну ситуацію з інфекційних хвороб. Це

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

явище пов'язане зі структурою імунітету людини. Ця структура складна і включає: органи, клітини, імуноглобуліни, цитокіни.

До органної структури імунітету можна зарахувати: вилочкову залозу, яка становить центральну імунну структуру, кістковий мозок, селезінку, лімфатичні вузли, лімфоїдну тканину і лімфатичні вузли, згруповані уздовж травного каналу, дихальних шляхів, а також зв'язані з іншими слизовими оболонками.

Серед клітинної структури імунітету слід виділити передусім стовбурові клітини в кістковому мозку, з яких започатковується розвиток Т-лімфоцитів й одноклітинних фагоцитів, гранулоцитів, плазматичних клітин. Система зазначених клітин позначається як клітинний імунітет людини.

Імуноглобуліни, виступаючи в ролі антитіл, також входять до складу структури імунітету. Вони продукуються В-лімфоцитами. Імуноглобуліни класів IgG, IgM, IgA, IgE циркулюють у периферичній крові, класів IgA та IgG є також у секретах, класу IgD знаходяться на поверхні лімфоцитів. Ключова роль імуноглобулінів полягає у зв'язуванні з антигенами і таким чином запобіганні зараженню та розвитку хвороби. Така система позначається як гуморальний імунітет.

Клітини, продукуючі імуноглобуліни, мають триваліший період життя порівняно з імуноглобулінами. У разі зниження рівня імуноглобулінів нижче охоронного і навіть до рівня, який лабораторно не визначається, після антигенного подразнення зростає кількість В-лімфоцитів, які продукують ці антитіла, і підвищується вміст імуноглобулінів до рівня, який запобігає захворюванню. Ця взаємна залежність лімфоцитів та імуноглобулінів має першочергове значення у розвитку так званої імунологічної пам'яті. Імунологічна пам'ять була детально досліджена у розвитку імунітету проти гепатиту В. Тривалий перебіг зазначеної хвороби дозволив оцінити цей зв'язок. В імунній до гепатиту В людини, яка набула несприйнятливості шляхом щеплення, тобто в якій рівень антитіл після вакцинації перевищував 10 МО, у разі антигенної стимуляції (зараження або щеплення) швидко наростає рівень антитіл до охоронного, якщо він впав до рівня нижче 10 МО або зник цілком. Це є причиною запобігання гепатиту В, передусім хронічного, в осіб, щеплених належним чином.

Встановлення взаємозв'язку між клітинним і гуморальним імунітетом пролило нове світло на проблему імунітету людини. Поствакцинальний імунітет передусім є гуморальним. Однак вже в половині дев'яностих років збіглого століття була

встановлена повільна клітинна відповідь на специфічні антигени, яку порівнюють з гуморальною. Більше того, у результаті щеплення з'являються цитокіни, які входять до складу структури імунітету, забезпеченого передусім лімфоцитами CD4. Вони є частиною усіх Т-лімфоцитів, до яких входять ще й лімфоцити CD8. Ці клітини забезпечують цитотоксичну реакцію до матеріалу, який на своїй поверхні презентує чужорідні антигени, наприклад, антигени вірусу.

В окремих людей можна виявити водночас як зниження, так і підвищення рівня імунітету.

Зниження опірності і пов'язана з цим схильність до зараження може бути:

- первинною, яка найчастіше буває вродженою;
- вторинною, що є результатом:
 - перенесення деяких хронічних хвороб;
 - перенесенням деяких інфекційних хвороб, передусім ВІЛ-інфекції/СНІДу;
 - лікування імунодепресантами, наприклад глюкокортикоїдами, які призначаються найчастіше при онкологічних, ревматологічних хворобах, а також різноманітних трансплантаціях.

Поява опірності може бути результатом активного, пасивного і пасивно-активного імунітету; про що детальніше йтиметься в наступному розділі.

Набутий імунітет може бути природним і штучним. Розрізняють такі 3 типи природного імунітету.

- Пасивний імунітет, отриманий новонародженою дитиною від матері через плаценту. Зрозуміло, він стосується тільки тих антигенів, з якими стикалася матір. Цей імунітет утримується лише протягом декількох перших місяців життя, триваліший у добре вгодованих, коротший – у гіпотрофіків, у цілому не перевищує 1 року.

- Активний імунітет, який виробляється після перенесення деяких інфекційних хвороб – кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітрянки, гепатиту А та ін. Такий імунітет може бути тривалим і навіть пожиттєвим, в інших випадках утримується декілька років і навіть декілька місяців.

- Активний імунітет після зараження, часто декількаразового зараження певними мікроорганізмами, зокрема паличкою черевного тифу або іншими представниками роду *Salmonella*, без появи клінічних проявів хвороби.

Імунізація сприйнятливих до зараження, або підвищення рівня імунітету недостатньо опірних осіб

Імунізація сприйнятливих до зараження осіб або підвищення рівня імунітету осіб недостатньо опірних становить суттєвий елемент профілакти-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ки інфекційних хвороб. Ця проблема розглядатиметься в розділі, присвяченому активній імунізації, тобто щепленню, пасивній імунізації шляхом введення імуноглобуліну, а також пасивно-активній імунізації, тобто одночасному введенню вакцини та імуноглобуліну.

Активна імунізація є результатом введення в організм людини або тварини вакцини. Вакцина – це біологічний препарат, що містить антигени мікроорганізмів, які вводяться в організм людини або тварини, стимулюючи імунну систему до вироблення активного клітинного і гуморального імунітету. Це введення найчастіше реалізується шляхом внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій.

Нині намагаються виробляти вакцини, які можна було б вводити через природні ворота для вторгнення патогенних мікроорганізмів. Досі така вимога дотримана тільки для деяких препаратів, як, наприклад, пероральної живої вакцини проти поліомієліту та проти ротавірусної інфекції.

Імунітет виробляється через декілька днів після щеплення живою вакциною, а у разі використання неживої вакцини – тільки через декілька десятків днів після щонайменш другої за порядком або навіть пізнішої ревакцинальної дози, введеної людині, попередньо не щепленій проти конкретної недуги. Опірність, забезпечена таким чином, утримується тривалий час, що вимірюється роками, особливо в разі ревакцинації.

Беручи за основу поділу стан антигену, вакцини можна поділити на:

- живі, що містять атенуйований штам патогену, тобто такий, який у результаті мікробіологічних процедур, що найчастіше зводяться до численних пасажів, втратив або ж значною мірою ослабив свої патогенні властивості при збереженні антигенних якостей;

- вбиті, які у результаті інших мікробіологічних процедур не виявляють ознак життя, але зберігають антигенні властивості, що забезпечують опірність людини або тварини.

Серед неживих вакцин можна виділити:

- такі, що містять вбиті мікроорганізми у результаті дії температури не вищої 56° С протягом близько 30 хв, хімічних середників, зокрема спирту, формаліну, фенолу, ацетону тощо, або фізичних факторів, як, наприклад, опромінення;

- ті, що містять лізовані або ж зруйновані мікроорганізми, наприклад, у результаті багаторазового заморожування і розморожування;

- вакцини субодиничні, що містять фрагменти мікроорганізмів, які значною мірою відпові-

дальні за імунізацію, з елімінованими фрагментами, які спричиняють небажані поствакцинальні реакції і меншою мірою – імунізацію;

- ті, що містять токсосоїди (анатоксини), відфрагментовані внаслідок впливу формальдегіду і температури близько 37° С. Високоєфективними є дифтерійний, правцевий та ботулінічний токсосоїди;

- субкорпускулярні вакцини (оболонкові), про які раніше вже йшлося. Вони використовуються для імунізації проти таких мікроорганізмів, що мають полісахаридну оболонку, наприклад, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типу b;

- рекомбінантні вакцини, створені методом генної інженерії. Нині виробляється і масово використовується рекомбінантна вакцина проти гепатиту В. Відповідно змінений поверхневий антиген HBV – HBsAg виробляється пекарськими дріжджами.

Інший поділ вакцин передбачає їх розмежування за ознакою їх фізичного стану:

- рідкі вакцини, готові до використання шляхом ін'єкції. У свою чергу вони діляться на:

- неадсорбовані, в яких антиген перебуває у зависі. Після ін'єкції вакцини настає контакт з найближчою імунною структурою людини, забезпечуючи винятково швидке продукування антитіл, у цілому значно швидше, ніж після застосування адсорбованих препаратів;

- адсорбовані, в яких антиген приклеєний до поверхні дрібнозернистого адсорбенту, який водночас відіграє роль ад'юванта. Таким адсорбентом найчастіше є гідроокис алюмінію $Al(OH)_3$.

Адсорбент (або ад'ювант) забезпечує повільне звільнення антигену зі сполуки адсорбент-антиген, рівномірне розповсюдження антигену в організмі з досягненням різних частин імунної системи, неспецифічну стимуляцію імунітету.

Опірність після введення адсорбованих вакцин розвивається й утримується довше, ніж після використання неадсорбованих препаратів. Тому адсорбовані вакцини називають препаратами з пролонгованою дією.

- висушені вакцини, які випускаються у вигляді порошку на дні ампули або флакону з додатним розчинником в окремій ємності.

Висушування більшості препаратів досягається шляхом ліофілізації із замороженого стану. В рідкісних випадках можливе висушування з рідини. Розчинником може бути фізіологічний, буферний чи інший розчин, який після додавання до порошку утворює зв'язану з розчинним ліофілізатом вакцину.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Висушені (ліофілізовані) вакцини значно стійкіші від рідких до зовнішніх впливів, особливо до температури. Вони характеризуються також тривалішим періодом придатності у висушеному стані, а тому особливо адаптовані для використання у тропічних країнах. Однак ці вакцини не містять консервантів чи стабілізаторів. Після розчинення препарату у флаконі міститься більше ніж одна доза вакцини. Тому її треба використати до 6 год після приготування. Після цього терміну вакцина непридатна і може бути навіть токсичною.

З огляду специфічності вакцини можна розділити на:

- моновалентні, які забезпечують опірність тільки проти одного типу мікроорганізму, наприклад, проти типу 1, або типу 2, чи типу 3 поліовірусу;
- полівалентні, що стимулюють вироблення антитіл проти декількох типів того ж мікроорганізму, наприклад, проти типів 1, 2 і 3 поліовірусу;
- комбіновані вакцини – дієві проти різних інфекційних хвороб.

Використання комбінованих вакцин має суттєві переваги, особливо у дітей першого року життя. Є можливість їх широкого застосування, оскільки:

- реактогенність комбінованих вакцин не сильніша, ніж найбільш реактогенної моно- чи полівалентної вакцини, що входять до її складу;
- ефективність комбінованої вакцини не гірша, а в деяких випадках навіть краща, ніж моно- чи полівалентної вакцини, що входять до її складу.

Більшість вакцин використовується профілактично, тобто для вироблення імунітету перед експозицією на зараження. Але в деяких випадках щеплення здійснюють постекспозиційно, коли вдаються до пасивно-активної імунізації осіб, які вже перебувають в інкубаційному періоді хвороби.

Для досягнення належного рівня імунітету шляхом щеплення дотримуються відповідних схем вакцинації. До них належить: основне щеплення, яке включає первинну і додаткову вакцинацію, а також здійснювана через декілька років ревакцинація.

До складу первинного щеплення входить 2 або 3 вакцинації, здійснювані через 4-6 тиж. Первинна вакцинація проти гепатиту А включає тільки 1 дозу вакцини. Через декілька місяців або декілька десятків місяців дають додаткову дозу основного щеплення, яка забезпечує ефективність вакцинації протягом тривалого періоду.

Основне щеплення живою вакциною в цілому включає одну дозу вакцини, зокрема при щеп-

ленні проти туберкульозу, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітрянки. Такою була й вакцинація проти натуральної віспи.

Винятком є схема використання живої пероральної вакцини проти поліомієліту. У цьому випадку основну вакцинацію здійснюють три- або навіть чотириразово, подібно до схеми основного щеплення вакциною DTP (*аналог вітчизняної АКДП вакцини – прим. ред.*). Причиною цього є використання для щеплення проти поліовірусу живої полівалентної вакцини, що включає 3 типи атенуйованих штамів поліовірусу. У результаті інтерференції між різними типами вірусу антитіла проти окремих типів синтезуються нерівномірно. Для забезпечення достатньо високого рівня імунітету проти усіх трьох типів вірусу вакцинацію здійснюють декількаразово у рамках основного щеплення.

Опрацьовані найбільш оптимальні схеми основного щеплення. Відтак прийняті загальноприйняті способи позначень зазначених схем. Зокрема, перша доза вакцини позначається цифрою „0”. Наступні дози позначаються цифрами, що означають час від першої дози „0” до введення наступних доз у місяцях. Так, найбільш популярна схема щеплення позначається таким чином: чотириразова схема: 0, 1, 2, 12; триразова схема: 0, 1, 6; дворазова схема (для вакцинації проти гепатиту А): 0, 6-12. У тому випадку, коли час між введеннями не вкладається в інтервал, що вимірюється у місяцях, обов'язкове наведення відповідної інформації. Наприклад, схема швидкої імунізації проти гепатиту В позначається так: 0, 7, 21 день; 6-12 міс.

Особам, які отримали основний курс вакцинації, через декілька років необхідна ревакцинація для «нагадування» антигенного подразнення. Ревакцинація, здійснювана людині, яка у минулому отримала основний курс щеплення, відіграє подібну до основного щеплення неімунної особи роль. Практично – зміцнення та подовження опірності на наступні декілька років.

У разі вакцинації високого відсотку мешканців певної території (зазвичай понад 80 %) проти інфекційної хвороби, джерелом збудника якої є людина, вдається зменшити циркуляцію цього збудника між людьми і запобігти хворобі не тільки вакцинованих осіб, але й тих, хто з різних причин не набув імунітету. Це явище отримало назву «колективний імунітет».

Для масової вакцинації є два принципові показання:

1) планове – програма або календар (графік) профілактичних щеплень, згідно з яким певні вак-

чини вводяться у відповідному віці як для забезпечення індивідуального, так і колективного імунітету мешканців, що реально наражаються на небезпеку зараження;

2) екстрене – особам, які проживають або тимчасово перебувають на територіях, де погіршилась санітарно-епідемічна обстановка у результаті стихійної катастрофи або поширилось незвичайне для конкретної території чи рідко виникаюче захворювання. У таких випадках вакцинують усіх мешканців або тільки осіб з груп ризику.

У Польщі обов'язковими і тому безкоштовними є щеплення проти таких інфекційних хвороб: туберкульозу, гепатиту В, дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту, краснухи, інфікування *Haemophilus influenzae* типу *b*.

Рекомендованими є щеплення проти гепатиту А, грипу, кліщового та японського енцефаліту, жовтої гарячки, холери, вітрянки, інфікування *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.

Для виконання обов'язкових щеплень у Польщі вакцина закупається за рахунок фондів опікунства дітей, натомість кваліфіковане обстеження для визначення показань до щеплень, ін'єкція вакцини, видача посвідчення, лікування можливих побічних реакцій безкоштовні.

Здійснювані щеплення повинні бути:

- ефективні;
- безпечні стосовно постін'єкційних реакцій;
- нечисленні;
- малотравматичні для дитини.

Ефективність вакцини може бути оцінена імунологічними методами, які базуються на оцінці зростання рівня антитіл після вакцинації, а також епідеміологічними методами, передусім у формі так званих контрольованих досліджень, які полягають на оцінці зменшення числа захворювань після вакцинації відносно контрольної групи, яка є неімунною до конкретної хвороби (плацебо) або вакцинованою препаратом з відомою ефективністю (стандарт). Слід зазначити, що здійснення таких епідеміологічних досліджень складне, трудомістке й дороге. На їх основі необхідно розробити простіші лабораторні тести для завершення оцінки рутинними методами.

Безпеку вакцини необхідно оцінити епідеміологічними методами. Ця проблема значною мірою залежить від способу виробництва препаратів. У зв'язку з цим їх удосконалення передусім залежить від:

- усунення або зменшення концентрації субстанцій, які випадково потрапили до вакцини,

наприклад, слідів живильних середовищ, тканин організму тощо;

- наявності у вакцині необхідних малих кількостей нейтральних для здоров'я спеціальних субстанцій, як, наприклад, дезінфекційних препаратів, антибіотиків і т.п.;

- усунення з вакцини частини мікроорганізмів, значення яких для вироблення імунітету мізерне або відсутнє, але які є причиною поствакцинальних реакцій, наприклад, позбавлення вакцини проти гепатиту В від усіх інших сполук, що не стосуються HBsAg.

Проблема **численності щеплень** зводиться до виконання більше, ніж однієї ін'єкції під час візиту дитини у заклад охорони здоров'я для здійснення щеплення. Це передбачено програмою профілактичних щеплень у Польщі. Щоправда, відповідно до вимог педіатрів, під час одного візиту не повинно виконуватися більше ніж дві ін'єкції. Однак цієї вимоги не вдається дотримати при збільшенні кількості щеплень. Таким чином, зменшується кількість візитів до лікаря у зв'язку з необхідністю щеплень, однак не зменшується кількість ін'єкцій.

Використання комбінованих вакцин, які забезпечують опірність проти декількох інфекційних хвороб. Такий спосіб дозволяє зменшити кількість візитів до лікаря у зв'язку зі щепленнями й водночас зменшити кількість ін'єкцій. Нині у Польщі застосовуються такі комбіновані вакцини: DTP – вакцина проти дифтерії, правця і кашлюку (повноклітинний компонент) для дітей перших двох років життя; DTap – вакцина проти дифтерії, правця і кашлюку (ацелюлярний компонент) для дітей шостого року життя, а також MMR – вакцина проти кору, епідемічного паротиту і краснухи, рідше вакцини DT і Td проти дифтерії і правця.

У зв'язку зі зростанням кількості щеплень для дітей перших двох років життя фармацевтичні фірми розробили комбіновані вакцини навіть проти чотирьох, п'яти і шести інфекційних хвороб. Йдеться про вакцини проти дифтерії, правця, кашлюку (повноклітинний або ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту (інактивована вакцина) й зараження *Haemophilus influenzae* типу *b*. Їх використання у Польщі допускається програмою обов'язкових щеплень, але зазначені вакцини ще не закуплені.

Велика і дедалі зростаюча кількість вакцин, використовуваних у перших двох роках життя, у більшості моновалентних, або й полівалентних, після застосування яких однак відносно часто відзнача-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

лися побічні реакції, була причиною «протищепних рухів», поширених у деяких країнах. Як вже було відзначено, в останні роки вже розпочато випуск полікомпонентних вакцин, що забезпечують опірність проти декількох хвороб і супроводжуються меншою кількістю небажаних реакцій. Слід докласти зусиль, аби віднайти місце для «протищепних рухів» як чинника, що впливає на узгодження реалізації щеплень і зменшення частоти усяких побічних проявів вакцинації. Роль «протищепних рухів» у реалізації програми щеплень порівнюється з роллю опозиції в парламенті. Слід намагатися відмовитися від агресії з обох сторін і замінити взаємні звинувачення на конструктивну діяльність для блага суспільства, особливо для дітей.

Препарати для створення пасивного імунітету, як було описано раніше, містять готові антитіла. Зазначені антитіла можуть бути отримані від людей або й тварин, передусім коней, великої рогатої худоби, баранів. Залежно від ступеня очищення препарату, особливо від неімунних білків, виділяють імунні сироватки, часто використовувані раніше, або імуноглобуліни – препарати, отримані з імунної сироватки шляхом її відокремлення і очищення g-глобулінової фракції методом етанолового фракціонування за Коном.

Антитоксичні імуноглобуліни позначаються як антитоксини: протидифтерійний, протиправцевий, протиботулінічний, проти отрути змії.

Розрізняють два види препаратів:

- нормальний імуноглобулін, отриманий із плазми крові багатьох донорів, який містить антитіла проти найчастіших інфекційних чинників на терені, звідки походять донори;
- специфічний імуноглобулін, отриманий з плазми спеціально відібраних імунних донорів або від гіперімунізованих осіб чи тварин.

Після введення імуноглобуліну опірність з'являється негайно, але утримується відносно короткий час – декілька тижнів, найбільше – декілька місяців.

Пасивна імунізація, розроблена ще у першій половині XX століття, втратила своє значення у другій половині віку. Протягом багатьох років використовувався g-глобулін проти гепатиту А, який призначали з профілактичною метою до або недовзі після ймовірного інфікування HAV. Зазвичай його використовували у виняткових випадках, найчастіше пов'язаних з виїздом у райони з високою або середньою ендемічністю цієї хвороби, або за медичних показань, зокрема у зв'язку зі зниженим рівнем імунітету.

Активно-пасивна імунізація полягає в одночасному введенні вакцини та імуноглобуліну окремими ін'єкціями у віддалені між собою щонайменше на 3-5 см місця. Використання активно-пасивної імунізації забезпечує опірність негайно після введення імуноглобуліну, й супроводжується утримуванням імунітету тривалий період часу внаслідок щеплення.

У цілому активно-пасивна імунізація використовується:

- з метою екстреної профілактики сказу особам, покусаним ймовірно сказаними тваринами, передусім у долоні й обличчя;
- для неімунних проти правця осіб у разі наявності у них забруднених ґрунтом травм;
- для неімунних проти гепатиту В осіб з групи ризику, передусім працівників охорони здоров'я, після експозиції на зараження HBV.

Особливі зауваження

Насамкінець варто зазначити, що на зламі XX і XXI століть у галузі активної імунізації, передусім масової, відзначається зростання зацікавленості осіб, зайнятих так званою відновною медициною. Віддавна традиційно зацікавленими цією проблемою є епідеміологи, що працюють задля профілактики інфекційних хвороб, а також середній медичний персонал, у професійні обов'язки якого входить виконання щеплень у рамках реалізації програми профілактичної вакцинації. Пізніше цією проблемою зацікавилися лікарі, зайняті науково-дослідною роботою, а також педіатри, інфекціоністи, терапевти, хірурги, лікарі першого контакту. У деяких випадках можна стверджувати, що забувається головна мета активної імунізації. Забувається, що раціональне використання активної імунізації шляхом вакцинації є найбільш ефективним профілактичним методом, передусім стосовно тих хвороб, проти яких розроблені вакцини. Тут важливо відзначити, що у разі багатьох інфекційних хвороб, часто відносно недавно відкритих, активна профілактична імунізація, а часто й пасивна, невідома, як, наприклад, проти ВІЛ-інфекції/СНІДу, гепатиту С, геморагічних гарячок, пріонових хвороб тощо. У таких випадках слід вдаватися до інших протиепідемічних методів, спрямованих на елімінацію джерела збудника і на розрив механізму передачі.

Слід враховувати також можливість появи нових інфекційних хвороб, поширення вже знаних, а також смерті не тільки природної, але й штучної, спричиненої іншими людьми. Слід раціонально використовувати щеплення проти деяких інфекц-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Література

ійних хвороб у глобальному масштабі із залученням усіх країн, часто у рамках реалізації міжнародних програм, а також програм в окремих країнах і навіть локальних – на терені частини країни або щеплення груп ризику, найбільш наражених на небезпеку інфікування. Рекомендаційні, необов'язкові щеплення мають лише місцеве значення.

Насамкінець варто нагадати, що при організації і проведенні щеплень слід пам'ятати про первинну мету вакцинації – зрозуміла усіма профілактика певних інфекційних хвороб, передусім тих, що становлять загрозу для здоров'я популяції.

Протиепідемічні заходи, особливо ті, що стосуються профілактичних щеплень, розроблені й контрольовані міжнародними організаціями або у рамках співпраці з ними, повинні трактуватися як обов'язкові. Добровільні щеплення, використовувані місцево, мають доповнювати обов'язкові.

Підсумовуючи й оцінюючи ефективність проти-епідемічної роботи, слід відзначити, що найбільш ефективною є імунізація популяції, передусім шляхом масових щеплень. У другу чергу необхідно назвати розрив шляхів передачі збудника. Найскладнішою і найменш ефективною, однак необхідною для повного розв'язання проблеми, є нейтралізація активного джерела збудника.

Про ефективність профілактики інфекційних хвороб і боротьби з ними може свідчити епідемічна ситуація, передусім у промислово розвинутих країнах, покращання цієї ситуації, елімінація та ерадикація деяких захворювань.

1. Pixa W. O krzyczNęcej niedorzecznoŃci i strasznej szkodliwoŃci szczepienia ospy. – Berlin, 1906.
2. Wszelaki S. (red). Ostre choroby zakaŃne tom III. – Warszawa: PZWL, 1952.
3. Kostrzewski J. (red). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie w latach 1919-1962. – Warszawa: PZWL, 1964.
4. Kostrzewski J. (red). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie w latach 1961-1970. – Warszawa: PZWL, 1973.
5. Kostrzewski J. (red). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie w latach 1970-1979. – Warszawa: Ossolineum, 1984.
6. Kostrzewski J., Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D. (red.). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. – Warszawa: PZWL, 2001.
7. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zielicki A. (red.). Wакcynologia. Bielsko-Biaia: Alfa-medica press, 2005.
8. Magdzik W., Nowosiawski A. Informacje na temat zespoi nabytego upoŃledzenia odpornoŃci. – Warszawa: PZWL, 1984.
9. Magdzik W. Wybrane informacje dotyczNęce zakaŃenia wirusem HIV. – Warszawa: PZWL, 1987.
10. Nicolle Ch. Narodziny, Ńycie i Ńmierz choryb zakaŃnych. – Warszawa, Mathesis Polska, 1936.

IMMUNITY K F P K PULATI K N YESTER KAY, T K KAY AN K T K M K R R K W

V. Magdzik

SUMMARY. The article reviews short history of vaccinology and characterizes vaccines to be researched and allowed for using as well as mechanisms of immunity formation. Vaccinal remedies, to be used in Poland nowadays, are described. The causes of spread of contemporary «antivaccinal movements» are shown and perspectives for correction of existing situation are planned.

А.І. Бобровицька, Л.Х. Глазкова

ВАКЦИНАЦІЯ–ФАКТОР ПРИРОДНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ ВІД ГЕПАТИТУ В

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

У 289 новонароджених, з яких 178 були вакциновані проти гепатиту В, вивчено стан клітинного та гуморального імунітету (антитіла проти HBsAg).

Встановлено, що вакцинація новонароджених сприяла поліпшенню показників клітинної та гуморальної ланок імунітету і тим самим забезпечує добру захищеність дітей від гепатиту В (у 28,5 % дітей).

Народження дитини - це небезпечна ситуація. Новонароджених та особливо недоношених дітей слід розглядати як дітей високого ризику. При цьому виникає необхідність застосування методів, які запобігають розвитку інфекційних хвороб у дітей. Перспективним напрямком оптимізації формування імунобіологічного захисту новонароджених і дітей першого року життя є вакцинація, яка виконує один з десяти принципів сучасної неонатології – профілактика нозокоміальних інфекцій. Це забезпечується насамперед достатнім рівнем специфічного та неспецифічного захисту. Фактичні матеріали свідчать про те, що новонароджені й діти першого року життя володіють певною імунобіологічною реактивністю, яка має свої особливості [1].

Вивченню гуморального і клітинного імунітету присвячено значну кількість робіт [2-4]. У периферичній крові новонароджених спостерігається високий вміст Т-лімфоцитів. Особливістю організму дитини у період новонародженості є переважання малодиференційованих клітин, позбавлених специфічності реакцій. Абсолютна кількість Т- і В-лімфоцитів у здорових новонароджених значно підвищена внаслідок збільшення загальної кількості лейкоцитів у зазначений віковий період. Відносна кількість Т- і В-лімфоцитів відповідає показникам у дітей старшого віку і навіть відзначена тенденція до вищого вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові новонароджених.

У прямій залежності від функціонального стану В-ланки імунітету перебуває і кінцевий етап диференціювання В-лімфоцитів (утворення плаз-

матичних клітин, синтез ними специфічних антитіл й імуноглобулінів – носіїв функції специфічних антитіл). Вміст імуноглобулінів класу G у периферичній крові новонароджених знаходиться на більш низькому рівні, ніж у крові матері, і має тенденцію до зниження на 5-7-й день життя. Наявність імуноглобулінів класів A та M у значній кількості в крові новонароджених (перші 10 днів життя) свідчить про внутрішньоутробне інфікування і є результатом антигенної стимуляції, пов'язаної з передчасним функціонуванням системи гуморального імунітету плода. Наростання концентрації IgM протягом першого місяця життя, ймовірно, пов'язано з процесом адаптації – проявом пристосувальних реакцій до нових умов життя, контактом організму новонародженого з новим подразником.

Активність специфічних і неспецифічних факторів захисту організму новонародженого змінюється залежно від стану здоров'я вагітної, особливостей пологів. Різноманітна патологія вагітності й пологів супроводжується змінами імунних показників у новонароджених – зміни в імунному статусі виявлялися у дисімуноглобулінемії: значному зниженні рівня IgG і підвищенні рівня IgA та IgM [3, 4]. Особливості вагітності, соматичні та інфекційно-запальні захворювання у жінок найчастіше супроводжуються поліорганными ураженнями плода різного ступеня, що позначається на адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Відображенням наслідків порушення обмінних процесів, мікроциркуляції, мікрогемолімфоциркуляції та реології є ендогенна інтоксикація, яка викликає у вагітних, особливо в умовах інфікування, ураження ниркової тканини. При цьому відбувається компенсаторне зрушення в бік функціонального перевантаження печінки. Функція печінки новонародженого страждає більшою мірою, зважаючи на вікову незрілість і нездатність гепатоцита адаптуватися до підви-

щених навантажень під час елімінації токсичних метаболітів в умовах хронічного внутрішньоутробного інфікування. Це проявляється ускладненим перебігом процесу адаптації новонароджених і метаболічним дисбалансом у їхньому організмі [5].

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

Мета дослідження – оцінка співвідношення Т- і В-лімфоцитів периферичної крові та наявності специфічних антитіл до HBsAg у дітей, які отримували рекомбінантну вакцину «Енджерікс-В» проти гепатиту В.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 289 новонароджених з гестаційним віком 39-41 тиж. Вік матерів коливався в межах 18-36 років, серед них першороділь було 194, повторнороділь – 95. Усі діти були розділені на 2 групи: перша – 178 новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В, друга – 111 невакцинованих дітей. Обстеження новонароджених проводили загальноприйнятими методами. Визначали масу і довжину тіла, окружність голови і грудної клітки, а також індекс маси тіла, визнаний одним з кращих показників композиції тіла. Маса новонароджених була від 2 500 до 4 000 г (у середньому $3\,270 \pm 74$ г), довжина тіла – $(50,80 \pm 3,55)$ см, окружність голови – $(33,4 \pm 1,9)$ см, окружність грудної клітки – $(32,90 \pm 1,88)$ см, індекс маси тіла – $(12,8 \pm 0,22)$ кг/м. Встановлено явний зв'язок між фізичним розвитком новонародженого й оцінкою за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилини після народження, яка склала у всіх дітей 7-10 балів. Для визначення особливостей імунного гомеостазу у новонароджених вивчали абсолютну кількість Т- і В-лімфоцитів. Загальну кількість Т-лімфоцитів у периферичній крові визначали методом спонтанного розеткоутворення (Е-РУК) з еритроцитами барана (M. Jondal) у модифікації О.М. Чердеева та співавт. (1976), В-лімфоцитів – методом розеткоутворення (ЕАС-РУК), рекомендованим N.F. Mendes (1978).

Отримані результати статистично оброблені на IBM PC-486 DX-100 (програми забезпечення *Microsoft Excel*, версія 7,0) з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Статистично значимими були дані з рівнем вірогідності $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Стан новонароджених обох груп у ранньому неонатальному періоді залишався задовільним. Від першої вагітності народилося 174 (58,8 %) дитини, від другої – 47 (16,2 %), від третьої – 29 (10,0 %), від четвертої – 27 (9,3 %) і від п'ятої – 16 (5,7 %); своєчасно – 283 (97,9 %), передчасно – 6 (2,1 %). Обтяжений акушерський і гінекологічний анамнез мали 216 (74,7 %) жінок: попередні вагітності закінчувалися медичними абортами (28,3 %), мимовільними викиднями (2,7 %). Хронічні вогнища інфекції спостерігалися у 28,6 % жінок даної групи, зокрема пієлонефрит – у 23,8 %, аднексит – у 4,8 %. Перинатальний і інтранатальний періоди характеризувалися наявністю несприятливих факторів – анемія (55,5 %), гестоз 1-ї половини вагітності (13,4 %), загроза зриву вагітності (11,0 %), фетоплацентарна недостатність (5,8 %), дородове злиття навколоплідних вод (3,4 %), стрімкі пологи (2,4 %). Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар у 1-й групі відповідала 9-10 балам у 17,2 %, 7-8 балам – у 72,3 %, нижче 5 балів – у 10,5 %; у 2-й групі – відповідно 16,2, 71,1 і 12,7 %. У ранньому неонатальному періоді у 20,7 % новонароджених 1-ї групи відзначалися поприлості 1-го ступеня, симптоми перинатального ураження ЦНС із синдромом підвищеної збудливості (15,7 %) і пригнічення (7,8 %), морфофункціональна незрілість (2,2 %). Новонароджені 2-ї групи також мали поприлості 1-го ступеня (19,8 %), симптоми перинатального ураження ЦНС (підвищена збудливість – 15,3 %, пригнічення – 11,7 %, вроджені вади (5,4 %). Новонароджені обох груп виписувалися з пологового будинку на $(4,9 \pm 0,7)$ -й день життя. Фізіологічна жовтяниця спостерігалася з 2-3-го дня життя у 27,5 % дітей 1-ї групи та у 29,7 % - 2-ї групи. Максимального розвитку жовтяниця досягала на $(5,7 \pm 0,6)$ -й день і зникала на $(8,3 \pm 0,6)$ -й день (1-а група), відповідно у 2-й групі – на $(4,9 \pm 0,9)$ -й і $(12,2 \pm 0,3)$ -й день життя. Фізіологічна втрата маси тіла у 1-й групі склала $(176,8 \pm 44,8)$ г проти $(194,8 \pm 54,8)$ г у 2-й групі. Ознак гемолізу еритроцитів не було у новонароджених обох груп. Лейкоцитограма новонароджених 1-ї групи до вакцинації проти гепатиту В характеризувалася наявністю загальної кількості лейкоцитів у межах $(12,2 \pm 1,3)$ Г/л, п. $(2,7 \pm 0,3)$ %, с. $(22,4 \pm 7,6)$ %, лімф. $(62,9 \pm 10,3)$ %, м. $(9,3 \pm 0,4)$ %, еоз. $(2,7 \pm 0,4)$ %; 2-ї групи – відповідно $(12,0 \pm 1,0)$ Г/л, $(5,0 \pm 0,3)$, $(30,2 \pm 2,9)$, $(54,4 \pm 3,1)$, $(8,7 \pm 0,6)$ і $(4,2 \pm 0,9)$ % ($P > 0,05$).

У новонароджених 1-ї групи абсолютна

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кількість Т-лімфоцитів складала $(1,31 \pm 0,08)$ Г/л, відносна – $(48,3 \pm 4,1)$ %, В-лімфоцитів – відповідно $(0,59 \pm 0,07)$ Г/л і $(21,9 \pm 2,9)$ %. Абсолютна кількість Т-лімфоцитів у новонароджених 2-ї групи була у межах $(1,29 \pm 0,9)$ Г/л, відносна – $(47,6 \pm 4,4)$ %, В-лімфоцитів – відповідно $(0,56 \pm 0,04)$ Г/л і $(20,8 \pm 2,8)$ %. Розбіжності в показниках клітинної ланки імунітету у новонароджених обох груп були статистично недостовірні ($P > 0,05$).

Спроба зв'язати активність клітинної ланки імунітету винятково з кількісними параметрами не завжди може бути успішною. Тому виникла необхідність виявити здатність Т- і В-лімфоцитів до розеткоутворення шляхом використання додаткового тесту, який розкриває якісну характеристику цього феномена та значно підвищує інформативність відомостей про стан клітинної ланки імунітету. З цією метою визначили індекс здатності Т- і В-лімфоцитів до розеткоутворення – відношення кількості клітин, що утворюють розетку, до суми клітин, які утворюють і не утворюють розетки.

Так, у новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В, цей індекс склав 0,82 (для Т-лімфоцитів) і 0,94 (для В-лімфоцитів), у невакцинованих – відповідно 0,80 і 0,90. На четвертий тиждень життя у новонароджених 1-ї групи лейкоцитограма характеризувалася наявністю загальної кількості лейкоцитів у межах $(10,3 \pm 0,5)$ Г/л, п. $(2,5 \pm 0,4)$, с. $(21,7 \pm 4,9)$, лімф. $(64,7 \pm 2,6)$, м. $(9,1 \pm 0,6)$, еоз. $(2,1 \pm 0,3)$ %. У 2-й групі ці показники були відповідно $(8,6 \pm 0,8)$ Г/л, $(2,7 \pm 0,5)$, $(29,3 \pm 5,1)$, $(60,4 \pm 2,3)$, $(4,7 \pm 0,4)$, $(2,9 \pm 0,6)$ %, тобто новонароджені, вакциновані проти гепатиту В, мали значніші лейкоцитоз і лімфомоноцитоз порівняно з показниками у невакцинованих. У цей період абсолютна кількість Т-лімфоцитів у вакцинованих новонароджених складала $(1,49 \pm 0,06)$ Г/л, відносна – $(54,1 \pm 3,9)$ %, В-лімфоцитів – відповідно $(0,67 \pm 0,04)$ Г/л і $(24,8 \pm 2,6)$ %, у невакцинованих абсолютна кількість Т-лімфоцитів досягала $(1,32 \pm 0,08)$ Г/л, а відносна – $(48,7 \pm 2,4)$ %, В-лімфоцитів – $(0,59 \pm 0,05)$ Г/л і $(50,1 \pm 2,6)$ %. Індекс здатності до розеткоутворення у вакцинованих новонароджених дорівнював 0,93 і 1,06, у невакцинованих – відповідно 0,81 і 0,99.

Імунна відповідь організму дитини на вакцинацію визначається Т-клітинами та перебуває під впливом умов, які зв'язані з послабленням функцій Т-клітин. Оцінка імунної відповіді у 37 дітей на рекомбінантну вакцину «Енджерікс-В», використовувану в дозі 10 мкг внутрішньом'язово у ділянку дельтоподібного м'язу за стандартною

схемою 0-1-6 міс. виявила деякі особливості. Так, загальна інтенсивність імунної відповіді була 64,8 % і на неї не впливала оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар у період новонародженості.

Добра імунна відповідь спостерігалася у 28,5 % дітей (антитіла IgG до HBsAg склали $(2,30 \pm 0,03)$ од. оптичної щільності), погана – у 36,3 % (IgG до HBsAg – $(0,49 \pm 0,02)$). Не реагували на вакцинацію 35,2 % дітей (IgG до HBsAg $< 0,131$ од. оптичної щільності, тобто був негативний результат). Можливість прихованої HBV-інфекції виключена негативним результатом тестування на ДНК HBV у сироватці крові.

Таким чином, вакцинація новонароджених і дітей першого року життя для профілактики гепатиту В є безпечною. Після вакцинації повинні бути виміряні анти-HBs відповіді і для подолання гіпореактивності можна використати декілька стратегій: збільшення частоти ін'єкцій вакцини, використання інтрадермальної вакцини, комбіноване введенням імуностимуляторів.

Висновки

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

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

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

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

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

Література

1. Бобровицька А.І., Швецова Н.В., Липчанська Г.М., Співвідношення Т- і В-лімфоцитів периферичної крові у новонароджених раннього неонатального періоду, що народи-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лися від матерів із соматичною патологією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - № 6. - С. 86-87.

2. Швецова Н.В. Факторы естественной резистентности организма новорожденных, родившихся от матерей с соматической и инфекционно-воспалительной патологией: Дисс. ... канд. мед. наук. - Донецк, 2002. - 15 с.

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

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

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

VACCINATION IS A FACTOR OF NATURAL REFERENCE OF CHILDREN ORGANISM AGAINST HEPATITIS B

A.I. Bobrovytska, L.Kh. Hlaskova

SUMMARY. At 289 newborn children, among which 178 were vaccinated against hepatitis B, ratio status of cellular and humoral immunity (antibodies against HBsAg) has been studied.

It has been established that vaccination of newborns promoted the improvement of indexes of cellular and humoral links of immunity and provides good protection of children from hepatitis B (in 28,5 % children).

© Колектив авторів, 2006

УДК 615.371: 578.831.211.015.46.07

А.І. Савчук, В.Р. Гайдей, С.Я. Лаврюкова, Л.В. Красницька, Г.О. Шевченко

ЕВОЛЮЦІЯ ЕПІДЕМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОРУ

Одеська міська інфекційна лікарня, обласна санітарно-епідеміологічна станція

Наведено результати вивчення впливу багаторічної масової вакцинопрофілактики кору на динаміку захворюваності, летальності, періодичності та сезонності і віковий склад захворілих протягом 60 років. Показано, що вакцинація привела до значного зниження захворюваності при збереженні епідемічних підйомів з періодичністю 3-4 роки, ліквідації летальності та зміни сезонності при кору, однак у віковій структурі захворілих в даний час переважають підлітки і дорослі. Представлені перспективи вакцинопрофілактики для досягнення елімінації кору.

Нині кір належить до так званих «керованих» інфекцій, на рівень захворюваності якими можна впливати проведенням масових щеплень. Після багаторічної вакцинопрофілактики живою вакциною ця інфекція в Україні циркулювала на субепідемічному рівні зі збереженням періодичних підйомів захворюваності та спалахів переважно

серед підлітків і дорослих [1]. Використання вакцинопрофілактики дозволило також у сотні разів знизити летальність від цієї інфекції, в той час як наприкінці XIX та на початку XX сторіччя кір, поряд із дифтерією та скарлатиною, були основною причиною летального висліду у дітей [2, 3].

Метою роботи було вивчення еволюції епідемічних особливостей кору в Одеській області за 60-річний період і визначення подальшої стратегії елімінації цієї інфекції.

Матеріали і методи

В основу дослідження були покладені офіційні дані про захворюваність та летальні випадки кору в Одеській області в 1944-2005 рр., а також результати щорічного моніторингу протикорового імунітету в різних вікових групах населення протягом всього періоду масової імунізації. Статистичну об-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

робку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методами.

Результати досліджень та їх обговорення

Захворюваність на кір в Одеській області умовно можна розділити на декілька періодів (мал. 1): дощепний (1944-1967 рр.), I щепний (початок ма-

сової вакцинації дитячого населення, який почався в 1968 р.), II щепний, який характеризувався введенням серологічного обстеження дітей у віці 6-7 років перед поступленням до школи з наступним проведенням ревакцинації тільки серонегативних осіб (з 1986 р.) та III щепний період – проведення масової ревакцинації в 6 років без результатів сероконтролю (з 1999 р. й досі).



Мал. 1. Динаміка захворюваності на кір з 1944 по 2005 роки (в показниках 1:100 тис населення)

Як видно на малюнку 1, захворюваність на кір в дощепний період характеризувалася високими показниками, які становили у міжепідемічний період $581,4 \pm 87,9$ на 100 тис. населення), та епідемічними підйомами кожні 1-2 роки, під час яких показник захворюваності досягав $1\,143,0 \pm 139,6$ на 100 тис. населення. Подібна закономірність була типовою і для колишнього Радянського Союзу [4]. Захворюваність на кір в дощепний період супроводжувалася великою кількістю летальних вислідів. Серед захворілих переважали діти 3-4 років, питома вага яких складала 80,8 %. Загальна питома вага дітей у цей період становила 99,7 % всіх зареєстрованих випадків кору. Тобто кір у дощепний період був типовим інфекційним захворюванням дитячого віку і характеризувався переважно зимово-весняною сезонністю. Сезонний підйом захворюваності починався у грудні та тривав до лютого-березня, причому максимум сезонної хвилі припадав на січень. Друга менш виражена сезонна

хвиля припадала на травень-червень.

Введення масової вакцинації в 1968 р. відразу позначилося на рівні захворюваності на кір. Як видно з малюнку 1, показники захворюваності в перші роки після початку масової імунізації знизилися більше ніж у 10 разів, крім того, вдалося майже ліквідувати летальні наслідки від цієї інфекції. Однак збереглася періодичність, притаманна кору, з подовженням інтервалів між епідемічними підйомами до 3-4 років. З введенням масової імунізації змінилися сезонність і вікова структура захворілих. При збереженні зимово-весняної сезонності, сезонна хвиля була більш розтягнута у часі, починаючись у січні і продовжуючись до червня з максимумом у травні.

Як показали дослідження, захворюваність на кір після введення у практику охорони здоров'я масової вакцинації зберігалась через ряд причин. Основною з них були недоліки у вакцинальній ро-

боті, а саме необґрунтовані медичні протипоказання та відмова батьків від щеплень. У результаті цього накопичувався неімунний прошарок дітей, що і призводило до періодичних підйомів захворюваності на кір. Так, у 1983-1985 рр. в Одеській області 30,0 % обстежених дітей не мали антитіл до вірусу кору. У більшості це були нещеплені діти, які не відвідували дитячі дошкільні заклади. Ураженість дитячих дошкільних закладів у цей період становила 13,2 %, шкіл – 18,5 %. Відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 426 відсоток щеплених на 2-му році життя мав бути не менше ніж 95,0 %, у той час по Одеській області цей показник складав 74,9 %. Із захворілих у віці 1-14 років нещеплені проти кору склали 27,7 %, із захворілих у віці 1-2 роки – таких було 73,0 %, а у віці 3-4 років – 33,0 %. Число щеплених дітей, захворілих на кір, зростало пропорційно до збільшення часу, який минув після вакцинації. Зміна вікової структури захворілих полягала в переважанні дітей 7-14 років і збільшенні питомої ваги підлітків і дорослих з 0,13 % у дощепний період до 5,0 % та 2,2 % відповідно.

Захворюваність щеплених осіб може бути пояснена декількома причинами: недостатня імуногенність окремих серій вакцини [5], «дефектна імунізація» внаслідок порушення «холодового ланцюга» при зберіганні та транспортуванні вакцини, а також втратою імунітету у вакцинованих осіб з віком, оскільки поствакцинальний імунітет менш стійкий, ніж постінфекційний [6].

Завдяки введенню ревакцинації в 6 років за результатами сероконтролю в 1986 р., вдалось у декілька разів знизити рівень захворюваності, однак періодичність збереглася з інтервалом між епідемічними підйомами 3-4 роки. Відмічалось також невпинний зсув захворюваності на старші вікові групи. В 1993-1998 рр. у структурі захворюваності переважали підлітки (41,2 %) та дорослі особи (21,9 %).

Більшість захворілих в 1997-1998 рр. (90,4 % дітей віком 10-14 років та 53,4 % старших вікових груп) були щеплені проти кору. З них 25,0 % дітей та 32,5 % хворих старше 14 років були вакциновані одноразово, 66,0 % дітей та 26,6 % осіб старше 14 років отримали ревакцинацію в 6 років, а 9,0 % дітей та 40,9 % осіб старше 14 років в 6 років не були ревакциновані, тому що були серопозитивними. Захворюваність дітей 1-го року життя була пов'язана із відсутністю імунітету у жінок дітородного віку. Серологічні обстеження вагітних показали, що у 8,7 % обстежених не було антитіл до вірусу кору.

Суцільна ревакцинація дітей в 6 років без результатів сероконтролю, яка почала проводитися з 1999 р. та яка передбачена нині діючим календарем профілактичних щеплень, дозволила знизити захворюваність на кір в 2000-2005 рр. до спорадичного рівня 1,45-0,26 на 100 тис. населення зі збереженням періодичних епідемічних підйомів в 2002 р., коли рівень захворюваності сягнув 78,4 на 100 тис. населення, та у 2006 р., що вказує на те, що незважаючи на значні успіхи зі зниження захворюваності на кір, які були досягнуті завдяки проведенню масової вакцинопрофілактики, ще не вдалося досягти епідемічного благополуччя щодо цієї інфекції. Серед захворілих в 2002 р. діти віком до 1 року склали 2,8 %, від 1 до 4 років – 3,5 %, від 5 до 9 років – 6,8 %, від 10 до 14 років 28,9 %. Підлітки та дорослі склали 39,0 та 19,0 % відповідно. Клінічні спостереження показали, що в міжепідемічний період на кір хворіли переважно підлітки та молоді особи віком до 29 років. Тобто поряд зі зниженням рівня захворюваності на кір до спорадичного зберігаються періодичні епідемічні підйоми і відзначається невпинне «подорослішання» кору. Так, у 2000-2005 рр. на частку дітей віком до 14 років припало 42,8 % усіх зареєстрованих випадків кору, причому 24,3 % припадало на дітей 10-14 років. Питома вага підлітків і дорослих зросла до 27,0 та 30,2 % відповідно. Тобто підвищення рівня захворюваності відбувалось в середньому через 4-8 років після ревакцинації.

Аналіз сезонного розподілу захворюваності на кір показав, що у II і III щепних періодах відзначався зсув сезонних підйомів захворюваності на теплу пору року, з початком сезонної хвилі в березні, максимумом - у травні і зниженням захворюваності в червні-липні. Сезонний період складав у середньому 5 міс.

З серпня 2003 р. Одеська область почала використовувати для верифікації діагнозу кору імуноферментне дослідження специфічних IgM. Захворюваність на кір в 2004-2005 рр. реєструвалась у вигляді поодиноких випадків на 3 адміністративних територіях. Інтенсивний показник за цей період становив 0,56 та 0,26 на 100 тис. населення відповідно. Серед захворілих – 2 дітей до 14 років, а інші (22 особи) – дорослі. Щепленість дітей до 14 років у 2004 р. склала 98,0 %, а рівень захищеності – 81,7 % серед дітей та 89,0 % - серед дорослих. Обсяг щеплених дітей проти кору у 2005 р. виконаний на 98,0 %, а рівень захищеності, за результатами серокон-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тролю, склав 91,0 %, у тому числі серед дітей – 93,1 %, серед підлітків – 85,6 %, серед дорослих – 92,3 %.

Таким чином, масова багаторічна імунізація дитячого населення проти кору призвела до еволюції епідемічних особливостей цієї інфекції. Так, рівень захворюваності в 2003-2005 рр. знизився майже у 1 000 разів порівняно з дощепним періодом, була ліквідована летальність від цієї інфекції. Однак змінився віковий склад захворілих на кір і ця недуга з «дитячої» перетворилась на інфекцію дорослих. Зміни торкнулися і сезонності: зникла двохвилова крива річної захворюваності, яка спостерігалася у дощепний період, початок сезонного підйому захворюваності зсунувся на весняні місяці, а сам сезонний період зменшився. Збереглася типова для корової інфекції періодичність зі збільшенням інтервалів між епідемічними підйомами.

Висновок

Для виконання «Регіонального плану з елімінації кору на 2005-2010 рр.» потрібно додатково захистити вікові контингенти ризику – підлітків та молодих осіб, які втрачають поствакцинальний імунітет з віком. Згідно з планом МОЗ України з елімінації кору, в 2006 р. планується провести позапланове щеплення осіб у віці 10-22 років як найбільш уразливих вікових груп.

Література

1. Чудна Л.М., Брижата С.І., Красюк Л.С. Епідемічна ситуація з кору в Україні у 2003-2005 рр. // Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека: Матер. наук.-практ. конф. (13-14 квітня 2006 р.). - Київ, 2006. – С. 22-23.

2. Филатов Н.Ф. Лекции об инфекционных болезнях у детей. – Москва, 1899. – 266 с.

3. Башенин В.А. Курс частной эпидемиологии. – М.: Медгиз, 1955. – 556 с.

4. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. – М.: Москва, 1989. – 416 с.

5. Лыткина И.Н., Филатов Н.Н., Миронова В.Ф. Корь: перспективы вакцинопрофилактики и снижения заболеваемости в Москве // Журн. микробиол. – 2001. - № 1. – С. 25-28.

6. Слюсарь Л.И., Сохин А.А., Радомская Ф.С. Результаты многолетних наблюдений за длительностью сохранения иммунитета у вакцинированных, ревакцинированных и переболевших корью // Там же. – 1990. - № 8. – С. 66-70.

EVK LUTIK N KF EPIKEMIC FEATURES KF MEASLES

A.I. Savchuk, V.R. Haydey, S.Ya. Lavryukova, L.V. Krasnytska, H.O. Shevchenko

SUMMARY. The results of study of influence of long-term measles vaccine prophylaxis upon the dynamics of morbidity, lethality, periodicity and seasonal prevalence as well as upon the age composition of patients who became ill during 60 years have been adduced. Vaccination was shown to result in essential lowering of morbidity rate at preserving of epidemic raisings with 3-4-year periodicity, elimination of lethality and change of seasonal prevalence at measles. However, nowadays in age structure of patients predominate teenagers and adults. Perspectives of vaccine prophylaxis for measles elimination have been presented.

© Литвин К.Ю., Сурененко М.С., Стекленьова Н.І., Шевцова А.І., 2006
УДК 616.36-002-036.1-004-092:577.112.85

К.Ю. Литвин, М.С. Сурененко, Н.І. Стекленьова, А.І. Шевцова

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ А1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ ПРИ ГОСТРИХ, ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ ТА ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ

Дніпропетровська державна медична академія

Проведено дослідження вмісту АГП у сироватці крові 148 хворих на гострі, хронічні вірусні гепатити та цирози печінки. Виявлена достовірна різниця між вмістом АГП у хворих на ГГА порівняно зі здоровими особами та хворими на гострі гепатити В і С. Також виявлено значне зниження вмісту АГП при станах, що супроводжуються розвитком печінкової недостатності.

Актуальність проблеми вірусних гепатитів - як гострих, так і хронічних - залишається високою. В їх патогенезі та прогресуванні значна роль відводиться імунній системі [1]. Вивчення механізмів, що використовуються гепатотропними вірусами для уникнення імунного контролю з боку організму хазяїна, є важливим для розробки ефективних терапевтичних заходів. На теперішній час накопичено багато даних щодо механізмів дії збудників, які можуть викликати ураження печінки у людини та тварин, а також взаємодії прозапальних і протизапальних цитокінів з наступною реакцією на них організму хазяїна [2]. Сучасні дослідження пов'язані з вивченням біохімічних та імунологічних процесів, які відбуваються в макроорганізмі при гострих і хронічних гепатитах [3].

Провідним клінічним синдромом, що зумовлює тяжкість вірусних гепатитів та прогноз, є інтоксикація. Інтоксикаційний синдром при вірусних гепатитах асоціюється з клінічними ознаками печінкової енцефалопатії та системними проявами (анорексія, диспепсичні прояви, слабкість, гарячка) [4].

Найважливіша антиендотоксична роль в організмі людини належить білкам гострої фази запалення (БГФ), що синтезуються в печінці та виконують транспортно-елімінаційну й детоксикаційну функції [5]. Вміст БГФ сироватки крові є цінним інтегральним діагностичним показником функціонального стану печінки в умовах систем-

ної ендотоксинемії, а також може віддзеркалювати тяжкість, динаміку інфекційного захворювання та ефективності лікування [6].

Одною з найменш вивчених, але дуже важливих, ділянок гострофазової відповідної реакції при вірусних гепатитах є орозомукоїд (б1-кислий глікопротеїн, АГП). Цей глікопротеїн містить 45 % вуглеводів та має дуже високий негативний заряд.

Біологічні функції АГП дуже різноманітні та ще не повністю вивчені. Доведеною є його участь у регулюванні імунних реакцій, захисті від бактерійних інфекцій, стабілізації підвищеної проникності капілярного русла, пригнічення апоптозу клітин і багато інших біологічних процесів [7, 8].

Останнім часом все важливіше значення надають транспортним властивостям АГП. У плазмі крові АГП транспортує позитивно заряджені лікарські речовини, зв'язує стероїди (прогестерон, андростерон, кортизол) та аніонні ліганди (фенобарбітал, ретинол), а також серотонін, мелатонін, гістамін і фактор агрегації тромбоцитів [9, 10]. Але даних про роль цього білка при гострих і хронічних вірусних гепатитах дуже мало, вони суперечливі, не розкрита його участь у патогенезі вірусних гепатитів як з гострим, так і хронічним перебігом.

Метою дослідження було вивчення вмісту АГП у сироватці крові хворих на гострі та хронічні вірусні гепатити залежно від етіології, тяжкості, активності процесу, особливостей перебігу та віку.

Матеріали і методи

Обстежено 148 пацієнтів. Серед них 117 хворих на гострі вірусні гепатити: гепатит А (ГГА) виявлено у 54 (46 %) осіб, гострий гепатит В (ГГВ) – у 51 (44 %), гострий гепатит С (ГГС) – у 11 (10 %). Також обстежено 7 хворих на цироз печінки вірусної етіології, 24 хворих на хронічні вірусні гепатити (ХВГ)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з різною активністю процесу, серед яких виявлено: ХГС – 7 (29 %), ХГВ – 9 (38 %), ХГ В+С – 8 (33 %). Обстеження хворих на гострі вірусні гепатити проводили в період розпалу захворювання та на початку періоду реконвалесценції. У всіх пацієнтів виключалась супутня патологія. Вік хворих становив від 15 до 54 років. У контрольну групу було включено 25 здорових осіб відповідного віку, які не мали в анамнезі захворювань печінки та гострозапальних явищ на час дослідження з боку інших органів. Верифікацію етіологічного фактору ВГ проводили за методом ІФА з використанням стандартних тест-систем на такі маркери: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HDV IgG, anti-HCV. Наявність вірусів гепатитів В і С у сироватці крові підтверджували за допомогою ПЛР. Біохімічні дослідження крові включали визначення: активності АлАТ, показників білосинтезуючої функції печінки за вмістом в сироватці крові загального білка та його фракцій – альбумінів і глобулінів; тимолової проби; пігментного обміну. Ступінь ураження паренхіми печінки оцінювали опосередковано за допомогою ультразвукового дослідження. Вміст АГП визначали за методом ракетного електрофорезу в агаровому гелі, що містив моноспецифічну антисироватку. Ідентифікацію білка проводили за утворенням преципітативного піку у формі ракети, а кількісне визначення проводили за виміром площі піку. Статистичну обробку проводили за допомогою ліцензійної прикладної комп'ютерної програми «Statgraf» на ПК Intel Pentium W. Достовірність відмінностей визначали за допомогою критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Вміст АГП достовірно зростає ($P<0,05$) у хворих на ГГА в період розпалу, не залежно від ступеня тяжкості (табл. 1). Це може бути наслідком прямої цитопатичної дії вірусу та некрозу печінкових клітин, головним чином, унаслідок клітинної імунної відповіді [11]. Проте, при ГГС та ГГВ в період розпалу рівень АГП не підвищувався. У період ранньої реконвалесценції рівень АГП незначно підвищувався ($P>0,05$) – як у всіх хворих на ГГА, так і у більшості хворих на ГГВ. При затяжно-

му перебігу ГГВ та ГГС рівень АГП залишався незмінним або незначно знижувався, що опосередковано може відображати дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів на користь останніх і призводити до порушення лізису уражених гепатоцитів та елімінації вірусів з розвитком хронічного процесу [12]. При тяжкому ступеню ГГВ з розвитком гострої печінкової недостатності вміст АГП знижувався більше ніж у 2 рази ($P<0,05-0,01$) вже у ранньому періоді захворювання. Причому вміст АГП при розвитку гострої печінкової недостатності значно знижувався не тільки порівняно з контролем, але й порівняно з неускладненим вірусним гепатитом ($P<0,01$). Таким чином, значне падіння вмісту цього глікопротеїну можна вважати несприятливою прогностичною ознакою. При гострих вірусних гепатитах не було виявлено достовірного зв'язку між вмістом АГП і вмістом загального білка, альбуміну, білірубину та активністю АлАТ. Не виявлено також достовірної різниці між рівнем АГП у хворих різних вікових груп.

За нашими даними, при хронічних вірусних гепатитах з помірним і високим ступенем активності рівень АГП був вищим, ніж у здорових осіб ($P<0,05$), і відображав активність запального процесу (табл. 2). За даними літератури, у 60-80 % хворих на ХВГ у сироватці крові підвищується вміст головних прозапальних цитокінів, які посилюють синтез колагену [13]. У деяких дослідженнях виявлено зв'язок між цитокінами та рівнем білків гострої фази запалення, зокрема АГП [14]. Індукторами синтезу АГП є ліпополісахариди грамнегативних бактерій (ЛПС), деякі цитокіни (ІЛ-1 α , TNF- β , ІЛ-6 та глюкокортикоїдні гормони. Інші цитокіни (ІЛ-1 α , ІЛ-4, ІЛ-10, TGF- β), навпаки, пригнічують синтез цього білка [10, 15, 16]. Враховуючи складність і малодоступність виявлення цитокінів у сироватці крові хворих, можна рекомендувати використовувати показник вмісту АГП для опосередкованого визначення цитокінового профілю.

Таблиця 1

Вміст АГП у сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити ($M\pm m$)

Хвороба	Період хвороби	
	розпал	реконвалесценція
ГА (середній і тяжкий ступінь, n=54)	1,104 $\pm$ 0,079*№	1,112 $\pm$ 0,081*№
ГВ (середній і тяжкий ступінь, n=47) у т.ч. хворі із затяжною реконвалесценцією (n=7)	0,696 $\pm$ 0,081I	0,867 $\pm$ 0,076i 0,621 $\pm$ 0,068
ГВ, фульмінантний перебіг (n=5)	0,200 $\pm$ 0,068*№	
ГС, середній ступінь тяжкості (n=11)	0,642 $\pm$ 0,0635	0,637 $\pm$ 0,0712
Здорові особи (n=25)	0,680 $\pm$ 0,101	

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця ($P<0,05-0,01$) порівняно з показниками контрольної групи; № – з показниками інших груп хворих; I – з фульмінантним перебігом; i – із затяжною реконвалесценцією.

Таблиця 2

Вміст АГП у сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити та цирози печінки (M±m)

Хвороба	Вміст АГП у сироватці крові, г/л
ХГВ (n=9)	0,866±0,088*
ХГС (n=7)	0,869±0,054*
ХГ В+С (n=8)	1,013±0,064*
Цирози печінки (класи В і С) (n=7)	0,100±0,087 ¹
Здорові особи (n=25)	0,680±0,101

Проте, при цирозах печінки класів В й С (за Чайльд-Турко) вміст АГП знижувався в 2,5 разу та більше ($P<0,01$), а при класі А - суттєво не відрізнявся від норми. Ці дані можуть свідчити про ймовірне залучення цього глікопротеїну до розвитку цирозу печінки та можуть опосередковано відображати його ступінь.

Висновки

1. Встановлено значне підвищення вмісту АГП у сироватці крові хворих на ГГА в період розпалу захворювання порівняно з контролем, незалежно від віку й ступеня тяжкості.

2. Відсутність підвищення рівня АГП на початку реконвалесценції у хворих на гострі ГВ та ГС може свідчити про затягування патологічного процесу.

3. При розвитку печінкової недостатності виявлено значне зниження вмісту АГП у сироватці крові хворих порівняно з контролем і показниками хворих зі звичайним перебігом недуги, що може бути показником несприятливого прогнозу.

4. Виявлене значне зниження вмісту АГП у сироватці крові хворих на цироз печінки В та С класів порівняно з контрольною групою і групою хворих на ХВГ.

Література

1. Ивашкин В.Т., Маммаев С.М., Буеверов А.О. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма // Лаб. диагностика. – 2001. – № 7. – С. 45-48.
2. Малов В.А., Пак В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии // Терапевт. архив. – 1992. – № 11. – С. 7-11.
3. Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов // Там же. – 1996. – Т. 68, № 2. – С. 8-10.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 860 с.

5. Волчкова Е.В., Пак С.Г., Малов В.А. и др. Динамика уровня белков острой фазы при вирусных поражениях печени // Терапевт. архив. – 2000. – №11. – С. 18-21.

6. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. и др. Белки острой фазы и их клиническое значение // Клин. медицина. – 1988. – № 8. – С. 39-47.

7. Лютов А.Г., Садыков Р.Ф., Сибиряк С.В. и др. Иммуно-тропная активность б1-кислого гликопротеина человека // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1992. – № 1. – С. 37-39.

8. Саломатин В.В., Лютов А.Г., Холодов А.Ю. и др. Влияние б1-кислого гликопротеина на реологические показатели крови при экспериментальных термических ожогах // Там же. – 1992. – № 1. – С. 35-37.

9. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 13-17.

10. Fournier T., Medjoubi N.N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – V. 1448. – P. 157-171.

11. Майер К.-П. Гепатит и его последствия. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 423 с.

12. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 19-21.

13. Маммаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Лукина А.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Там же. – 2000. – № 5. – С. 30-33.

14. Пухальский А.Л., Шмарина Г.М., Лютов А.Г. и др. б1-кислый гликопротеин обнаруживает in vitro как про-, так и противовоспалительную активность // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 5. – С. 564-567.

15. Dinarello C. Interleukin-1// Adv. Pharmacol. – 1994. – V. 25. – P. 21-51.

16. Lucey D.R., Clerics V., Shearer G. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – V. 9, N 4. – P. 532-562.

CLINICAL ANALYTICAL GENETIC RELEVANCE OF B1-ACID GLYCOPROTEIN IN ACUTE, CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

K.Yu. Lytvyn, M.S. Suremenko, N.I. Steklenyova, A.I. Shevtsova
SUMMARY. 148 patients with acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis were included into the research. During the study performance, the content of AGP in blood serum was measured. The reliable difference between AGP content in the serum of hepatitis A patients and of control group members and viral hepatitis B and C patients was established. Significant reduction of AGP content in conditions of liver deficiency development was also revealed.

О.Ю. Ковелєнов

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ ТЯЖКИХ ФОРМ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В

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

На підставі обстеження 141 хворого на гострий гепатит В (ГВ) виділено такі клініко-лабораторні особливості перебігу тяжких форм цієї недуги: виражені клінічні ознаки інтоксикації, частий розвиток геморагічного синдрому, високі показники вмісту білірубину (>300 мкмоль/л) і активності АлАТ, низькі - протромбінового індексу (ПТІ) і фібриногену в сироватці крові; гіперімунна відповідь на проникнення вірусу; висока активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з розвитком неспроможності антиоксидантної системи (АОС) організму; погіршення реологічних властивостей еритроцитів: зменшення деформабельності і збільшення в'язкості їх біомембран; максимальний рівень ендогенної токсемії.

Найзначніші зміни досліджених лабораторних показників відзначені у випадках ускладнення гепатиту гострою печінковою недостатністю (ГПН).

Незважаючи на значні досягнення у вивченні вірусних гепатитів (ВГ), у цій проблемі залишається ще багато невирішених питань. Серед них одне з найважливіших – питання профілактики і лікування ГПН. Летальність при печінковій комі залишається стабільно високою, складаючи в середньому біля 80 %. Оскільки ефективність етіотропної противірусної терапії гострих ВГ залишається недоведеною, а трансплантація печінки при фульмінантній печінковій недостатності у нас в країні тільки починає освоюватися, основним методом терапії цієї категорії хворих залишається патогенетичний [1, 2]. Провідними напрямками патогенетичної терапії при ГПН є методи неспецифічної дезінтоксикації, заміщення порушених функцій печінки, корекції метаболічних порушень. В останні десятиріччя проблема патогенезу ГПН інтенсивно вивчається. На цій основі запропоновані нові методи терапії цього критичного стану, такі як гіпербарична оксигенація, екстракорпоральна детоксикація та ін. Проте досі проблема прогнозування і лікування ГПН залишається однією з найскладніших у сучасній медицині, далекою від свого вирішення.

Відомо, що найчастішими причинами ГПН є тяжкі форми ВГ, передусім гепатиту В (ГВ).

У дослідженні зроблена спроба на підставі комплексного вивчення різних ланок патологічного процесу з використанням сучасних методів досліджень розширити уявлення про патогенез тяжких форм гострого ГВ та ГПН й окреслити напрями подальшого вдосконалення патогенетичної терапії цих станів.

Матеріали і методи

Обстежено 141 хворого (88 чоловіків, 53 жінки) на гострий ГВ, з них 30 - з легкою, 33 - середньотяжкою і 78 - тяжкою формою недуги. В 23 випадках тяжка форма гепатиту ускладнилася ГПН, з них у 6 хворих розвинулася печінкова кома, що закінчилася летально. Діагноз захворювання встановлювали на підставі анамнезу, клінічних, епідеміологічних даних, результатів лабораторного та інструментального обстеження. При цьому були використані загальноприйняті критерії діагностики. Обстежені хворі були переважно молодого віку: від 16 до 42 років, середній вік склав $(22,8 \pm 2,6)$ роки.

Клінічний нагляд за хворими продовжували від моменту госпіталізації до остаточного результату захворювання. Лабораторне обстеження здійснювали на 1-3-й день перебування у стаціонарі (I), що в більшості випадків відповідало розпалу захворювання, і через 11-13 днів після першого обстеження (II).

Дослідження стандартних (рутинних) лабораторних показників проводилося в наступному обсязі: клінічні аналізи крові й сечі, біохімічне дослідження крові на білірубін, аланінамінотрансферазу (АлАТ), ПТІ, фібриноген, загальний білок і його фракції.

Усіх хворих на легку і середньотяжку форми і 33 хворих на тяжку форму гепатиту (18 - без ознак ГПН і 15 - з розвитком ГПН, з них 3 - з летальним вислідом) було піддано спеціальному лабораторному обстеженню, яке проводилося за чотирма позиціями:

1) імунологічний моніторинг: абсолютна і відносна кількість лімфоцитів і їх основних субпопуляцій (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16) методом прямої імуофлюоресценції з ви-

користанням моноклональних антитіл фірми *Becton Dickinson* (США); функціональна активність лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з фітогемаглютином (ФГА) і конканаваліном А (Кона); сироваткові концентрації цитокінів - інтерлейкіну-1b (ІЛ-1b), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактору некрозу пухлин (ФНП-а) в ІФА із застосуванням російських тест-систем (НВО «Протейновий контур», Санкт-Петербург); вміст неспецифічних імунноглобулінів класів М, G, А, С3-компонента комплементу в сироватці крові методом простої радіальної імунодифузії [3]; вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [4].

2) дослідження деяких параметрів стану ПОЛ і АОС: концентрація малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові в модифікації Л.І. Андреевої і співавт. [5]; активність мієлопероксидази (МПО) в нейтрофільних гранулоцитах крові гістохімічним методом [6]; каталази (К) в еритроцитах [7]; глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) в еритроцитах [8]; глутатіонредуктази (ГР) в еритроцитах за методом Ф.Е. Путиліної [9]; глутатіонпероксидази (ГПО) в еритроцитах [8]; концентрація відновленого глутатіону (GSH) в еритроцитах [10]; перекисний гемоліз за методом Н.В. Сиромятникової і співавт. [11].

3) властивості реологій еритроцитів: деформабельність і в'язкість за методикою З.Д. Федорової і співавт. [12].

4) рівень ендогенної токсемії - за концентрацією в плазмі, на еритроцитах венозної крові і в сечі середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом М.Я. Малахової [13].

Крім того, була обстежена група здорових чоловіків молодого віку (31 особа) для визначення значень норми спеціальних лабораторних показників.

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-біохімічні показники обстежених хворих відповідали загальноприйнятим критеріям діагностики ступеня тяжкості захворювання при ВГ. Тяжкі форми ГГВ відрізнялися від менш тяжких більш тривалими і глибокими проявами основних синдромів захворювання: інтоксикації, жовтяниці, цитолізу. Розвиток ГПН характеризувався значно більшою частотою геморагічного синдрому (69,6 %) і найтяжчими його проявами - шлунково-кишковими кровотечами. Крім того, у хворих з ГПН відзначені якісно нові симптоми печінкової інтоксикації - ознаки енцефалопатії: відчуття «провалів», епізоди психомоторного збудження, порушення свідомості. В 39,1 % випадку зареєстроване зменшення розмірів печінки на фоні прогресування захворювання.

Наростання ступеня тяжкості ГГВ виявлялося збільшенням вмісту білірубину, активності АлАТ в сироватці крові. Разом з тим спостерігалось зниження показників протромбінового індексу,

фібриногену. Показники загального білка, альбумінів і г-глобулінів у хворих на легку і середньотяжку форми ГВ залишалися в нормальних межах. У хворих на тяжку форму захворювання відзначена тенденція до зниження концентрації загального білка, альбумінів і підвищенню відносної кількості г-глобулінів.

Середні показники гемограми у всіх групах обстежених хворих істотно не відрізнялися від нормальних величин, за винятком хворих на тяжку форму з ГПН, в яких відзначено достовірне зниження рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, підвищення ШОЕ в динаміці захворювання.

Тяжкі форми ГГВ відрізнялися від нетяжких найбільш виразним зниженням відносних показників кількості Т-лімфоцитів і їх основних субпопуляцій (CD3, CD4, CD8) у периферичній крові. Проте з урахуванням відзначеного в перші дні хвороби лімфоцитозу абсолютні показники субпопуляцій лімфоцитів при першому обстеженні в цій групі перевищували (але не достовірно) такі при середньотяжкій формі. При цьому індекс диференціювання - CD4/CD8 збільшувався до 1,51, переважно за рахунок значнішого зниження кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8). Необхідно відзначити, що найістотніше падіння кількості імуннокомпетентних клітин у крові спостерігалось у хворих з явищами ГПН.

Абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD20) і природних кілерів (CD16) у випадках легкого і середньотяжкого перебігу гепатиту не відрізнялась від нормальної. При тяжкій формі кількість В-лімфоцитів достовірно підвищувалася, а натуральних кілерів, навпаки, була знижена з перших днів захворювання.

Функціональна активність лімфоцитів в РГМЛ з ФГА і Кона у хворих на легку і середньотяжку форми гепатиту зберігалася в межах нормальних значень. При тяжкому ступеню недуги відзначений її підйом, що виходить за рамки нормальних величин.

Вивчення динаміки сироваткових концентрацій клітинних цитокінів у хворих на різні форми тяжкості ГГВ виявило, що тяжкість гепатиту була прямо пропорційна концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів - ІЛ-1b, ІЛ-8, ФНП-а. Якщо при легкій і середньотяжкій формах спостерігалось лише помірне збільшення вмісту в крові ІЛ-1b і ІЛ-8 у розпал захворювання, то при тяжкому ступеню хвороби концентрації всіх цитокінів значно перевищували нормальні. При повторному дос-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лідженні вміст цих цитокінів у крові знижувався у всіх хворих, за винятком тяжких, в яких концентрації цитокінів зберігалися на високому рівні. Динаміка вмісту в крові ІЛ-6 мала такі особливості. На початку хвороби концентрація цього цитокіну у хворих з легким і середнім ступенем тяжкості підвищувалася незначно, в процесі захворювання зростала. При тяжкій формі спостерігалася зворотна динаміка: максимальні рівні цитокіну при першому дослідженні змінювалися на нижчі - при повторному. Як відомо, основними продуцентами вище зазначених цитокінів є моноцити і макрофаги [14]. Тому їх високі концентрації в крові указують на збільшення функціональної активності макрофагів, прямо пропорційній тяжкості ГГВ. Найвищі значення концентрацій ФНП-а і ІЛ-6 у сироватці крові хворих з тяжким перебігом захворювання можуть свідчити про найвищу напруженість імунної відповіді при тяжкій формі ГВ, оскільки ці цитокіни є індукторами клітинної і гуморальної ланок імунітету.

Результати дослідження факторів гуморальної ланки імунітету у хворих з різними формами тяжкості ГГВ показало, що в динаміці недуги відбувалося збільшення сироваткових концентрацій імуноглобулінів М, G і А. Вже з перших днів жовтяничного періоду можна було відзначити достовірне підвищення вмісту IgM і IgA у хворих з середньотяжкою і тяжкою формами захворювання. Причому у хворих на тяжку форму їх концентрації були достовірно вищі, ніж при менш тяжких.

Сироваткова концентрація С3-компонента комплементу при легких і середньотяжких формах гепатиту перебувала в межах фізіологічної норми, тоді як при тяжкій – достовірно знижувалася.

Зворотна динаміка встановлена відносно концентрації в крові ЦІК. Зі збільшенням ступеня тяжкості ГГВ реєструвалися вищі їх рівні. Вміст ЦІК у крові хворих на тяжку форму гепатиту був достовірно вищий, ніж при інших формах тяжкості захворювання.

Таким чином, у хворих на тяжку форму ГГВ виявлені такі особливості імунної відповіді:

- 1) істотне зниження відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій у периферичній крові, особливо цитотоксичних клітин (CD8) в динаміці захворювання. Кількість натуральних кілерів (CD16) достовірно знижувалася вже з перших днів хвороби;

- 2) підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів (за даними РГМЛ) і макрофагів (за

збільшенням сироваткових концентрацій цитокінів макрофагальної природи: ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а);

- 3) наявність в імунній відповіді гуморальної складової (підвищена кількість В-лімфоцитів, високі концентрації ІЛ-6, імуноглобулінів, ЦІК, достовірно зниження вмісту С3-компонента комплементу в крові у розпал захворювання) й автоімунного компонента (зниження кількості натуральних кілерів CD16, високі значення ЦІК).

Виявлені особливості динаміки імунологічних показників при тяжких формах ГГВ зумовлені, на нашу думку, гіперімунною відповіддю на проникнення вірусу змішаного клітинно-гуморального типу, що супроводжується гіперактивацією макрофагів печінки.

Включення в імунну відповідь клітинної ланки демонструвало істотне зниження відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій (особливо Т-кілерів), а також натуральних кілерів у периферичній крові. Це зниження зумовлено, на нашу думку, концентрацією Т-лімфоцитів і природних кілерів у печінці, куди вони мобілізуються організмом для знищення інфікованих гепатоцитів. Рекрутування клітин відбувається, мабуть, настільки бурхливими темпами, що організм не встигає заповнювати їх кількість в крові за рахунок гемопоєзу. Так, за даними літератури, в лімфоїдних інфільтратах перипортальних ділянок печінки у хворих з тяжким ступенем ГВ вміст антигенспецифічних Т-кілерів може досягати 60-70 %, а у випадках фульмінантного перебігу хвороби - 90 % [15].

Чому ми позначаємо імунну відповідь при тяжких формах ГГВ як гіперімунну? На нашу думку, для неї властивий виражений неспецифічний компонент. Адекватна імунна відповідь специфічна, тобто спрямована тільки на антигени збудника. А при гіперімунній – значну роль відіграють більш давні методи імунітету, наприклад, фагоцитарні, N-кілерні. Тобто, імунна відповідь при тяжких формах ГГВ менш специфічна, але в той же час інтенсивна. Це, мабуть, зумовлено генетично. У результаті в цих хворих розвиваються автоімунні ураження гепатоцитів і в цілому значно більші й глибші пошкодження печінкової паренхіми, ніж при менш тяжких формах хвороби, що відображається в клініко-біохімічних проявах недуги. Найзначніші зміни як імунологічних, так і клініко-біохімічних показників мають місце при розвитку у хворих ГПН.

У наших дослідженнях на користь гіперімунної відповіді свідчив факт швидшого позбавлення хво-

рих на тяжку форму ГГВ від збудника. Так, у хворих на легку і середньотяжку форми гепатиту HBsAg перестав визначатися у крові до виписування зі стаціонару в 40,0 і 36,4 % випадків відповідно. У групі хворих з тяжким перебігом без ГПН цей показник склав 56,3 %, а при розвитку ГПН - 82,6 %, причому в 5 з 6 летальних випадків (83,3 %) і в 5 з 17 (29,4 %) - з неомогенним перебігом ГПН спостерігалось швидке зникнення з крові HBsAg у перші 5-7 днів спостереження за хворими.

З напруженістю імунної відповіді організму тісно пов'язані процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Найбільш вірогідно, що реакції фагоцитарної та імунологічно опосередкованої цитотоксичності реалізуються через активацію ПОЛ. Відомо, що перекисне окислення поліненасичених жирних кислот є універсальним механізмом пошкодження біологічних мембран, у тому числі клітин печінки [16, 17].

Найкраще вивчені процеси активації ПОЛ, пов'язані з функціями макрофагів. Феномен приміювання включає посилення активності прооксидантних ферментних систем макрофагів (НАДФН-оксидази, мієлопероксидази, NO-синтази), а фагоцитуючий макрофаг стає генератором активних біологічних радикалів. У результаті посилюється фагоцитарна цитотоксичність, спрямована на знищення чужорідних мікроорганізмів й інфікованих клітин.

Процеси Т-лімфоцитарної цитотоксичності вивчені ще недостатньо. Можливим механізмом пошкодження клітин у цьому випадку є стимуляція прооксидантних систем власне клітин-мішеней (ксантинооксидази, мітохондріальної цитохром С-оксидази, мікросомальних монооксигеназ та ін.), що відбувається в результаті імунного контакту цих клітин з Т-лімфоцитами, з подальшою гіперпродукцією активних радикалів і автолізом [18].

Природно, що при розвитку гепатиту основні патофізіологічні зсуви мають місце в печінці. Для їх прямої реєстрації необхідне отримання біопсійного матеріалу. При гострих вірусних гепатитах проведення пункційної біопсії печінки не показане через її малу інформативність, а в тяжких випадках - підвищену небезпеку кровотеч. Тому судити про стан тих або інших процесів у печінці в цих випадках можна тільки непрямыми способами. Зокрема, є дані про досить чітку кореляцію стану активності прооксидантних систем нейтрофільних гранулоцитів і клітин Купфера, а також стану антиоксидантних чинників в еритроцитах і гепатоцитах [8].

Тому в наших дослідженнях ми застосовували непрямі методи оцінки стану процесів ПОЛ у печінці при ГГВ за активністю прооксидантного ферменту МП у нейтрофілах і показникам деяких факторів АОС в еритроцитах. Крім того, досліджували результуючий показник стану прооксидантно-оксидантної рівноваги в організмі за накопиченням у сироватці крові МДА і стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу.

У розпал гепатиту відзначено достовірне підвищення МП у хворих із середньотяжкими і тяжкими формами захворювання, найзначніше у тяжких хворих. У динаміці хвороби активність МП у середньотяжких хворих поверталася до норми, при тяжкому ступеню зберігалася підвищеною.

Дослідження факторів АОС в еритроцитах виявило наступні закономірності. Активність каталази при первинному обстеженні мала тенденцію до підвищення, а в тяжких хворих була достовірно підвищена. Решта показників: ГФДГ, ГР, ГП, GSH мали протилежну спрямованість змін. При середньотяжкій формі гепатиту достовірно знижувалися показники ГФДГ і ГП, а при тяжкій - усі перераховані. Найзначнішим було падіння вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону. В особливо тяжких хворих він іноді взагалі не визначався.

Під час повторного обстеження спостерігали повернення до норми змінених показників в групі середньотяжких хворих. Тоді як при тяжкій формі виявлено значне (майже в 2 рази) падіння активності каталази і деяке підвищення показників активності ГФДГ, ГР, ГП, вміст GSH, який при цьому не досягав нормальних величин.

Таким чином, тяжкі форми ГГВ відрізнялися такими особливостями:

- 1) максимальною активністю МП нейтрофільних гранулоцитів протягом всього періоду лабораторного обстеження хворих;
- 2) падінням активності еритроцитарної каталази в динаміці захворювання нижче норми при високій активності МП, що зберігається;
- 3) істотним і тривалим зниженням активності ГФДГ, ферментів глутатіонового циклу (ГП, менше ГР) і вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах.

На підставі проведених досліджень констатували неспроможність системи антиоксидантного захисту у хворих на тяжкі форми ГГВ, що виражалось у наростанні прооксидантних сил і падінні, ймовірно внаслідок виснаження, антиоксидантних. У результаті цього у хворих на тяжкі захво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рювання спостерігалось максимальне накопичення в крові МДА, різке зниження стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу.

Порушення прооксидантно-оксидантної рівноваги в системі клітинних біомембран при тяжких формах ГГВ не може не позначатися на реологічних властивостях еритроцитів крові, передусім в'язкості і деформабельності їх біомембран. Підтвердженням цьому є посилення внутрішньосудинного гемолізу при вірусних гепатитах, ступінь якого позитивно корелює з тяжкістю недуги [19]. У результаті погіршується просування червоних кров'яних клітин по мікросудинах, має місце дефект насичення еритроцитів киснем, порушення дисоціації оксигемоглобіну і передачі кисню гепатоцитам.

У наших дослідженнях зміни показників деформабельності (ІДЕ) і в'язкості (КВЕ) корелювали з тяжкістю гепатиту. Так, при легких формах ці показники не виходили за межі нормальних, у хворих середнього ступеня тяжкості у розпал захворювання відзначено достовірне зменшення індексу деформабельності і збільшення коефіцієнта в'язкості, які поверталися до норми при повторному обстеженні. Тяжкі форми характеризувалися істотними й тривалими змінами цих показників, що було віддзеркаленням значного дисбалансу прооксидантно-оксидантної рівноваги, який розвивається у хворих з тяжким ступенем гепатиту.

Відображається на стані реологічних властивостей еритроцитів й ендогенна токсемія, що розвивається в процесі захворювання, оскільки еритроцитарна мембрана при цьому виступає в ролі сорбенту токсичних речовин.

Дослідження вмісту СМП – неспецифічного маркера ендогенної токсемії – в плазмі крові, на еритроцитах і сечі показало, що розпал тяжких форм гепатиту характеризувався значним підвищенням концентрації СМП у плазмі й сечі, максимальним накопиченням цих речовин на мембранах еритроцитів. Всі показники достовірно перевищували відповідні у хворих на легкі й середнього ступеня тяжкості захворювання.

Повторне обстеження при середньотяжких формах гепатиту показало деяке наростання вмісту СМП у плазмі й сечі хворих і нормалізацію їх присутності на еритроцитах. При тяжких формах ГГВ відзначена інша картина. Значне наростання концентрації СМП у плазмі й сечі змінилося падінням їх вмісту в еритроцитах. Особливо виражене зниження еритроцитарного пулу СМП при максимальних показниках присутності цих речо-

вин у плазмі крові спостерігалось у хворих на стадії ГПН. На підставі класифікації ендогенної токсемії за біохімічними фазами [13] рівень токсемії при тяжких формах ГГВ відповідав четвертій (передостанній) фазі - неспроможності систем гомеостазу організму. Зниження присутності СМП на еритроцитах при тяжких формах ГВ пов'язано, мабуть, з пошкодженням їх мембран. Як пошкоджувальні чинники можуть виступати токсичні речовини різної природи, що нагромаджуються в крові у результаті порушення антитоксичної функції печінки, високої інтенсивності ПОЛ, недостатності АОС, гіпоксії та ін.

Висновки

1. На підставі проведених досліджень можна виділити такі клініко-лабораторні особливості перебігу тяжких форм ГГВ: 1) виражені клінічні ознаки інтоксикації, частий розвиток геморагічного синдрому, високі показники вмісту білірубину (>300 мкмоль/л) і активності АлАТ, низькі - ПТІ і фібриногену в сироватці крові; 2) гіперімунна відповідь на проникнення вірусу; 3) висока активність процесів ПОЛ з розвитком неспроможності АОС організму; 4) погіршення реологічних властивостей еритроцитів: зменшення деформабельності і збільшення в'язкості їх біомембран; 5) максимальний рівень ендогенної токсемії.

2. Найзначніші зміни досліджених лабораторних показників відзначені у випадках ускладнення гепатиту ГПН.

3. Виходячи з патологічного каскаду розвитку тяжких форм ГГВ, вимальовуються необхідні напрями вдосконалення патогенетичної терапії хворих з цією нозологією. Необхідний пошук нових засобів для підвищення ефективності комплексної терапії такої категорії хворих за наступними напрямками: імуномодулювальному (а саме, імуносупресивне з пригніченням надмірної функціональної активності печінкових макрофагів), антиоксидантному, мембраностабілізуючому і дезінтоксикаційному.

Література

1. Лобзин Ю.В. Современные концепции терапии инфекционных больных // Инфекционные болезни: современные концепции терапии. - СПб, 1997. - С. 16-17.
2. Малеев В.В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - № 3. - С. 4-8.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*. - 1965. - V. 2, N 3. - P. 235-254.
4. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // *Лабор. дело*. - 1981. - № 8. - С. 493-496.
5. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Там же*. - 1988. - № 11. - С. 41-43.
6. Roels F., Wisse E., De Prest B., Van der Meulen J. Cytochemical discrimination between peroxidases and catalases using diaminobenzidine // *Electron microscopy and cytochemistry*. - Amsterdam, 1973. - P. 115-118.
7. Beers R.F., Sizer J.W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // *J. Biol. Chem.* - 1952. - V. 195, N 1. - P. 133-140.
8. Бондаренко И.Г. Молекулярные механизмы формирования цитолиза в печеночной паренхиме при острых вирусных гепатитах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1988. - 20 с.
9. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы и восстановленного глутатиона // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)*. - Л., 1982. - С. 181-186.
10. Grunert R.R., Phillips P.H. A modification of the nitroprusside of analysis for glutation // *Arch. Biochem.* - 1951. - V. 30, N 2. - P. 217-225.
11. Биохимические методы исследования при неспецифических заболеваниях легких: Метод. рекомендации / Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. и др. - Л., 1984.
12. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации / Федорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А. - Л., 1989.
13. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. - СПб, 1995.
14. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. - СПб, 1999. - Т. I-II.
15. Pape G. Potential role of cytotoxic suppressor T lymphocytes in patients with viral hepatitis // *Immunology*. - 1982. - V. 162, N 4/5. - P. 404-410.
16. Антонова Т.В. Патогенетическое значение адаптационных реакций организма при вирусном гепатите В (клинико-биохимическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. - СПб, 1993.
17. Блюгер А.Ф., Дудник Л.Б., Майоре А.Я., Миеше И.Э. Интенсивность перекисного окисления липидов и его связь с изменениями состава и антиокислительных свойств липидов при остром вирусном гепатите // *Вопр. мед. химии*. - 1985. - Т. 31, № 5. - С. 35-37.
18. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Внутриклеточная активация кислорода и молекулярные механизмы автоокислительного повреждения печени // *Вестн. Рос. АМН*. - 1994. - № 5. - С. 3-7.
19. Блюгер А.Ф., Крупникова Э.З., Сондоре В.Ю. и др. Значение изменения мембран эритроцитов в патогенезе вирусного гепатита // *Изв. АН Латв. ССР*. - 1985. - № 6. - С. 82-85.

CLINICAL AND LABORATORY SIGNS OF SEVERE FORMS OF ACUTE HEPATITIS B

O.Yu. Kovelanov

SUMMARY. Basing on the investigation of 141 patients with acute hepatitis B were marked such clinical and laboratory features of course of the disease severe forms as clinical signs of intoxication, frequent development of hemorrhagic syndrome, high parameters of bilirubin content (>300 $\mu\text{mol/l}$) and ALAT activity, low parameters of prothrombin index and fibrinogen in blood serum; hyperimmune response on virus penetration; high activity of lipid peroxidation processes with development of antioxidant system inability; worsening of rheological features of erythrocytes: decreasing of deformability and increasing of viscosity of their biomembranes; maximum level of endogenous toxemia. The most significant changes of the investigated laboratory parameters were marked in cases of hepatitis complicated by acute liver insufficiency.

Є.В. Коханевич, Н.В. Харченко, Р.М. Міцода ПІСЛЯПОЛОГОВИЙ ПЕРІОДУ ПОРОДІЛЬ З ХРОНІЧНОЮ HCV-ІНФЕКЦІЄЮ

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

Післяпологовий період у жінок з хронічною HCV-інфекцією перебігає на фоні більшої тривалості безводних проміжків і достовірно більшої крововтрати в родах, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень, більшої кількості анемії та тривалішого перебування у стаціонарі.

Незважаючи на досягнення медицини, вірусні гепатити (ВГ) є суттєвою причиною підвищення захворюваності та смертності [1]. Найбільш розповсюдженою хворобою печінки у світі є гепатит С (ГС) – носіями його збудника є від 150 до 500 млн землян [2]. Хронічний ГС (ХГС) за останні 5 років вийшов на перше місце за рівнем захворюваності та тяжкістю ускладнень [3]. Його збудник є етіологічним фактором 70 % випадків хронічного гепатиту, 40 % – цирозу печінки та 80 % – гепатоцелюлярної карциноми [4, 5].

В абсолютної більшості обстежених вагітних (98,8 %) ГС-інфекція характеризується хронічним перебігом, у тому числі латентна форма ГС діагностується у 89,1 % хворих, маніфестна – у 9,6 % [6].

Дуже небагато відомо про вплив HCV-інфекції на перебіг гестації [1]. Частина науковців свідчить, що при вагітності ГС, як і ГА, особливого впливу на перебіг гестаційного процесу не має [7, 8]. З відсутністю впливу ГС на перебіг гестаційного процесу ми, разом з багатьма науковцями, погодитися не можемо [9]. Так, показано, що у позитивних анти-HCV жінок частота передчасних пологів складає 29 % [10]. У них спостерігається статистично достовірне збільшення кількості предекламписів та тривалості безводного проміжку [11]. Беручи до уваги, що ГС може бути пов'язаним з наркоманією, прогноз у вагітної в гострій стадії хвороби вкрай несприятливий. Однак таке поєднання трапляється рідко [8].

Загальносвітова тенденція до підвищення захворюваності ХГС підтверджує необхідність подальшого вивчення впливу ХГС на перебіг післяпологового періоду.

Мета дослідження – простежити перебіг післяпологового періоду у жінок з ХГС для прогнозування та запобігання акушерським ускладненням.

Матеріали і методи

Проведений аналіз перебігу післяпологового періоду у 64 жінок з хронічною HCV-інфекцією, які народжували на базі пологового будинку № 4 Києва, і у 100 жінок, які народжували у фізіологічному відділенні пологового будинку Ужгорода. На кожен випадок заповнювалася розроблена карта дослідження. Первинною документацією слугували індивідуальні карти вагітних та історії пологів.

За час проведення дослідження частота передчасних пологів у родбудинку № 4 коливалася від 4,9 до 6,2 % при 1,9-2,9 % у фізіологічному відділенні родбудинку Ужгорода. Цікаво, що кількість пологів, завершених оперативним абдомінальним шляхом, була більшою у жінок з фізіологічного відділення – 12-18 % при 8,4-11,5 % у жінок з обсерваційного відділення. Перинатальна смертність зареєстрована меншою у роділь в Ужгороді – 7,4-9,0 при 10,6-14,6 % у Києві. Вагітні були розподілені на 2 групи: 1-у – контрольну (КГ) – склали жінки, що народжували в Ужгороді; 2-у – порівняння (ГП) – породіллі з ХГС.

Групи були зіставними за віком, соціальним станом (жінки заміжні), певною мірою за спеціальністю (домогосподарки або працювали за фахом, що не пов'язаний з фізичними навантаженнями та контактом з тератогенними речовинами), проживають у межах одного часового поясу та умовах помірно-континентального клімату.

У всіх 64 випадках ХГС мав характер інфекційного процесу з мінімальною активністю. У 6 жінок діагноз ХГС був встановлений за 1 рік до вагітності, у 8 породіль даний термін склав 1-2 роки, у 12 – від 3 до 5 років, у 2 – від 6 до 10, більше 10 років страждали на дану патологію 2 жінки. У 34 представниць Києва термін захворювання взагалі не був встановлений.

23,4 % роділь з HCV-інфекцією страждали на наркоманію під час гестації, а 7,8 % з них мали наркоманію в анамнезі, тобто практично кожна третя з них страждала залежністю до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

або під час вагітності. Ці дані дозволяють нам не погодитися з твердженням про те, що поєднання HCV-інфекції та наркоманії трапляється рідко [11].

У процесі роботи використовувалися наступні методи дослідження – клінічний, лабораторний, ультразвукове дослідження плода та, при потребі, сканування органів гепатобіліарної системи. Діагноз ВГ встановлювали на підставі анамнестичних, епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних. Комплексне лабораторне обстеження включало біохімічні тести, виявлення в крові маркерів ВГ методом імуноферментного аналізу (проводили на програмованих термостатах-шейкерах T-CY і ST-3L за допомогою тест-систем «Вектор-Бест», Новосибірськ) та методом полімеразної ланцюгової реакції (використовували ампліфікатор «Терцій» ТП-4ПЦР-01). Діагноз верифікований інфекціоністом.

Статистична обробка результатів клінічного спостереження проведена за допомогою пакетів програм *STATISTICA 5.0* та *Excel 5.0*. Для оцінки достовірності отриманих даних використані t-критерій Стюдента в модифікації Н.М. Амосова та співавт. [1] і кореляційний аналіз. Критичним рівнем значимості приймалися 5 %.

Результати досліджень та їх обговорення

Розглянуті найбільш фертильно активні категорії жінок. Категорія ВООЗ 15-49 років видозмінена та розбита на вікові інтервали, причому жінки молодші 17 та старші 35 років у дослідження не включалися.

У всіх підгрупах досягнутий рівень значимості $P > 0,05$, що засвідчують числові дані: до 20 років – $(21,0 \pm 4,1) \%$ у КГ та $(20,3 \pm 5,0) \%$ у ГП; 21-25 років

– $(46,0 \pm 5,0)$ та $(42,2 \pm 6,2) \%$; 26-30 років – $(17,0 \pm 3,8)$ та $(23,4 \pm 5,3) \%$; 31-35 років – $(16,0 \pm 3,7)$ та $(14,1 \pm 4,3) \%$. Коефіцієнт кореляції вікових параметрів КГ та ГП склав 0,95, тобто між представленими групами існує сильний ступінь лінійного зв'язку.

Для більш повного відображення перебігу післяродового періоду та його взаємозв'язку з пологами вирішено навести саме тут дані про тривалість безводних проміжків і величину крововтрати в родах. У жінок КГ 54 % пологів супроводжувалися тривалістю безводного проміжку до 2 год при 32,8 % у ГП ($P < 0,01$). При тривалості даного періоду від 2 до 5 год співвідношення показників складало 16 до 26,6 % ($P > 0,05$) і 19 до 32,8 % ($P < 0,05$) при проміжку від 5 до 10 год. Збільшенням безводного періоду більше 10 год супроводжувалися 11 % пологів у жінок КГ та 7,8 % у ГП ($P > 0,05$). Середня тривалість проміжка у ГП склала 4 год 39 хв, при 3 год 45 хв у КГ ($P > 0,05$).

81 % пологів у фізіологічному відділенні та 46,9 % родів жінок з ХГС супроводжувалися крововтратою до 250 мл ($P < 0,001$). Крововтрата від 251 до 500 мл реєструвалася частіше у жінок з обсерваційного відділення – 40,6 проти 7,0 % ($P < 0,001$). Відсоток крововтрати об'ємом від 501 до 1000 мл є майже однаковим в обох групах – 12 % у КГ та 12,5 % у ГП ($P > 0,05$). Середня крововтрата у КГ склала 237,3 мл (середнє квадратичне відхилення (СКВ) 127,8) при 301,2 мл (СКВ 208,37) у ГП ($P < 0,05$).

Перебіг післяродового періоду відображений у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика післяродового періоду

Ускладнення	КГ		ГП	
	n	%	n	%
Післяпологовий період без ускладнень	57	57,0	21	32,8
Гіпертермія 1 раз	22	22,0	15	23,4
Гіпертермія 1-3 рази	4	4,0	5	7,8
Гіпертермія більше 3 разів	3	3,0	3	4,7
Анемія I ступеня	6	6,0	18	28,1
Анемія II ступеня	3	3,0	4	6,3
Анемія III ступеня	-	-	1	1,6
Післяпологовий ендометрит	1	1,0	1	1,6
Гематометра	1	1,0	-	-

Особлива увага при аналізі післяродового періоду зверталася на підвищений ризик гнійно-запальних ускладнень, що відображено у реєстрації випадків підвищення температури тіла. Якщо при разовій гіпертермії значної різниці між групами не виявлено (22,0 % в КГ та 23,4 % у

ГП; $P > 0,05$), то при підвищенні температури тіла від 1 до 3 разів виявлена тенденція до зростання у ГП (4,0 % в КГ та 7,8 % у ГП; $P < 0,05$). Підвищення температури більше 3 разів виявлене у 3,0 % представниць КГ та 6,3 % у ГП ($P > 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з результатами дослідження, відсутня суттєва різниця між групами і у частоті анемії II ступеня (3,0 % в КГ та 6,3 % у ГП; $P>0,05$), а вже на анемію I ступеня достовірно частіше страждали представниці Києва (6,0 проти 28,1%; $P<0,001$). Анемія III ступеня зареєстрована в 1 випадку у ГП. Післяродовий ендометрит ускладнив післяпологовий період у жінок з досліджуваних груп по одному разу.

Основні показники біохімічного аналізу крові та ферменти сироватки крові, що характеризують роботу печінки, у даної категорії не виходили за межі норми, що є типовим саме для хронічного гепатиту С з мінімальною активністю. Рівень загального білірубину склав у середньому 14,0 мкмоль/л (при СКВ 5,7), середній показник загального білка був рівний 64,9 г/л (СКВ 8,8), рівень АлАТ - у середньому 27,5 МО/л (СКВ 17,4) при показнику АсАТ 26,5 МО/л (СКВ 15,4).

Тривалість перебування на лікарняному ліжку у КГ склала 4,65 дня (СКВ 1,97) при достовірному збільшенні у ГП - 6,2 (СКВ 2,8) ($P<0,001$). У представниць КГ післяродовий період у 57 % випадків перебігав без ускладнень при 32,8 % у жінок з ГП ($P<0,01$).

Висновок

Післяпологовий період у жінок з хронічною HCV-інфекцією перебігає на фоні більшої тривалості безводних проміжків та достовірно більшої крововтрати в родах, що призводить до підвищення ризику гнійно-запальних ускладнень, більшої кількості анемії та тривалішого перебування у стаціонарі.

Література

1. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. - М.: Триада-Х, 2004. - 143 с.
2. Харченко Н.В., Порохницький В.І., Топольницький В.С. Вірусні гепатити - К.: Фенікс, 2002. - 296 с.

3. Сысоева Е.П. Иммуные цитопении у больных хроническими вирусными гепатитами // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. - № 4. - С. 55-56.

4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение хронического гепатита С в России // Там же. - 2001. - № 4. - С. 51-53.

5. Сологуб Т.В., Соколов С.В., Скорина А.Д., Борганова М.В. Длительное проспективное наблюдение за носителями вируса ГВ с использованием клинико-лабораторных и морфологических исследований // Терапевт. архив. - 2001. - № 11. - С. 23-25.

6. Топольницький В.С., Гебеш В.В., Дегтяренко О.М. та ін. Діагностичне значення антитіл різного класу до ядерних антигенів вірусу гепатиту С у вагітних // Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. - С. 213-214.

7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. - М.: Триада, 2003. - 816 с.

8. Paternoster D.M., Fabris F., Palu G. et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2002. - V. 81, N 2. - P. 99-103.

9. Iushchuk N.D., Kuz'min V.N. Viral Hepatitis C and pregnancy // Терапевт. архив. - 2000. - Т. 72, № 10. - P. 46-49.

10. Hillemanns P., Dannecker C., Kimmig R., Hasbargen U. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2000. - V. 79. - P. 543-547.

11. Амосов Н.М., Сидаренко Л.Н., Минцер О.П. и др. Факторы риска протезирования митрального клапана // Грудная хирургия. - 1975. - № 3. - С. 9-16.

POST-DELIVERY PERIOD OF THE WOMEN WITH CHRONIC HCV-INFECTIОN DURING GESTATION

Ye.V. Kokhanavych, N.V. Kharchenko, R.M. Mitsoda

SUMMARY. The post-delivery period of the women who suffer from the chronic HCV-infection results in the increase of the rate of inflammatory complications, increase of the number of anemias and prolonged staying in the lying-in hospital, after longer period without amniotic fluid and reliable increase of the rate of bleeding in the labor.

© Нікіфорова Т.О., Пришляк О.Я., 2006
УДК

Т.О. Нікіфорова, О.Я. Пришляк

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «БЕРЛІТІОН» У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Івано-Франківський державний медичний університет

Вивчали ефективність використання б-ліпоєвої кислоти (берлітіону) у хворих на хронічні вірусні гепатити (В і С) на тлі цукрового діабету (ЦД) I і II типу. Досліджували клініко-біохімічні показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, маркери гепатитів, УЗД органів черевної порожнини. Застосування берлітіону сприяло швидшій стабілізації рівня цукру крові, функцій печінки, зменшенню ознак фіброзу печінки.

Вірусні гепатити і цукровий діабет залишаються найбільш значимими і невирішеними медико-соціальними проблемами не тільки нашої країни, але й всього світу. ЦД супроводжується різноманітними структурними порушеннями печінки (дистрофія, реактивне запалення, стеатоз, погіршення циркуляції, циротична перебудова). «Діабетична гепатопатія» трапляється у 24-88 % хворих на цукровий діабет [1]. Печінка і підшлункова залоза входять у так звану гепато-панкреато-дуоденальну анатомо-функціональну систему, тому закономірним є взаємні впливи патологічних процесів, які виникають у них. Нашарування вірусного гепатиту на скомпрометовану печінку при ЦД часто закінчується несприятливо. Спостерігаються виражені порушення пігментного обміну, холестатичні форми захворювання, загострення запальних процесів у жовчовивідних шляхах. Цукор крові в таких хворих погано регулюється, часто настає декомпенсація діабету, добові коливання глюкози у сироватці крові значно перевищують показники хворих на ЦД без гепатиту [2]. Поряд із гіперглікемією, гіперкетонемією, гіпераміноацидемією порушується ліпідний обмін, активуються процеси перекисного окислення ліпідів, визначаються також гіпокаліємія, гіпонатріємія, змінюються показники білково-осадових проб, активності амінотрансфераз. Накопичення маломовного діальдегіду є одним із факторів ушкодження

ендотелію судин і порушення мікроциркуляції, передусім у печінці. Розвивається печінкова недостатність або тяжкі холестатичні форми гепатиту з переходом у біліарний цироз печінки [3].

Лікування хворих на хронічний вірусний гепатит (ХВГ) як В, так і С на тлі ЦД становить великі труднощі, декомпенсація ЦД не дозволяє застосовувати препарати інтерферону, глюкокортикостероїди. Розірвати ланцюг замкненого кола може препарат б-ліпоєвої кислоти з метаболізмом у гепатоцитах, який останнім часом використовувався для лікування полінейропатій при ЦД – «Берлітіон». При цьому була виявлена універсальність дії препарату: б-ліпоєва кислота бере участь в енергетичному забезпеченні клітин, вуглеводного та ліпідного обміну через активацію синтезу АТФ на мембранах мітохондрій, посилює транспорт глюкози, гальмує процеси глюконеогенезу і кетогенезу [4]. Берлітіон рекомендується для лікування хронічних гепатитів, алкогольної хвороби печінки, цирозу печінки, тому що безпосередньо інактивує вільні радикали, підвищує клітинний і тканинний рівень глутатіону, чим пояснюється його антиоксидантний ефект, має імуностимулювальну дію, покращує кровообіг печінки, зменшує запально-некротичні явища в печінковій тканині [5].

Метою роботи було вивчення ефективності використання препаратів «Берлітіон 300 ОД» та «Берлітіон 300 ораль» фірми «Berlin-Chemie, Menarini») у хворих на хронічний вірусний гепатит (В і С) із супутнім цукровим діабетом.

Матеріали і методи

Обстежено 42 хворих на хронічний вірусний гепатит (22 - на ГВ у стадії реплікації, 20 - на ГС) із супутнім цукровим діабетом I і II типів. Діагноз гепатитів підтверджений за допомогою ПЛР і ІФА. Вік хворих складав у середньому (52,3±3,4) року. Жінок було 15, чоловіків – 27. Ступінь захворювання

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

був тяжким у 26 хворих, середнім – у 16. Частина хворих (30) одержувала крім базис-терапії «Берлітрон 300 ОД» по 600 од. 10 днів внутрішньовенно, потім «Берлітрон 300 ораль» по 600 од. усередину до 4 тижнів. Критеріями ефективності лікування були наступні показники: динаміка клінічних проявів, результати біохімічних методів дослідження, показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – дієнові кон'югати (ДК) і малоновий діальдегід (МДА) і антиоксидантного захисту (АОЗ) – супероксиддисмутаза (СОД), які порівнювали з такими ж показниками в групі хворих на базис-терапії (дезінтоксикація, інгібітори протеаз, десенсибілізуючі, ферменти, інсулін). Із біохімічних показників визначали: білірубін, активність амінотрансфераз, лужної фосфатази, холестерин. Виразність мезенхімально-запальної реакції оцінювали за вмістом загального білка і білкових фракцій, фібриногену сироватки крові, показниками тимолової проби, даними УЗД печінки. МДА визначали на спектрофотометрі (СФ-46) при довжині хвилі 532 нм за методикою Р.А. Тимурбулатова [6]. ДК виділяли у гептан-ізопропаноловий суміші, оптичну щільність визначали на СФ-46 при довжині хвилі 232 нм [7]. За основу визначення СОД у сироватці крові використано метод Fried R. у модифікації С. Чевари [8].

Результати досліджень та їх обговорення

При ушпиталенні усі хворі скаржилися на загальну слабкість, поганий апетит, нудоту, жовтяницю, тяжкість і болі в ділянці печінки. Збільшення печінки більше 2 см спостерігалось у 79,9 % хворих, сухість у роті – у 92,4 %, спрага – у 84,0 %, блювота – у 41,0 %, свербіж шкіри – у 54,7 %, сонливість – у 29,0 %, болі в ногах – у 15,0 %, подразливість – у 15,0 %, пітливість – у 30,0 %, кровоточивість ясен – у 16,0 %, поліурія – у 13,0 %, погіршення зору – в 11,0 %, підвищення температури тіла – у 20,0 %. У розпал хвороби до 10-15-го дня від початку жовтяниці зменшувались явища інтоксикації, однак наростали ознаки холестази – жовтяниця, свербіж шкіри, чого не спостерігали у пацієнтів з ХВГ без ЦД. Біохімічні показники свідчать про поєднання у цих хворих як цитолізу із мезенхімально-запальною реакцією, так і холестатичного синдрому, частіше на другому тижні захворювання (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники крові хворих на ХВГ із ЦД в розпалі хвороби

Показник	Група хворих		Здорові особи
	ХВГ + ЦД	ХВГ	
Загальний білірубін, мкмоль/л	523,6±10,2**	326,7±12,4*	16,0±1,0
АлАТ, ммоль/л×год	3,7±0,2**	2,9±0,1	0,6±0,05
Загальний білок, г/л	85,2±5,2**	75,3±5,2*	66,7±3,2
Альбуміни, %	35,5±0,1**	45,2±1,2*	60,5±1,4
г-глобуліни, %	26,3±2,6**	20,8±1,3*	15,0±0,2
Фібриноген, г/л	4,6±0,3**	3,9±0,2	3,7±0,9
Тимолова проба, од.	22,6±2,0**	15,2±1,5*	2,3±0,1
Холестерин, мкмоль/л	10,2±0,4**	5,3±0,3*	4,9±0,5
Лужна фосфатаза, од.	161,5±4,1**	100,2±9,0*	92,3±8,4

Примітки: * - достовірність різниці показників ($P < 0,05$ - $0,01$) хворих на ХВГ+ЦД і хворих на ХВГ, ** - хворих на ХВГ+ЦД і здорових.

Майже всі біохімічні показники достовірно відрізнялися у хворих із супутнім ЦД, особливо показники холестази - холестерин і лужна фосфатаза. Значно підвищеними були також вміст фібриногену, г-глобулінів, тимолової проби, що свідчить про виражену мезенхімально-запальну реакцію у цих хворих.

Після 10-денного курсу внутрішньовенного прийому берлітону відзначалася позитивна динаміка клінічних і біохімічних показників. Значно зменшилась інтоксикація, активність АлАТ - до ($1,2 \pm 0,1$) ммоль/л×год, зникли диспепсичні явища, стабілізувався рівень цукру. Зменшились розміри печінки у більшості хворих і явища фіброзу

як на ехосонографії, так і за показниками фібриногену - ($4,0 \pm 0,2$) г/л, г-глобулінів - ($19,3 \pm 2,0$) %, тимолової проби - ($12,2 \pm 1,1$) од. Дещо підвищився рівень альбумінів - ($46,2 \pm 3,7$) %. У той же час у хворих на базис-терапії ці показники залишалися на попередньому рівні.

Динаміка показників ПОЛ і антиоксидантної системи представлені в таблиці 2.

Як видно з даних таблиці, у хворих на ХВГ із супутнім цукровим діабетом на початку захворювання було виявлено підвищення вмісту продуктів ПОЛ - МДА і ДК у 2 рази. При цьому активність СОД значно знизилась порівняно зі здоровими ($P < 0,01$). Після проведення внутрішньовенного

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

курсу лікування берлітіоном спостерігалось значне зниження вмісту продуктів ПОЛ у крові, підвищення активності СОД порівняно з хворими на

базис-терапії ($P < 0,05-0,01$). У той же час у групі хворих на базис-терапії показники достовірно не відрізнялися від попередніх ($P > 0,05$).

Таблиця 2

Вплив берлітіону на стан ПОЛ та антиоксидантної систем у хворих на ХВГ із ЦД

Показники	Хворі на ХВГ+ЦД			Здорові
	до лікування	після 10-денного курсу лікування	на базис- терапії	
МДА, мкмоль/л	7,62±0,25	4,68±0,15*	6,80±0,93	0,40±0,02
ДК, ум.од.	15,44±0,34	8,7±0,15 *	13,91±1,52	1,45±0,07
СОД, МО/кг	18,02±1,18	26,90±0,91*	22,40±0,25	28,50±0,92

Примітка: * - достовірність різниці показників хворих на ХВГ+ЦД до і після курсу лікування, $P < 0,05$.

Після закінчення 4-тижневого курсу берлітіону у хворих цілком зникли клінічні симптоми загострення гепатиту. З біохімічних показників у частини хворих (5 із 30 – 16,6 %) залишалися підвищеними показники тимолової проби, г-глобулінів і білірубину (у контрольній групі – у 6 із 12 - 50 %). Вірусемія зникла у 14 з 30 (46,6 %) хворих у групі, яка отримувала берлітіон, і у 3 з 12 (25 %) у групі, де застосовувалася тільки базисна терапія.

Висновки

1. Препарати «Берлітіон 300 ОД» та «Берлітіон 300 ораль» у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С із супутнім цукровим діабетом сприяють швидкому зменшенню (в перші 10 днів) інтоксикації, цитолітичного і мезенхімально-запального синдромів.

2. Після 4-тижневого курсу лікування у 83,4 % хворих настає клініко-лабораторна ремісія, реплікація вірусу зникає у 46,6 % хворих.

3. Препарат «Берлітіон» має виражений антиоксидантний вплив: значно знижується вміст у крові первинних і вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів, підвищується активність супероксиддисмутази.

Література

1. Хворостинка В.М., Мойсеєнко Т.А. Діагностика і лікування хворих на хронічні гепатити з цукровим діабетом // Врач. практика. – 2004. – № 3. – С. 47-52.
2. Дикий Б.М., Засуха Г.П., Никифорова Т.А. Иммунокорригирующее лечение вирусного гепатита с сопутствующими эндокринопатиями // Иммунокоррекция при инфекционной патологии. - Л.: Воен.-мед. Академия, 1988. - С. 28-29.

3. Радонежская Е.В., Звягинцева Т.Д. Препарат б-липоевой кислоты в лечении вирусных и токсических гепатитов / / Здоров'я України. - 2006. - № 3. - С. 136-137.

4. Великий А.В., Николаев О.В., Солодина Н.И. Клиническая эффективность применения препарата б-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // Междунар. мед. журн. - 2001. - № 3. - С. 3-7.

5. Застосування препарату «Берлітіон» при хронічному вірусному гепатиті С: Інформаційний лист / А.Д. Вовк, С.П. Ясеновий, І.А.Соляник та ін. - Київ, 2005.

6. Тимурбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности СРО липидосодержащих компонентов крови // Лабор. дело. - 1981. - № 4. - С. 209-211.

7. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Вимірювання дієнових кон'югатів у плазмі крові по УФ-поглинанню гептанових і ізопропанових екстрактів // Там же. - 1988. - № 2. - С. 60-63.

8. Чевари С., Андял Т., Стренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Там же. - 1991. - № 1. - С. 9-13.

EFFICIENCY OF PREPARATION «BERLITON» FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

T.O. Nikiforova, O.Ya. Pryshliak

SUMMARY. The efficiency of b-lipoic acid (berlition) application in the patients with chronic viral hepatitis (B, C) and diabetes mellitus of a type I and II was studied. The clinical and biochemical parameters, of lipid peroxidation, antioxidation protection, markers of hepatitis, sonography of abdominal cavity organs were defined. Application of berlition promoted faster stabilization of sugar level in blood, functions of liver, reduction of fibrosis signs in liver.

В.Д. Москалюк

РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНА ІНФЕКЦІЯ ВОРГАНІЗОВАНОМУ КОЛЕКТИВІ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Буковинський державний медичний університет

Вивчено клініко-епідеміологічні особливості перебігу респіраторно-синцитіальної інфекції у військовослужбовців строкової служби, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні базового військового госпіталю. Встановлено, що найбільше випадків захворювання зареєстровано в грудні 2003 р. Хвороба зберігала типовий характер. У 38 (18,0 %) хворих був легкий ступінь недуги, у 153 (77,3 %) – середній, у 10 (4,7 %) – тяжкий. У 5 (2,4 %) хворих з тяжким ступенем захворювання розвинулися ускладнення: гострий отит – 1, гострий синусит – 2, гострий бронхіт – 2. У 3 (1,4 %) пацієнтів спостерігалось загострення супутньої патології (хронічний бронхіт – 2, хронічний синусит – 2).

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) займають перше місце у світі серед всіх захворювань, вони завдають значної шкоди здоров'ю людей і економіці країни [1, 2]. ГРВІ зумовлюють 10-50 % тимчасової непрацездатності населення. Для них характерний розвиток тяжких ускладнень [3]. Не є винятком і респіраторно-синцитіальна інфекція (РС-інфекція), яка почасти ускладнюється пневмонією, ураженням ЦНС тощо [4]. Клінічно виражені форми РС-інфекції у дорослих перебігають частіше із симптомами ураження верхніх дихальних шляхів, проявом чого є чхання, нежить, кашель, біль в горлі. Захворювання часто супроводжується помірним підвищенням температури тіла, іноді гарячки може не бути. В період розпалу захворювання може з'являтися кон'юнктивіт, склерит. Задня стінка глотки і м'яке піднебіння набряклі, гіперемійовані [2].

Особливістю РС-інфекції порівняно з іншими ГРВІ є триваліший перебіг, в середньому до 10 днів, але можливі варіанти (від 1 до 30 днів), кашель зберігається довше за інші симптоми [2, 5]. У частини хворих (частіше це пацієнти з імунodefіцитом) РС-інфекція може також перебігати з ураженням бронхів, бронхіол, легень [2].

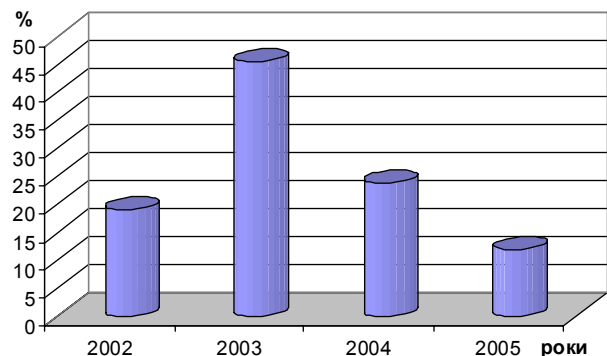
РС-інфекція сприяє активації хронічної інфекції (загострення хронічного бронхіту, пневмонії). Пневмонія, гнійний отит можуть бути і наслідком суперінфікування бактерійною флорою хворих, проте при РС-інфекції вторинна бактерійна флора відіграє значно меншу роль, ніж при інших ГРВІ [2].

У літературі є поодинокі роботи, присвячені вивченню респіраторно-синцитіальної інфекції.

Тому метою дослідження було вивчити клініко-епідеміологічні особливості перебігу респіраторно-синцитіальної інфекції у військовослужбовців строкової служби на сучасному етапі.

Матеріали і методи

Проведено клініко-епідеміологічний аналіз захворюваності на РС-інфекцію за період з 2002 по 2005 рр. серед військовослужбовців строкової служби, чоловічої статі, віком від 18 до 22 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в базовому інфекційному відділенні військового госпіталю м. Чернівців. Етіологія РС-інфекції була підтверджена на основі виявлення антитіл класу IgM в мазку з ротоглотки і носа методом ІФА, частково – підтверджувалася люмінесцентним методом.



Мал. 1. Динаміка захворюваності на РС-інфекцію (2002-2005 рр.)

Результати досліджень та їх обговорення

Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні протягом грудня-березня. Найбільше хворих було у грудні 2003 р. (мал. 1).

46 (22,8 %) пацієнтів були госпіталізовані на перший день недуги, 145 (72,2 %) – на другий день і 10 (5,0 %) – на третій день хвороби.

На контакт з хворими на ГРВІ вказували 75 (37,3 %) госпіталізованих. Решта пацієнтів хворобу пов'язували з переохолодженням. Спалах захворювання, на нашу думку, зумовила скупченість військовослужбовців (казармене проживання, поповнення новим призовом, переохолодження тощо).

У хворих, які були ушпиталені в перший день хвороби, спостерігався виражений інтоксикаційний синдром, що проявлявся ознобом, підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр у 132 (65,6 %), до фебрильних – у 69 (34,2 %). У 142 (70,6 %) пацієнтів спостерігався кон'юнктивіт, у 48 (23,8 %) – набряк і гіперемія задньої стінки глотки та м'якого піднебіння. У 164 (81,5 %) пацієнтів відмічався нежить, у 66 (32,8 %) – нападоподібний кашель, періодичні напади задухи, задишка, ціаноз. 32 (16,0 %) хворих турбував біль у горлі.

Практично у всіх хворих була тахікардія, у 74 (36,8 %) аускультативно визначалася глухість серцевих тонів і зниження АТ. Перкуторно в легенях у 24 (12,0 %) виявлялися емфізематозні ділянки, а при аускультції на фоні жорсткого дихання у 32 (16,0 %) вислуховувалися різнокаліберні вологі та сухі хрипи. Ознаки ураження легенів і бронхів поєднувалися з явищами риніту, фарингіту.

При дослідженні крові у більшості хворих спостерігалася лейкопенія; у 16 (8,0 %) – лейкоцитоз, у поодиноких випадках – нормоцитоз.

За даними рентгенографії виявлялись перибронхіальні ущільнення.

У 38 (18,0 %) хворих встановлено легкий ступінь недуги, у 153 (77,3 %) – середній, у 10 (4,7 %) – тяжкий.

У 5 (2,4 %) хворих з тяжким ступенем захворювання розвинулися ускладнення: гострий отит – 1, гострий синусит – 2, гострий бронхіт – 2. У 3 (1,4 %) пацієнтів спостерігалася загострення супутньої патології (хронічний бронхіт – 2, хронічний синусит – 2).

Тривалість хвороби, в середньому, становила 10-12 діб.

Висновки

1. Протягом 2002-2005 рр. спостерігався спалах респіраторно-синцитіальної інфекції серед військовослужбовців строкової служби Чернівецької області, при цьому пік захворюваності зареєстровано у 2003 р.

2. Хвороба зберігала типовий характер. У 38 (18,0 %) хворих встановлено легкий ступінь захворювання, у 153 (77,3 %) – середній, у 10 (4,7 %) – тяжкий.

3. У 5 (2,4 %) хворих з тяжким ступенем недуги розвинулися ускладнення: гострий отит – 1, гострий синусит – 2, гострий бронхіт – 2.

4. У 3 (1,4 %) пацієнтів спостерігалася загострення супутньої патології (хронічний бронхіт – 2, хронічний синусит – 2).

Література

1. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекції). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
2. Возианова Ж.И., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 1999. – №1. – С. 16-22.
3. Диагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – Львів: Медична газета України, 1996. – 352 с.
4. Карпукhin Г.И., Карпукhina О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 180 с.
5. Ленева И.А., Соколова М.В., Федякина И.Т. и др. Использование иммуноферментного анализа для изучения действия противовирусных препаратов на репродукцию респираторно-синцитиального вируса // Вопр. вирусол. – 2002. – Т. 47, № 2. – С. 42-45.

RESPIRATORY-SYNCYTIAL INFECTION IN AN ORGANIZED BODY PEOPLE: CLINICO-EPIKEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

V.D. Moskaliuk

SUMMARY. The author has studied the clinico-epidemiological peculiarities of the course of respiratory-syncytial infection in servicemen of statutory service who were under inpatient treatment at the infectious department of the basic military hospital. It has been established that the largest number of cases of the disease was registered in December 2003. The disease

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

preserved a typical character. 38 (18,0 %) patients were characterized by a mild course of the disease, 153 (77,3 %) by a medium degree of severity, in 10 (4,7 %) the course was severe. In 5 (2,4 %) patients with a severe course of the disease

developed complications: acute otitis – 1, acute sinusitis – 2, acute bronchitis – 2. Exacerbation of concomitant pathology (chronic bronchitis – 2, chronic sinusitis – 2) was observed in 3 (1,4 %) patients.

© Шаповалова І.О., 2006
УДК 616.988.73-22.578.36

І.О. Шаповалова

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЦИКЛОФЕРОНУ, ГЛУТАРГІНУ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ НА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ПЕРЕНОСИЛИ ГОСТРИЙ ТОНЗИЛІТ

Луганський державний медичний університет, Український науковий центр МОЗ та АМН України

Досліджено вплив циклоферону, глутаргіну та ентеросорбції на клініко-імунологічні показники у підлітків, які перенесли гострий тонзиліт (ГТ). Встановлено, що включення комбінації цих препаратів до комплексу лікування цієї патології сприяє швидшій ліквідації клінічних ознак захворювання та відновленню імунного гомеостазу.

У сучасних умовах захворюваність на ГТ серед дітей і підлітків перебуває на другому місці в загальній структурі інфекційної патології після ГРВІ та грипу, причому відмічено тенденцію до підвищення частоти виникнення рецидивів захворювання та формування низки ускладнень, що пов'язують з наявністю у цих осіб вторинного імунодефіциту [1, 2].

За останні десятиріччя все більше значення в патогенезі повторних (рецидивних) тривалих і хронічних інфекційних процесів надається порушенням імунної реактивності організму – формуванню вторинних імунодефіцитних станів і пригніченню природної антиінфекційної резистентності, особливо у підлітків, які проживають в екологічно несприятливих регіонах з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками й радіонуклідами [3, 4].

За даними літератури, традиційна антибактерійна терапія у підлітків, які перехворіли на ГТ, недостатньо ефективна і забезпечує лише тимчасове покращення загального стану [4]. Тому акту-

альним питанням для клінічної практики є пошук нових препаратів для лікування підлітків, які перехворіли на ГТ. У цьому плані нашу увагу привернула можливість використання для лікування цих контингентів комбінації глутаргіну, циклоферону та ентеросорбції.

Циклоферон – імуноактивний препарат, що володіє значною інтерфероніндукувальною активністю, а також протизапальними властивостями. У клінічній практиці відзначена здатність циклоферону регулювати антитілоутворення, природну кілерну активність Т-лімфоцитів і стимулювати фагоцитоз поряд з активною протизапальною дією [5, 6].

Глутаргін – принципово новий гепатопротектор, який володіє сильною антитоксичною дією. За хімічним складом є сіллю L-аргініну і глутамінової кислоти [7, 8]. Глутаргін має антитоксичну дію, яка реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Крім того, препарат покращує енергетичний обмін через первинне накопичення клітинної енергії, коригує кислотно-лужний стан за рахунок нормалізації лужного запасу крові. Його антиоксидантна та мембраностабілізуюча дія забезпечується через здатність знижувати рівень продуктів ПОЛ, а також стабілізувати мембрани гепатоцитів за рахунок зниження активності цитолітичних ферментів [6-8].

Клініко-патогенетичний ефект поєднаного введення циклоферону та глутаргіну суттєво пе-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ревищує просту сумачію ефектів вказаних препаратів, оскільки введення хворим комбінації циклоферону та глутаргіну значно стимулює вироблення ендogenous б- і г-інтерферонів та обумовлює не лише нормалізацію інтерферонового статусу організму, а й одночасно забезпечує чіткий імунотропний ефект. Це базується на закономірності, яка полягає в сумачію та взаємному потенціюванні фармакологічної дії циклоферону та глутаргіну при їх комбінованому введенні в плані нормалізації показників імунного гомеостазу, що сприяє суттєвому підвищенню природної антиінфекційної резистентності, обумовлює ліквідацію персистенції хронічної інфекції, локалізованої у піднебінних мигдаликах, досягнення тривалої повноцінної ремісії захворювання.

Особливої уваги заслуговує призначення кремнеземних ентеросорбентів (силларду П, полісорбу або ентеросгелю) у комплексному лікуванні підлітків, які перехворіли на ГТ. Ентеросорбенти, проходячи по травному каналу, адсорбують мікробні клітини, віруси, токсичні речовини, у тому числі метаболіти з різною молекулярною масою.

Метою роботи було вивчення впливу комбінації глутаргіну, циклоферону та ентеросорбентів на клініко-імунотропні показники у підлітків, які перенесли ГТ.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 2 групи підлітків, які перенесли ГТ. Основна (64 особи) отримувала в комплексному лікуванні комбінацію глутаргіну, циклоферону та ентеросорбентів, а група зіставлення (63) – лише загальноприйняте лікування. Обидві групи обстежених були рандомізовані за статтю, віком, тривалістю та тяжкістю запального процесу, етіологією ГТ. Діагноз ГТ в усіх випадках був підтверджений при огляді ЛОР-спеціаліста та проведенні спеціальних лабораторних досліджень: бактеріологічного, серологічного, імунотропного аналізу. При бактеріологічному обстеженні з виділень лакун піднебінних мигдаликів у 32 (25,1 %) хворих була виділена культура *S. viridans*, у 28 (22,0 %) – *S. anginosus*, у 27 (21,2 %) – *S. pyogenes*, у 24 (18,9 %) – *E. faecalis*, у 16 (12,6 %) – *S. aureus*. У всіх обстежених були негативні дані бактеріологічного обстеження на збудника дифтерії. Клінічне обстеження більшості хворих здійснено в умовах спеціалізованого інфекційного відділення на базі багатопрофільної клінічної міської лікарні № 4 м. Луганська.

Після встановлення та бактеріологічного підтвердження діагнозу ГТ хворим основної групи призначали додатково до загальноприйнятої терапії циклоферон внутрішньом'язово за схемою: по 2 мл 12,5 % розчину 1 раз на добу протягом 5 днів

поспіл, потім по 2 мл через день ще 5 ін'єкцій; глутаргін по 0,25 г усередину 3 рази на день протягом 15-20 днів поспіл і кремнеземні ентеросорбенти вітчизняного виробництва (силлард П, ентеросгель або полісорб) у вигляді 2 % водної суспензії по 200-300 мл 3 рази на день між вживаннями їжі. Особи з групи зіставлення отримували лише загальноприйняте лікування.

Обсяг імунотропних досліджень включав вивчення загальної кількості Т- і В-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів у цитотоксичному тесті [9] з використанням моноклональних антитіл (МКАТ). Використовували комерційні МКАТ фірми *Ortho Diagnostic Systems Inc.* (США) класів CD3+ (до тотальної популяції Т-клітин), CD4+ (до субпопуляції Т-хелперів), CD8+ (до субпопуляції Т-супресорів). Обчислювали імунотропний індекс як відношення CD4+ до CD8+, тобто Th/Ts.

Отримані дані обробляли з використанням пакетів ліцензійних програм *Microsoft Office 97*, *Microsoft Excel Stadia 6.1* / *prof* та *Statistica*, розрахованих на обробку медичної інформації.

Результати досліджень та їх обговорення

До початку лікування клінічна картина ГТ в обох групах підлітків була практично однаковою і характеризувалася загальною слабкістю, нездужанням, болем у горлі, субфебрилітетом, наявністю збільшених та чутливих при пальпації лімфатичних вузлів, частіше підщелепних, іноді задньота передньошийних. Об'єктивно відмічалися збільшені розпушені піднебінні мигдалики, наявність казеозних пробок в лакунах, спаяність мигдаликів з піднебінними дужками тощо.

При вивченні динаміки клінічних показників ГТ було встановлено, що їх тривалість в основній групі обстежених була суттєво меншою, ніж у групі зіставлення (табл. 1).

В основній групі підлітків, які отримували додатково комбінацію циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів, тривалість субфебрилітету знижувалася на $(3,9 \pm 0,1)$ доби, загальної слабкості – на $3,7 \pm 0,1$, нездужання – на $3,4 \pm 0,1$, підвищеної стомлюваності – на $3,8 \pm 0,2$, зниження працездатності – на $7,1 \pm 0,2$ та апетиту – на $(5,8 \pm 0,2)$ доби ($P < 0,05-0,01$). Збільшення та чутливість підщелепних лімфатичних вузлів ліквідувалися на $(4,6 \pm 0,3)$ доби раніше, казеозні пробки у лакунах піднебінних мигдаликів зникли в основній групі на $(4,1 \pm 0,1)$ доби раніше ($P < 0,05$). Отже, під впливом комбінації циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів у підлітків, які перехворіли на ГТ, суттєво скорочувався термін досягнення клінічної ремісії захворювання.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Тривалість клінічних симптомів у підлітків, які перенесли ГТ, під впливом лікування (у добах, $M \pm m$)

Показник	Основна група (n=64)	Група зіставлення (n=63)
Субфебрилітет	4,9±0,2	8,8±0,2*
Загальна слабкість	4,6±0,2	8,3±0,3*
Нездужання	5,2±0,3	8,6±0,3*
Підвищена стомлюваність	6,4±0,3	10,2±0,4*
Зниження працездатності	7,2±0,3	14,3±0,5*
Зниження апетиту	7,4±0,4	13,2±0,6*
Збільшення та чутливість підщелепних лімфовузлів	6,2±0,3	10,8±0,5*
Казеозні пробки в лакунах піднебінних мигдаликів	6,1±0,2	10,2±0,5*

Примітка. * – різниця порівнюваних показників суттєва ($P < 0,05-0,01$).

У підлітків основної групи також швидше зникла або зменшувалась дихальна аритмія, нормалізувалась частота серцевих скорочень, зменшувались розміри піднебінних мигдаликів при їх гіпертрофії, ліквідувався субфебрилітет.

Диспансерний нагляд після закінчення курсу лікування дозволив встановити, що в основній групі середню тривалість стійкої ремісії протягом 1 року та більше відзначено у 60 (93,7 %) осіб, тоді як у групі зіставлення – лише у 39 (61,9 %), тобто в 1,5 разу менше ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що при використанні комбінації циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів у комплексі лікування підлітків, які перехворіли на ГТ, прискорюється досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання та суттєво підвищується кількість хворих, в яких тривалість ремісії досягає або перевищує 1 рік.

Було також вивчено вплив комбінації циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів на деякі

імунологічні показники у підлітків, які перехворіли на ГТ. До початку лікування імунологічні порушення в обстежених підлітків як основної групи, так і групи зіставлення були однотипні й характеризувалися Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів (CD4+) та суттєвим зменшенням імунорегуляторного індексу (табл. 2). До початку лікування кількість Т-лімфоцитів в обстежених підлітків була знижена в середньому в 1,5 разу, CD4+ – у середньому в 1,3 разу. При цьому кількість CD8+ в обох групах зберігалася практично в межах норми і становила у підлітків основної групи (21,8±1,1) %, групи зіставлення – (21,9±1,2) %. Виходячи з цього, індекс CD4/CD8 в обох групах був вірогідно знижений – у середньому до 1,62±0,03 (норма 2,00±0,03). Отже, в обох групах обстежених до початку лікування відмічався чітко виражений імунодефіцитний стан, переважно за відносним супресорним варіантом.

Таблиця 2

Імунні показники у підлітків, які перенесли ГТ ($M \pm m$)

Показник	Норма	Група			
		основна (n=64)		зіставлення (n=63)	
		до початку лікування	після лікування	до початку лікування	після лікування
CD3+ % Г/л	69,9±2,2 1,33±0,04	48,2±1,8* 0,92±0,03*	68,4±2,3** 1,29±0,04**	48,4±2,0* 0,92±0,03*	55,6±2,0*,** 1,06±0,03*,**
CD4+ % Г/л	45,5±1,3 0,86±0,02	35,3±1,3* 0,67±0,02*	44,9±1,2** 0,85±0,02**	35,6±0,4* 0,68±0,02*	38,9±1,8* 0,74±0,03*
CD8+ % Г/л	22,6±1,0 0,43±0,02	21,8±1,1 0,41±0,02	22,3±1,1 0,42±0,02	21,9±1,2 0,42±0,02	22,2±1,1 0,42±0,02
CD4/CD8	2,00±0,03	1,62±0,03*	2,00±0,03**	1,62±0,03*	1,75±0,03*,**

Примітки: * – достовірна різниця відносно норми ($P < 0,05-0,001$); ** – між показниками до і після лікування ($P < 0,05-0,001$).

При повторному обстеженні після закінчення курсу лікування в основній групі підлітків, яка в комплексі лікування ГТ отримувала комбінацію

циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів, мала місце практично повна нормалізація імунних показників. Так, загальна кількість Т-лімфоцитів підви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

щилася до $(68,4 \pm 2,3)$ % (зросла відповідно до початкового значення в 1,4 разу), кількість $CD4^+$ клітин – до $(44,9 \pm 1,2)$ % (в 1,3 разу), імунорегуляторний індекс підвищився до показника норми ($P < 0,05$).

У групі зіставлення також відзначена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак істотно слабша, ніж у підлітків основної групи. Після завершення лікування у групі зіставлення загальна кількість Т-лімфоцитів становила $(55,6 \pm 2,0)$ %, тобто залишалася зменшеною в 1,3 разу за норму ($P < 0,05$), кількість $CD4^+$ -клітин залишалася меншою від показника норми в 1,2 разу ($P < 0,05$). Імунорегуляторний індекс у підлітків цієї групи становив $1,75 \pm 0,03$, що було меншим за норму в 1,14 разу ($P < 0,05$). Тобто на момент завершення лікування у підлітків цієї групи відмічалася лише незначна тенденція до покращення імунологічних показників, що свідчило про наявність у них вторинного імунodefіцитного стану.

Отже, використання комбінації циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів у комплексі лікування підлітків, які перехворіли на ГТ, клінічно ефективно та патогенетично обґрунтовано, так як сприяє нормалізації імунних показників та утриманню тривалої клінічної ремісії захворювання.

Висновки

1. У підлітків, які перехворіли на гострий тонзиліт, відмічається наявність вторинного імунodefіцитного стану, який характеризується Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів та суттєвим зменшенням імунорегуляторного індексу.

2. Включення комбінації циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів до комплексу лікування цієї патології сприяє швидшій ліквідації клінічних ознак захворювання, а також досягненню стійкої клінічної ремісії недуги.

3. Під впливом комбінації циклоферону, глутаргіну та ентеросорбентів відмічається відновлення імунного гомеостазу, а саме підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів, нормалізація їх молекулярного складу, підвищення імунорегуляторного індексу до норми.

Література

1. Диагностика и лечение острых ангин и хронического тонзиллита: Методические рекомендации / В.М. Фролов, В.Р. Деменков, Н.А. Пересадин. – Луганск, 1993. – 23 с.

2. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангин у жителей промышленного региона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Луганск, 1993. – 23 с.

3. Лікування ангін та хронічного тонзиліту: Метод. реком. / Фролов В.М., Деменков В.Р. – Київ–Луганськ, 1997. – 23 с.

4. Фролов В.М., Волянский Ю.Л., Заболотный К.Г. Патогенез и терапия тяжелых форм ангин. – 2-е изд. – Харьков: Основа, 1998. – 188 с.

5. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Метод. реком. / А.А. Руденко, А.Д. Вовк, И.А. Боброва и др. – Киев, 2000. – 24 с.

6. Шаповалова І.А. Вплив циклоферону та глутаргіну на інтерфероновий статус підлітків, які перехворіли на гострий тонзиліт вірусно-бактеріальної етіології // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ–Луганськ–Харків, 2004. – Вип. 4. – С. 145-155.

7. Фролов В.М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективы лечебного применения // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 8 (136). – С. 5-6.

8. Фролов В.М. Глутаргин как препарат выбора для коррекции синдрома «метаболической интоксикации» при патологии различного генеза // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ–Луганськ–Харків, 2003. – Вип. 4. – С. 473-486.

9. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лабор. дело. – 1989. – № 6. – С. 71-72.

INFLUENCE OF CYCLOFERON, GLUTARGINE AND ENTEROSORBENT COMBINATION ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AT TEENAGERS WHO HAD ACUTE TONSILLITIS

I.O. Shapovalova

SUMMARY. The influence of cycloferon, glutargine and enterosorption combination on clinical and immunological parameters at the teenagers who had acute tonsillitis has been investigated. It has been established that the inclusion of cycloferon, glutargine and enterosorption combination into the complex treatment of this pathology promotes faster elimination of clinical signs of disease and restoration of immunological homeostasis.

М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.П. Борак

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ 5-НІТРОФУРАНАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проведено порівняльне вивчення клінічної та санувальної ефективності й впливу на мікробіоценоз кишечника етіотропної терапії 5-нітрофуранами (ентерофурилом і фуразолідонем) у хворих на шигельоз і гострі кишкові інфекції (ГКІ), спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ), середнього ступеня тяжкості. Встановлено, що включення до комплексної терапії ГКІ антибактерійного препарату ентерофурил, на відміну від фуразолідону, сприяє швидшому усуненню симптомів інтоксикації, явищ метеоризму, діарейного синдрому і скороченню тривалості гострого періоду захворювання. 5-денний курс лікування шигельозу Зонне і Флекснера та ГКІ, спричинених УПМ, ентерофурилом виявився ефективним відповідно у 80,0, 70,0 та 83,3 %, а фуразолідонем – лише в 54,5, 53,8 та 66,7 % випадків. На відміну від фуразолідону, ентерофурил володіє вищою санувальною ефективністю щодо шигел та УПМ (протею, клебсієл, ентеро- і цитробактерів) і майже позбавлений негативного впливу на кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника.

Питання раціональної етіотропної терапії ГКІ залишається однією з актуальних проблем. Використання з цією метою антибіотиків нерідко не досягає потрібного результату і часто призводить до небажаних наслідків. Нині розроблені конкретні рекомендації до призначення антибіотиків при лікуванні інфекційних захворювань, у тому числі й при кишкових інфекціях. Це зумовлено не тільки зростанням частки захворювань, спричинених антибіотикорезистентними штамми збудників ГКІ [1], але й почастішанням ускладнень від використання антибактерійних препаратів, таких як порушення мікробіоценозу кишечника, пригнічення локальної ланки імунітету, алергічні реакції, тяжкі токсичні ураження нирок, печінки та ін. [1-3].

Враховуючи зазначені недоліки терапії хворих на ГКІ антибіотиками, розробка нових підходів до етіотропної терапії таких осіб є вельми актуальною. У зв'язку з цим, використання препаратів

групи 5-нітрофурану зарекомендувало себе найефективнішим і безпечним підходом [4, 5].

Антимікробна активність препаратів групи 5-нітрофурану проявляється як відносно грампозитивних, так і щодо грамнегативних бактерій. Механізм їх антимікробної дії заснований на блокуванні клітинного дихання. Будучи акцепторами водню, вони конкурують з флавіновими ферментами, порушують синтез нуклеїнових кислот, блокуючи структурний ген ДНК, пригнічують метаболізм пірувату, активність дегідрогеназ, альдолаз і транскетолаз, що приводить до дисбалансу енергетичного обміну мікробної клітини, блокування її росту і розмноження, тобто вони володіють бактеріостатичною дією [6]. Крім цього, похідні 5-нітрофурану не тільки не пригнічують імунітет, але й навіть стимулюють його за рахунок підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів, посилення комплементзв'язувальної здатності сироватки крові тощо [5]. Одним з представників похідних 5-нітрофурану є препарат ентерофурил, що містить діючу речовину ніфуроксазид. Ентерофурил позбавлений негативного впливу на сапрофітну флору, не порушує спектрального балансу нормальної кишкової флори, практично не всмоктується з кишечника, володіє широким спектром дії щодо збудників ГКІ (шигел, сальмонел, УПМ). Проте, при досягненні ефективних концентрацій фуразолідону (40-80 мкг/мл) в кишечнику пригнічуються переважно найбільш чутливі грамнегативні бактерії роду *Escherichia* і ряд умовно-патогенних мікробів родин *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, створюються селективні умови для розмноження стійких до фуразолідону варіантів УПМ роду *Pseudomonas*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*, *Retgerella*, *Morganella* та грибів роду *Candida*. Відомо також, що фуразолідон може пригнічувати моноаміноксидазу клітин, а також сенсibiliзувати організм до дії алкоголю [7].

Основною метою дослідження було порівняльне вивчення клінічної, санувальної ефективності

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

та дії на мікробіоценоз кишечника 5-нітрофуранів: фуразолідону та ентерофурилу (АТ «Босналієк», Сараєво. Реєстр. № 014624/02–2002) у комплексній терапії середньотяжких форм шигельозу та ГКІ, спричинених УПМ.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебував 21 хворий на гострий шигельоз Зонне (29,6 %), 23 – Флекснера (32,4 %) та 27 пацієнтів із ГКІ, спричиненими УПМ (протеем, клебсієлою, ентеро- і цитробактером) – 38,0 %. Усі захворювання мали ентероколітну (67,6 %) та колітну (32,4 %) клінічну форму. Ступінь тяжкості був оцінений як середній. Вік хворих коливався від 21 до 56 років. Майже половина пацієнтів (47,9 %) була ушпиталена до кінця другої доби від початку захворювання. У всіх недуга починалася гостро з підвищення температури тіла до 37,3–38,0 °C (38,0 %) або до 38,1–39,0 °C (46,5 %) і вище. Більшість хворих (90,1 %) турбували біль у лівій здухвинній ділянці або нечіткої локалізації, явища метеоризму (71,8 %) та усіх – часті рідкі випорожнення, нерідко з патологічними домішками (слизом, кров'ю).

При ушпиталенні усім хворим призначали базисну терапію, яка включала дієту, оральну регідратацію, ферменти (пакреатин або мезим-форте) і симптоматичні засоби (жарознижувальні, спазмолітики). Залежно від етіотропного середника всі пацієнти були розділені на дві групи: 1-а (основна) – 32 особи, які отримували ентерофурил *per os* 5-денним курсом по 200 мг 4 рази на добу; 2-а (група порівняння) – 39 хворих, яким був призначений фуразолідон по 0,4 г/добу також 5-денним курсом. Ентеросорбенти, пробіотики або інші засоби етіотропної дії цим хворим не призначали. Групи пацієнтів підбирали за випадковим принципом, вони були зіставні за віком, етіологією і клінічною формою захворювання.

Усім хворим здійснювали бактеріологічне дослідження випорожнень на дисбактеріоз кишечника до і після закінчення курсу етіотропної терапії (на 1-у і 7-9-у добу). Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб. Отримані результати наближалися до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [3, 8].

Діагноз ГКІ, спричинених УПМ, був підтверджений кількісним бактеріологічним методом (квота УПМ у випорожненнях у період розпалу недуги перевищувала 10^5 КУО/г).

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні клінічної ефективності етіотропної терапії шигельозу та інших ГКІ було встановлено, що у групі, яка отримувала ентерофурил, симптоми інтоксикації зникали швидше, ніж при лікуванні фуразолідоном. Регрес усіх клінічних

симптомів у хворих на шигельоз Зонне, Флекснера та інші ГКІ був приблизно однаковим. Так, вже на 2-у добу лікування у більшості пацієнтів (78,1 %) покращувався апетит, в 34,4 % нормалізувалася температура тіла, а на 3-ю добу в 71,9 % випадків повністю зникли симптоми інтоксикації, тоді як у групі хворих, які отримували фуразолідон, – лише в 56,4, 17,9 і 56,4 % випадків відповідно ($P<0,05-0,01$).

Динаміка больового синдрому в обох групах хворих була приблизно однаковою, проте функціональні порушення з боку травного каналу (метеоризм, діарея та ін.) при лікуванні ентерофурилом зникали швидше. Так, якщо у групі хворих, які отримували ентерофурил, на 2-у добу лікування явища метеоризму зникли у 84,4 %, а на 3-ю добу – у всіх осіб, то в групі порівняння – лише в 56,4 і 71,8 % пацієнтів ($P<0,05$). В основній групі також швидше нормалізувались частота і консистенція випорожнень, ніж при лікуванні фуразолідоном. Вже на 3-ю добу терапії ентерофурилом у 65,6 % хворих, а на 5-у добу – практично у всіх пацієнтів випорожнення були сформованими, тоді як у групі порівняння в ці терміни частота дефекації і консистенція калу нормалізувались лише у 23,1 і 66,7 % хворих відповідно ($P<0,05-0,01$).

При статистичній обробці тривалості основних симптомів кишкових інфекцій у групах хворих (табл. 1) встановлено, що при етіотропній терапії шигельозу Зонне ентерофурилом, порівняно з лікуванням фуразолідоном, достовірно скорочується середня тривалість симптомів інтоксикації – $(3,1\pm0,1)$ проти $(4,3\pm0,1)$ доби, швидше зникають явища метеоризму – $(3,3\pm0,2)$ проти $(4,0\pm0,1)$ доби і діарейний синдром – $(4,8\pm0,2)$ і $(7,2\pm0,2)$ доби. Відмінності за тривалістю больового синдрому виявилися недостовірними. Подібну картину спостерігали і у групах хворих на шигельоз Флекснера та інші ГКІ з тією різницею, що різні схеми лікування суттєво не впливали на тривалість гіпертермічного синдрому.

Отже, для отримання клінічного ефекту при середньому ступеню тяжкості шигельозу та ГКІ, спричинених УПМ, достатньо 5-денного курсу етіотропної терапії ентерофурилом. При оцінці клінічної ефективності лікування встановлено, що 5-денний курс етіотропної терапії шигельозу Зонне ентерофурилом є ефективним у 80,0 %, Флекснера – у 70,0 %, інших ГКІ – у 83,3 %, тоді як при лікуванні фуразолідоном – тільки у 54,5, 53,8, та 66,7 % випадків відповідно ($P<0,05$). У 18,2–23,1 % реконвалесцентів, які

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

отримували фуразолідон, повного клінічного одужання не наставало (зберігалися явища метеоризму, нестійкими були випорожнення та

утримувалися патологічні домішки в калі), що, мабуть, було зумовлено значними змінами у мікрофлорі кишечника.

Таблиця 1

Тривалість клінічних симптомів при різних схемах лікування, доби ($M \pm m$)

Симптом	Основна група			Група порівняння		
	Шигельоз Зонне (n=10)	Шигельоз Флекснера (n=10)	ГКІ (n=12)	Шигельоз Зонне (n=11)	Шигельоз Флекснера (n=13)	ГКІ (n=15)
Інтоксикаційний	3,1 $\pm$ 0,1*	3,4 $\pm$ 0,2*	2,9 $\pm$ 0,1*	4,3 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,1
Відсутність апетиту	2,2 $\pm$ 0,1*	1,9 $\pm$ 0,1*	1,8 $\pm$ 0,1*	2,8 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1
Біль у животі	3,6 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,1
Метеоризм	3,3 $\pm$ 0,2*	2,8 $\pm$ 0,1*	2,6 $\pm$ 0,1*	4,0 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,1
Підвищення температури тіла	3,4 $\pm$ 0,1*	3,6 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1
Діарея	4,8 $\pm$ 0,2*	5,0 $\pm$ 0,2*	3,5 $\pm$ 0,2*	7,2 $\pm$ 0,2	7,8 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 0,2

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з групою порівняння ($P < 0,05$).

При вивченні кількісного вмісту log (КУО/г) індигенної мікрофлори кишечника встановлено, що в обох групах хворих вже у початковому періоді захворювання порушувався кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори (табл. 2).

У групі, яка отримувала фуразолідон, мало місце подальше достовірне ($P < 0,05$) зниження log біфідо- і лактобактерій, а на 7-9-у добу кількісний вміст біфідо-, лактобактерій, ентерококів та ешерихій так і не досяг значень здорових людей ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Середнє значення log (КУО/г) мікрофлори кишечника при різних способах лікування ($M \pm m$)

Група мікро-організмів	Здорові особи (n=40)	Основна група						Група порівняння					
		до лікування			7-9-а доба			до лікування			7-9-а доба		
		Шигельоз Зонне (n=10)	Шигельоз Флекснера (n=10)	ГКІ (n=12)	Шигельоз Зонне (n=10)	Шигельоз Флекснера (n=10)	ГКІ (n=12)	Шигельоз Зонне (n=11)	Шигельоз Флекснера (n=13)	ГКІ (n=15)	Шигельоз Зонне (n=11)	Шигельоз Флекснера (n=13)	ГКІ (n=15)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,49 $\pm$ 0,34	4,26 $\pm$ 0,30*	5,28 $\pm$ 0,44*	5,67 $\pm$ 0,55*	6,26 $\pm$ 0,46* ¹	5,89 $\pm$ 0,50* ¹	8,14 $\pm$ 0,391	4,70 $\pm$ 0,30*	4,44 $\pm$ 0,29*	5,25 $\pm$ 0,39*	3,40 $\pm$ 0,40* ¹	5,11 $\pm$ 0,62*	6,61 $\pm$ 0,53*
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,56 $\pm$ 0,21	5,33 $\pm$ 0,38*	4,59 $\pm$ 0,43*	5,74 $\pm$ 0,21*	6,90 $\pm$ 0,35	6,11 $\pm$ 0,46	6,52 $\pm$ 0,44	5,22 $\pm$ 0,40*	4,92 $\pm$ 0,63*	5,20 $\pm$ 0,61*	4,12 $\pm$ 0,36* ¹	5,03 $\pm$ 0,40*	6,96 $\pm$ 0,48
<i>Enterococcus spp.</i> негемолітичні	7,12 $\pm$ 0,24	5,33 $\pm$ 0,48*	5,12 $\pm$ 0,34*	4,81 $\pm$ 0,52*	7,40 $\pm$ 0,301	6,85 $\pm$ 0,531	6,99 $\pm$ 0,391	5,20 $\pm$ 0,40*	4,76 $\pm$ 0,52*	5,26 $\pm$ 0,66*	5,20 $\pm$ 0,30*	5,85 $\pm$ 0,47*	6,14 $\pm$ 0,43
<i>E. coli</i> з нормальною ферментативною активністю	8,40 $\pm$ 0,20	7,20 $\pm$ 0,38*	6,65 $\pm$ 0,45*	6,93 $\pm$ 0,62*	7,85 $\pm$ 0,34	7,11 $\pm$ 0,44	7,21 $\pm$ 0,62	8,10 $\pm$ 0,38	7,88 $\pm$ 0,64	7,33 $\pm$ 0,58	6,50 $\pm$ 0,40*	6,27 $\pm$ 0,39*	6,71 $\pm$ 0,33*

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб ($P < 0,05-0,01$); ¹ – з показниками до лікування ($P < 0,05$).

При етіотропній терапії ГКІ ентерофурилом, на відміну від фуразолідону, дисбіотичні зміни в нормофлорі кишечника не тільки не прогресували, але й мала місце чітка тенденція до нормалізації показника log біфідобактерій, ентерококів ($P < 0,05$) і, меншою мірою, – лактобактерій. Проте у реконвалесцентів групи порівняння нормалізації

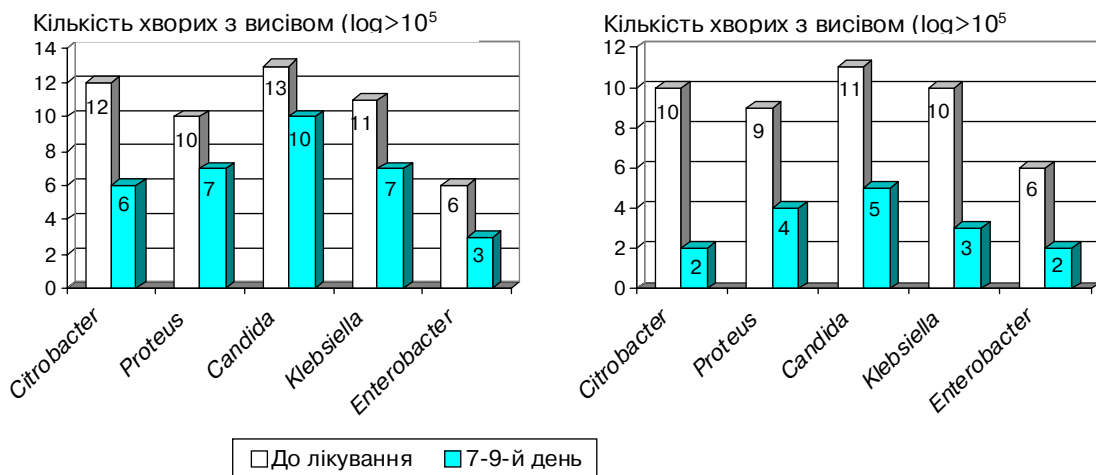
концентрації зазначених представників індигенної флори так і не наставало. Тобто, після закінчення 5-денного курсу етіотропної терапії фуразолідон, практично всі хворі потребують корекції концентрації біфідо-, лактобактерій, ентерококів та *E. coli*. При лікуванні ентерофурилом у період ранньої реконвалесценції в половині випадків

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

необхідно також проводити корекцію, але тільки вмісту біфідобактерій (табл. 2).

При оцінці ефективності лікування встановлено, що ентерофурил володіє вищими санувальними властивостями як відносно патогенних (шигел Зонне), так і умовно-патогенних бактерій –

збудників ГКІ (клебсієл, протеїв, ентеро- і цитробактерів). Так, на відміну від основної групи, після закінчення 5-денного курсу лікування фуразолідом хворих на шигельоз Зонне і Флекснера не було досягнуто повної санації від представників УПМ (мал. 1).



Мал. 1. Санувальна ефективність фуразолідону (зліва) та ентерофурилу (справа) стосовно УПМ.

Ентерофурил має добрі смакові якості; попри зазначені в інструкції з використання цього препарату можливі алергічні реакції, цих побічних проявів в обстежуваних пацієнтів не було.

Висновки

1. Етіотропна терапія шигельозу Зонне і Флекснера середнього ступеня тяжкості та інших ГКІ, спричинених УПМ, ентерофурилом, на відміну від лікування фуразолідом, сприяє швидшому зникненню симптомів інтоксикації, явищ метеоризму і діарейного синдрому; достовірному скороченню тривалості гострого періоду захворювання.

2. 5-денний курс етіотропної терапії шигельозу Зонне і Флекснера та ГКІ, спричинених УПМ, ентерофурилом виявився ефективним відповідно у 80,0, 70,0 та 83,3 %, а фуразолідом – лише в 54,5, 53,8 та 66,7 % випадків.

3. Ентерофурил, на відміну від фуразолідону, має ефективніший санувальний ефект відносно шигел та УПМ (протею, клебсієл, ентеро- і цитробактерів) і майже позбавлений негативного впливу на мікробіоценоз кишечника.

Література

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

2. Копча В.С. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д. мед. н. – Київ, 2006. – 43 с.

3. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микроразбиологических нарушений. – М.: Медицина, 2002. – 148 с.

4. Архипкина С.А. Сравнительная оценка лечебного эффекта фуразолидона и эрцефурила при шигеллезе: Автореф. дисс. ... к. мед. н. – Курск, 2001. – 32 с.

5. Грацианская А.Н. Нифуроксазид в лечении кишечных инфекций // Фарматека. – 2004. – № 13 (90). – С. 53-69.

6. Ребенок Ж.О., Андрейчин М.А., Копча В.С. Принципы рациональной антибиотикотерапии: Метод. реком. – Київ, 2003. – 44 с.

7. Машилов В.П., Чекалина К.И. Лечение больных с кишечными инфекциями в поликлинике // Терапевт. архив. – 1996. – Т. 68, № 11. – С. 30-32.

8. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – М.: Медицина, 2001. – 209 с.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF ETIOTROPIC THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS WITH 5-NITROFURAN

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha, V.P. Borak

SUMMARY. The comparative study of clinical and sanitation efficiency and influence of etiologic therapy

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

with 5-nitrofurans (enterofuryl and furazolidon) on intestinal microbiocenosis at patients with shigellosis and acute intestinal infections (All) of mild severity degree, caused by conditionally-pathogenic microorganisms (CPM) has been carried out. It has been fixed that the inclusion into complex therapy of All promotes syndrome of antibacterial preparation enterofuryl, unlike furazolidon faster removal of intoxication symptoms, phenomena of flatulence, diarrhea and shortening of duration of disease acute

period. 5-daily course of medical treatment of shigellosis Sonnei and Flexneri and other All, caused by CPM with enterofuryl was effective accordingly in 80,0, 70,0 and 83,3 %, and with furazolidon – only in 54,5, 53,8 and 66,7 % cases. Unlike furazolidon, enterofuryl has higher sanation efficiency in relation to shigellas and CPM (proteus, klebsiellaes, entero- and citrobacters) and is almost deprived negative influence on quantitative and quality ative composition of intestinal microflora.

© Курченко А.І., 2006

УДК 616.211+617.711:056.3-056.7:57.083

А.І. Курченко

РОЛЬ СТАФІЛОКОКОВИХ СУПЕРАНТИГЕНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Стафілококові бактерійні токсини володіють здатністю суперантигенів активувати клітинний антиген-розпізнавальний рецептор Т-лімфоцитів у хворих на atopічний дерматит. Виявлено, що стафілококовий токсин синдрому токсичного шоку-1 (TSST-1) володіє вираженою здатністю активувати Т-лімфоцити хворих на atopічний дерматит порівняно з ентеротоксином В (SEB).

Атопічний дерматит (АД) – це системне запальне захворювання шкіри, ведучою ланкою патогенезу якого є імунне порушення. Однією з основних причин розвитку запальної реакції при АД є відкрита нещодавно активація Т-лімфоцитів, які інфільтрують шкіру [1]. Основною причиною такої активації Т-лімфоцитів багато дослідників вважають присутність на поверхні ураженої шкіри хворих великої кількості різноманітних бактерій, 90 % з яких складає золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*) [2, 3].

Порівняно недавно була відкрита ціла серія імунологічно активних бактерійних білків, які володіють специфічними функціями та поєднаних під загальною назвою – суперантигени [4]. До цих білків були віднесені стафілококовий ентеротоксин В (SEB) та токсин-1 синдрому токсичного шоку

(TSST-1), стафілококовий ексфоліативний токсин (ExT) та ін. Суперантигени володіють унікальною здатністю стимулювати Т-лімфоцити через сегмент варіабельного ланцюга Т-клітинного антиген-розпізнавального рецептора (TCR). При цьому суперантигени здатні зв'язуватись з молекулами II класу головного комплексу гістосумісності HLA, імітуючи HLA-обмежене представлення антигенів через Т-клітинний антиген-розпізнавальний рецептор за відсутності самого антигенного пептиду в молекулі HLA [5]. Була висловлена думка, що активація Т-лімфоцитів у хворих на atopічний дерматит під дією бактерійних суперантигенів може відбуватися без попередньої переробки антигенів антиген-представляючими клітинами та презентації пептидів молекулами HLA [6].

Виходячи зі сказаного, метою дослідження стало вивчення *in vitro* проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові хворих на atopічний дерматит у відповідь на дію відомих стафілококових токсинів.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 30 хворих на АД у стадії загострення захворювання. Діагноз АД ставили на підставі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники індексу активації клітин хворих на АД у відповідь на бактерійні токсини

Бактерійні токсини	Концентрації токсинів	Атопічний дерматит	Здорові донори
TSST-1	1000 ng/ml	28,9	9,6
	100 ng/ml	24,9	8,5
	10 ng/ml	23,7	7,9
	1 ng/ml	21,3	7,8
SEB	1000 ng/ml	1,8	16,6
	100 ng/ml	1,5	13,9
	10 ng/ml	1,0	11,5
	1 ng/ml	1,0	8,9

При співкультивуванні клітин хворих на АД з токсином-1 токсичного шоку в робочій концентрації від 1 до 100 ng/ml активна проліферація клітин спостерігалась у всіх пацієнтів з АД. При збільшенні концентрації токсину до 1 000 pg/ml активність клітин хворих з АД значно наростала порівняно з проліферативною активністю клітин, виділених у здорових донорів.

Зовсім протилежні результати були отримані при співкультивуванні клітин хворих на АД з різними робочими концентраціями стафілококового ентеротоксину В (SEB) - воно не збільшувало їх проліферативну активність порівняно з такою у клітин, виділених від здорових осіб (табл. 2).

Незважаючи на те, що мононуклеарні клітини периферичної крові хворих з АД легко доступні для вивчення *in vitro*, дослідження цих клітин в культурі виявилось технічно складним. Це було пов'язано з тим, що останні перебувають у різному стані та не здатні розмножуватись *in vitro* при звичайних методах культивування.

Для інтерпретації цієї нездатності були запропоновані два варіанти. Перший варіант припускає, що клітини, отримані від хворих з АД, можуть володіти високими вимогами до свого росту та розмноження *in vitro*. Другий варіант припускає, що у стані *in vitro* здатністю селективно розмножуватись володіють лише ті клітини, які знаходяться в активованому стані та експресують на своїй поверхні HLA-DR та CD25 (рецептор до інтерлейкіну 2). Таким чином, для того, щоб отримати культуру клітин периферичної крові хворих на АД з довгим терміном життя, необхідні ефективні стимулюючі компоненти, такі як рекомбінантні IL-2 та IL-4.

Однак, незважаючи на ці труднощі, нам вдалось створити умови для отримання достатньої кількості клітин у культурі, які можна було використовувати для подальшого дослідження їх проліферативної активності. Попередні роботи пока-

загальноновизнаних критеріїв, запропонованих Hanifin & Rajka. Хворі на АД мали атопічний анамнез захворювання та високі рівні загального та алерген-специфічного IgE в крові. Контрольну групу склали здорові донори (30 осіб).

Після отримання інформованої згоди кров хворих на АД та здорових донорів була взята для подальшого імунного дослідження.

Мононуклеари периферичної крові були виділені за стандартними методиками за допомогою центрифугування в градієнті щільності фіколл-ізопака. Клітини збирали та переносили для подальшої інкубації в 96-лункові планшети, які були заповнені культуральним середовищем RPMI-1640 з додаванням 10 % термоінактивованої фетальної бичачої сироватки, 100 од/мл пеніциліну, 100 мг/мл стрептомицину, 25 мкг *Нерес* та $2,5 \times 10^{-5}$ М 2-меркаптоетанолу. Культуральний період загалом тривав 3 доби в атмосфері, яка містила 5 % CO₂, та температурі інкубації 37 °C.

Як мітогени були використані конканавалін А (ConA) та фітогемаглютинін (ФГА), а також різні концентрації бактерійних токсинів - TSST-1 і SEB, виробництва фірми «Sigma» США.

Для вивчення проліферативної активності клітин крові хворих на АД використовувався ³H-тимідин (³H-TdR), який додавали в кількості 1 μCi/на лунку за 14-16 год до дослідження. Клітини збирали на скловолокнистих фільтрах, а їх радіопоглинальну здатність вимірювали PHD-сцинтилярним рахівником. Результати дослідження виражали як середнє значення індексу стимуляції, який є співвідношенням між показниками активації клітин в дослідній групі та у групі без додавання мітогенів.

Результати дослідження та їх обговорення

Мононуклеари периферичної крові, отримані від пацієнтів з АД, культивували зі звичайними мітогенними лектинами та стафілококовими токсинами в різних концентраціях.

Клітини крові хворих на АД давали відносно низьку мітогенну відповідь при співкультивуванні зі звичайними мітогенами порівняно з клітинами, отриманими від здорових донорів (табл. 1).

Таблиця 1

Показники індексу активації клітин хворих на АД у відповідь на мітогени

Мітогени	Атопічний дерматит	Здорові донори
ФГА	3,8	27,2
Con A	3,1	18,2

Можливість суперантигенної стимуляції клітин периферичної крові хворих на АД була підтверджена нами при вивченні дії стафілококових токсинів (табл. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зали, що основна частина клітин (до 80 %), виділена у хворих на АД, була представлена CD3⁺ Т-лімфоцитами. При цьому 75 % цих клітин експресували на своїй поверхні маркер CD4 [1].

Як виявилось, ці клітини володіють здатністю активно проліферувати у відповідь на дію різноманітних бактерійних токсинів *in vitro* [7]. Здатність клітин АД до проліферації у відповідь на дію стафілококових токсинів, таких як TSST-1, може означати, що мікробні суперантигени можуть відігравати важливу роль у патогенезі цього хронічного алергічного захворювання. Уражена шкіра atopічних пацієнтів є унікальним органом, який постійно піддається впливу різних патогенних факторів довкілля, у тому числі й бактерійних. Хронічна колонізація ураженої шкіри хворих на АД штамми бактерій *S. aureus* відмічена багатьма авторами, може призводити до періодичної активізації шкірного запального процесу. Це підтверджується зменшенням інтенсивності захворювання при застосуванні хворими місцевих і системних антибактерійних препаратів [8].

Як виявилось, бактерійні токсини, які володіють властивостями суперантигенів, можуть викликати *in vivo* активізацію Т-лімфоцитів периферичної крові, які мають виражене споріднення до епідермісу [9]. Наші дослідження підтвердили наявність у хворих на АД такої, володіючої тропізмом до шкіри, генерації Т-лімфоцитів, які здатні експресувати хомінг рецептор під назвою шкірний лімфоцитарний антиген (CLA) [10]. Незважаючи на відносно слабку загальну проліферативну активність окремих мононуклеарів периферичної крові, хронічна бактерійна колонізація шкіри хворих на АД може сприяти енергійній експансії клітин у вогнище запалення. Раніше повідомлялось, що дія бактерійних токсинів може призводити до посилення продукції IL-1 кератиноцитами епідермісу в умовах АД [11]. Було виявлено, що у відповідь на дію бактерійних токсинів в умовах шкірного запалення при АД здатність презентувати антиген набувають не тільки клітини Лангерганса, але й кератиноцити [4].

Ці спостереження дозволяють припускати, що епідерміс хворих на АД може бути середовищем для активізації та проліферації Т-лімфоцитів на тлі хронічного місцевого впливу суперантигенних бактерійних токсинів.

Висновки

1. Стафілококовий токсин-1 токсичного шоку (TSST-1) значно підвищував індекс активації

лімфоцитів, що були виділені з крові хворих на atopічний дерматит, порівняно з індексом активації у здорових донорів.

2. Ентеротоксин В (SEB) стафілококу не впливав на індекс активації лімфоцитів хворих на atopічний дерматит *in vitro*.

Література

1. Skov L., Olsen J.V., Giorno R. et al. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces upregulation of T cells via a superantigen-mediated mechanism // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - V. 105. - P. 820-826.
2. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. - 1974. - V. 90. - P. 525-530.
3. Hanifin J.M., Rogge J.L. Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis // Arch. Dermatol. - 1977. - V. 113. - P. 1383-1386.
4. Michie C.A., Davis T. Atopic dermatitis and staphylococcal superantigens [letter] // Lancet. - 1996. - V. 347. - P. 324.
5. Bunikowski R., Mielke M.E.A., Skarabis H. et al. Evidence for a disease promoting effect of *S. aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - V. 105. - P. 814-819.
6. Strickland I., Hauk P.J., Trumble A.E. et al. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. - 1999. - V. 112. - P. 249-253.
7. Cho S.-H., Strickland P.T., Tomkinson A. et al. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to sites of allergic skin inflammation using a murine model [abstract] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - V. 105. - S166. - Abstract 504.
8. Lever R., Hadley K., Downey D., Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy // Br. J. Dermatol. - 1988. - V. 119. - P. 189-198.
9. Leung D.Y.M., Gatley M., Trumble A. et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production // J. Exp. Med. - 1995. - V. 181. - P. 747-753.
10. Курченко А.И., Дранник Г.Н., Курченко И.Ф. Особенности проявления экспрессии CLA-антигена Т-лимфоцитами периферической крови больных хронической формой atopического дерматита // Иммунология та алергологія. - 2005. - № 4. - С. 87-90.
11. Herz U., Schnoy N., Borelli S. et al. A human-SCID mouse model for allergic immune response bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production // J. Invest. Dermatol. - 1998. - V. 110. - P. 224-231.

**SUPERANTIGENIC STAPHYLOCOCCAL
TOXINS IN PATHOGENESIS OF ATOPIC
DERMATITIS**

A.I. Kurchenko

SUMMARY. Stimulation of T-cells by superantigenic bacterial toxins is selective for cells bearing

particular B chain variable (VB) gene segments of T-cell receptor (TCR). Staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) stimulates T-cells activity, and proliferative response of atopic dermatitis cells. Staphylococcal enterotoxin B (SEB) does not activate T-cells of patients with atopic dermatitis.

© Андрейчин С.М., Лихацька Т.В., 2006
УДК 616.33/342-002+616.36-002-036.12-06:616.71-007.234-008.8

С.М. Андрейчин, Т.В. Лихацька

**МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ
КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНИЙ ГОМЕОСТАЗ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЬНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ В ПОЄДНАННІ
З ХРОНІЧНИМИ ГЕПАТИТАМИ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На підставі клінічного та лабораторно-інструментального моніторингу (включаючи денситометрію поперекового відділу хребта та проксимального відділу правої стегнової кістки) вивчено частоту формування остеопатій. Встановлено, що у хворих на хронічне запальне захворювання гастроудоденальної зони на тлі хронічних гепатитів відмічався значніший ступінь остеодefіциту порівняно з хворими лише на хронічні гастродуоденіти.

За висновком експертів ВООЗ, остеопороз (ОП) за поширеністю посідає третє місце після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету [1, 2]. ОП - це системне захворювання скелету, що характеризується зниженням кісткової маси і порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, які призводять до значного збільшення її крихкості і, як наслідок цього, збільшення ризику переломів [1]. Медична та соціальна значимість проблеми зумовлена ще тим, що перелом шийки стегна у 20,0 % людей похилого віку стає причиною смерті, а 50,0 % людей у подальшому залишаються інвалідами та потребують реабілітаційних заходів [3-5]. Так, в 1990 р. число переломів шийки стегнової кістки жителів Землі, згідно оцінки спеціалістів в області математичного моделювання, складало 1,7 млн

випадків; на початку цього століття – 2,5 млн, а до 2050 р. ця цифра може досягнути 6 млн. Крім цього, населення Землі поступово старіє [2, 6]. Вік є найбільш важливою детермінантою маси кістки, при цьому зниження маси трабекулярної кістки починається значно раніше, ніж кортикальної. З віком погіршується «якість старіння» та «якість функції», знижується здатність організму адекватно реагувати на ендогенні та екзогенні впливи. Можна стверджувати не тільки про загальні тенденції старіння населення як причину підвищення рівня захворюваності, а й про «помолодшання» самого остеопорозу в силу погіршення екологічної ситуації і генетичних порушень. У структурі змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) важливе місце посідає вторинний остеопороз.

Метою роботи було вивчення стану МЩКТ та кальцій-фосфорного гомеостазу у хворих на хронічне запальне захворювання гастроудоденальної зони (ХЗЗГДЗ) на тлі ХГ.

Матеріали і методи

Для постановки діагнозу, крім клінічного методу, використали широкий спектр лабораторно-інструментальних ме-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тодів обстеження, а саме: біохімічний аналіз крові (білірубін, холестерин, амілаза, тимолова проба, АлАТ, АсАТ, g-глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза (ЛФ), кальцій (Са), фосфор (Р)), імуноферментний аналіз (ІФА) маркерів вірусних гепатитів В і С та антитіл до *Helicobacter pylori*, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для верифікації присутності РНК вірусу гепатиту С та ДНК - гепатиту В; копрограму; езофагогастродуоденоскопію, УЗД органів черевної порожнини, рН-метрію шлунка. З метою оцінки стану МЩКТ кожному хворому проводили «золотий стандарт» оцінки мінералізації кістки – денситометричне обстеження поперекового відділу хребта та проксимального відділу правої стегнової кістки за допомогою рентгенівського двохфотонного абсорціометра фірми «Lunar-DPX» (USA). В основі принципу аналізу змін МЩКТ лежить порівняння даних, отриманих при дослідженні конкретного хворого, із базою даних, отриманих при популяційних дослідженнях, статистично достатніх за об'ємом груп здорових людей різної раси, статі, віку, маси тіла та зросту.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, критеріями оцінки щільності маси кісткової тканини вважали наступні межі коливальності показника Т: норма від -1,0 до +1,0; остеопенія - від -1,0 до -2,5; остеопороз діагностували за умови відхилення Т менше ніж -2,5 SD; остеосклероз - більше ніж +2,5 SD. Зниження кісткової маси на 1 SD відповідає втраті 10 % мінерального вмісту КТ. Встановлено, що при цьому ризик переломів зростає в 2,6 разу, при зниженні на 2 SD - у 6,8 разу.

Результати досліджень та їх обговорення

Нами обстежено 34 хворих на ХЗЗГДЗ (ХГД, хронічний панкреатит, дуодено-гастральний рефлюкс) на тлі хронічних гепатитів, віком від 22 до 73 років. Чоловіків було 19 (55,9 %), жінок - 15 (44,1 %). Групу порівняння склали 26 хворих на ХГД.

У 10 хворих мав місце хронічний гепатит В (ХГВ); у 10 - хронічний гепатит С (ХГС); у 10 - хронічний неспецифічний реактивний гепатит (ХНРГ), який виник на тлі ХЗЗГДЗ, та у 4 - хронічний гепатит В і С (ХГВС).

За показником МЩКТ у поперековому відділі хребта всіх хворих було поділено на 3 групи, згідно з критеріями ВООЗ. У першу групу ввійшло 6 (17,6 %) хворих з нормальним станом МЩКТ; у другу - 16 (47,1 %) з остеопенією різних ступенів; у третю - 12 (35,3 %) з остеопорозом. У кожній групі проводили оцінку основних показників стану кісткової тканини (табл. 1).

Як випливає з даних таблиці 1, найглибші зміни МЩКТ виявлено в групі хворих з остеопорозом, які вірогідно нижчі, ніж у групах з остеопенією та нормальною КТ. Дефіцит кісткової маси

склав у пацієнтів з остеопорозом близько 27,7 %, у групі з остеопенією – 9,7 %.

Таблиця 1

Структурно-функціональний стан кісткової тканини в поперековому відділі хребта у хворих на ХЗЗГДЗ на тлі ХГ залежно від ступеня остеопенії

Показник	Нормальна кісткова тканина (n=6)	Остеопенія (n=16)	Остеопороз (n=12)
МЩКТ, г/см ²	1,200±0,030	1,069±0,021*	0,863±0,018*
T, %	101,000±2,460	90,312±1,778*	72,250±1,537*
T SD	0,100±0,241	-1,075±0,160*	-2,750±0,154*
СВ	45,400±4,688	42,500±2,977	54,666±3,067

Примітка (тут і далі). * – P<0,05 порівняно з нормальною МЩКТ.

За станом КТ на рівні проксимального відділу правої стегнової кістки обстежуваних хворих було поділено на групи аналогічно. Першу групу склали 13 (38,2 %) пацієнтів з нормальним станом МЩКТ, другу - 13 (38,2 %) з остеопенією; третю - 8 (23,6 %) з остеопорозом (табл. 2).

Таблиця 2

Структурно-функціональний стан кісткової тканини в проксимальному відділі правої стегнової кістки хворих на ХЗЗГДЗ на тлі ХГ залежно від ступеня остеопенії

Показник	Нормальна кісткова тканина (n=13)	Остеопенія (n=13)	Остеопороз (n=8)
МЩКТ, г/см ²	1,123±0,034	0,973±0,019*	0,734±0,026*
T, %	107,384±2,683	93,769±1,603*	71,428±1,730**
T SD	0,600±2,150	-1,061±0,155	-2,514±0,182**
СВ	47,000±3,290	43,615±2,445	54,666±3,067**

Примітка. ** – P<0,05 порівняно з остеопенією.

Дані таблиці 2 свідчать про те, що у групі хворих з остеопорозом МЩКТ була достовірно нижча, порівняно з першою та другою групами обстежуваних. Найбільший дефіцит КТ відмічено у хворих з остеопорозом – близько 23,5 %.

Серед хворих на ХГД (табл. 3) нормальну МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта спо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стерігали у 10 (38,5 %), явища остеопенії – у 16 (61,5 %).

Як видно з даних таблиці 3, значніший остеодифіцит спостерігався у пацієнтів з ХЗГДЗ на тлі ХГ. У цій групі остеопенію III ступеня, показник Т в межах від (-2,0) до (-2,5), діагностовано в 2,4 рази частіше

порівняно з групою хворих на ХГД. Глибокі зміни МЩКТ, що відповідали остеопорозу, зареєстровано лише у хворих на ХЗГДЗ в поєднанні з ХГ. Причому, ознаки остеопорозу відмічалися в 5 разів частіше у хворих на ХЗГДЗ у поєднанні з гепатитами вірусної етіології, ніж у хворих на ХЗГДЗ на тлі ХНРГ.

Таблиця 3

Розподіл хворих залежно від глибини остеодифіциту

Група обстежених		Нормальна МЩКТ		Остеопенія						Остеопороз		Всього	
				I ступеня		II ступеня		III ступеня					
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі на ХГД (n=26)		10	38,5	9	34,5	5	19,2	2	7,2	–	–	26	100,0
Хворі на ХЗГДЗ з ХГ (n=34)	Хворі на ХЗГДЗ з ХВГ	4	11,8	2	5,9	5	14,7	3	8,8	10	29,4	24	70,6
	Хворі на ХЗГДЗ з ХНРГ	2	5,9	1	2,9	2	5,9	3	8,8	2	5,9	10	29,4
	Всього	6	17,6	3	8,9	7	20,6	6	17,6	12	35,3	34	100,0

Вміст Са, Р та активність ЛФ у сироватці крові істотно не змінювались і знаходились у межах норми.

На нашу думку, перспективи подальших досліджень полягають у розробці лікування вказаної групи хворих, спрямованого на нормалізацію мінеральної щільності кісткової тканини.

Висновки

1. На тлі хронічних запальних захворювань гастродуоденальної зони в поєднанні з хронічними гепатитами остеопороз у поперековому відділі хребта виявлено в 35,2 % хворих, в проксимальному відділі правої стегнової кістки – у 23,6 %.

2. Показники кальцій-фосфорного гомеостазу та лужної фосфатази в цих групах істотно не змінювались.

3. Більший ступінь остеодифіциту спостерігали у хворих на ХЗГДЗ разом з ХГ (остеопенію III ступеня – «крайова остеопенія» - виявлено в 2,7 рази частіше, ніж у хворих на ХГД).

4. Ознаки остеопорозу відмічалися у 2,1 рази частіше у хворих на ХЗГДЗ у поєднанні з гепатитами вірусної етіології, ніж у хворих на ХЗГДЗ на тлі ХНРГ.

Література

1. Бурмак Ю.Г., Лузин В.И. Медико-социальные аспекты остеопороза // Украинский медицинский альманах. - 2002. - Т. 5, № 5. - С. 7-9.

2. Королюк И.П., Шехтман А.Г. Остеопороз: современное состояние проблемы и методы лучевой диагностики // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2005. - № 1. - С. 48-55.

3. Рожинская Л.А. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. – М.: Издатель Мокеев. – 2000. – 195 с.

4. Митник З.М. Порівняльна характеристика мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта і стегнової кістки у хворих на хронічний гепатит // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 3. - С. 58-61.

5. Center J.R., Nguyen T.V., Sambrook P.N., Eisman J.A. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men // J. Bone Mineral Res. – 2000. – V. 15. - P. 43-49.

6. Дедух Н.В. Значение кальция и витамина Д в метаболизме костной ткани // Проблемы остеологии. - 2002. - Т. 5, № 2-3. - С. 45-48.

7. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17-20.

8. Степанов Ю.М., Латфуліна А.В. Перспективи та проблеми антиоксидантної терапії хронічного хелікобактерного гастриту // Гастроентерологія: Міжвідом. зб. (III Український конгрес гастроентерологів). – Дніпропетровськ: Жур. фонд, 2005. – Вип. 36. - С. 487-495.

9. Вишневська Н.Ю. Клініко-патогенетична оцінка структури кісткової тканини при гепатитах В і С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2002. - 20 с.

10. Лобода В.Ф., Кінаш М.І. Участь печінки в підтриманні кальцій-фосфорного гомеостазу в організмі // Перинатологія та педіатрія. - 2003. - № 1. - С. 52-55.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Шандор Эрдеc. Обращение ВОЗ по поводу «Декады заболеваний костей и суставов»// Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 2. – С.3-6.

PECULIARITIES OF BONE TISSUE MINERAL DENSITY AND CALCIUM-PHOSPHORUS HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF GASTRODUODENAL AREA ON THE BASIS OF CHRONIC HEPATITIS

S.M. Andreychyn, T.V. Lykhatska

SUMMARY. Basing on the clinical and laboratory-instrumental monitoring (including densitometry of lumbar spine and proximal part of the right femur) was studied the frequency of osteopathy development. It was determined that in patients with chronic inflammatory diseases of gastroduodenal area on the base of chronic hepatitis was marked more significant osteodeficiency degree than in patients with only chronic gastroduodenitis.

© Корнага С.І., 2006
УДК 616.24-002.5+616.379-008.64

С.І. Корнага

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

З 2 809 хворих на туберкульоз легень цукровий діабет як супровідне захворювання спостерігався у 4,6 % осіб. У результаті взаємного негативного впливу обох захворювань туберкульоз нерідко перебігав із своєрідною клініко-рентгенологічною картиною, частими ускладненнями, вираженими порушеннями з боку серцево-судинної системи і, як наслідок цього, ефективність лікування була низькою.

За останні 15 років захворюваність і смертність від туберкульозу зросли більше ніж у два рази. В Україні епідемія туберкульозу набула загрозливого характеру. Зростання захворюваності зумовлено, насамперед, відсутністю соціального захисту, зубожінням людей, екологічними негараздами, низькою культурою населення [1, 2]. Хворіють на туберкульоз переважно люди зі значним зниженням захисних сил організму, що зумовлено

різними негативними чинниками, в тому числі цукровим діабетом. Переважно цукровий діабет є передуючим захворюванням, на тлі якого в різні терміни розвивався туберкульоз [3]. Перебіг туберкульозу при цукровому діабеті характеризувався значнішим і тривалішим періодом явищ туберкульозної інтоксикації, сповільненою нормалізацією порушеного обміну речовин і загоєнням порожнин розпаду. Загалом, хворі, які страждають одночасно туберкульозом і цукровим діабетом, трудно підлягають лікуванню, зворотний розвиток специфічного процесу супроводжувався великими залишковими змінами і схильністю до рецидивів [4].

Мета дослідження полягала у вивченні частоти, особливостей перебігу туберкульозу і стану серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи

Проведено аналіз 130 стаціонарних історій хворих на туберкульоз легень у поєднанні з цукровим діабетом, які перебували на лікуванні в обласному протитуберкульозному диспансері у 2001-2004 рр. Серед загальної кількості 2 809 хворих поєднання обох недуг констатовано у 130 (4,6 %). Чоловіків було 74 (56,9 %), жінок – 56 (43,1 %), віком від 18 до 77 років, переважно у віці від 41 до 60 років – 50,0 %. Мешканців села було 63,1 %, міста – 36,9 %.

Вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) констатований у 68 (52,3 %), рецидиви (РТБЛ) – у 29 (22,3 %) і хронічний туберкульоз легень (ХТБЛ) – у 33 (25,4 %) хворих. Серед клінічних форм туберкульозу легень переважали інфільтративна – у 68 (52,3 %), фіброзно-кавернозна – у 26 (20,0 %), дисемінована – у 24 (18,5 %) і значно рідше вогнищева – у 8 (6,1 %) та інші (3,1 %). Мікобактерії туберкульозу виділяли 79 (60,8 %) хворих, порожнини розпаду виявлені у 105 (80,8 %).

Результати аналізу підлягали статистичній обробці з визначенням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати аналізу засвідчили значне почастішання хворих жіночої статі з поєднанням туберкульозу і цукрового діабету (43,1 %) порівняно з пацієнтами загальної групи – 2 809 осіб (26,5 %) ($P < 0,02$). Хворі на ВДТБЛ і діабет складали 52,3 % порівняно з РТБЛ, ХТБЛ і цукровий діабет (47,7 %). Це є наслідком взаємного негативного впливу туберкульозу і діабету, що формує комплексне захворювання із своєрідною клінічною картиною і труднощами лікування. Такі

хворі переважно не доживають до пізніх рецидивів чи глибокої хронізації. Крім цього, при поєднаній патології значно частіше спостерігаються ускладнення і супровідні захворювання з боку серцево-судинної системи. Підгостре легеневе серце при поєднанні обох захворювань і в загальній групі хворих констатовано відповідно у 0,8 і 0,5 %, хронічне легеневе серце – у 27,7 і 23,1 %, міокардіодистрофія – у 6,9 і 3,8 %; супровідна патологія: гіпертонічна хвороба у 8,5 і 3,8 % та ішемічна хвороба серця відповідно у 10,0 і 7,2 % пацієнтів ($P > 0,05$).

З метою порівняльного вивчення впливу поєднаної патології (основна група) і самого туберкульозу (контрольна група) на стан серцево-судинної системи відібрано дві репрезентативні групи на вперше діагностований туберкульоз легень по 35 осіб в кожній. Серед пацієнтів на ВДТБЛ у поєднанні з цукровим діабетом скарги на біль в ділянці серця констатовані у 9 осіб, у хворих контрольної групи – у 5; задишка – відповідно у 15 і 11; біль в правому підребер'ї – у 5 і 3 осіб; приглушені тони серця вислуховувалися відповідно у 4 і 2 хворих, акцент II тону на легеневій артерії – у 8 і 4; помірний ціаноз слизових губ і збільшення печінки відмічено у 3 хворих кожної із груп. Отже, наведені ознаки і їх більша частота у хворих з поєднаною патологією є наслідком сумарної дії туберкульозної інтоксикації та порушених обмінних процесів, властивих цукровому діабету. Все це відповідно відобразилось на гемодинамічних і електрокардіографічних показниках.

Результати порівняльного аналізу показників гемодинаміки і електрокардіограми в основній та контрольній групах наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники гемодинаміки та ЕКГ у хворих на туберкульоз легень

Показник		Основна група (n=35)	Контрольна група (n=35)	P
АТ, мм рт.ст.	систолический	116,0±1,2	120,0±1,2	<0,02
	діастолічний	68,0±1,3	72,0±1,0	<0,05
Частота пульсу за 1 хв.		88,0±0,1	84,0±1,2	<0,05
Ширина зубців та інтегралів, с	P	0,075±0,001	0,080±0,002	<0,002
	P-Q	0,142±0,002	0,147±0,002	>0,05
	QRS	0,086±0,001	0,087±0,001	>0,05
	R-R	0,710±0,017	0,760±0,012	<0,05
Амплітуда зубців, мм	P _I	0,760±0,027	0,800±0,032	>0,05
	P _{III}	0,910±0,031	0,780±0,027	<0,05
	R _I	5,320±0,250	5,510±0,102	>0,05
	R _{II}	11,550±0,310	12,050±0,350	>0,05
	R _{III}	8,020±0,321	7,090±0,329	<0,05
	T _I	1,860±0,029	1,980±0,041	<0,02
	T _{II}	2,500±0,101	2,340±0,099	<0,05
	T _{III}	0,910±0,105	1,200±0,102	<0,05
Кут б в градусах		64,0±2,1	58,0±2,2	<0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З таблиці 1 видно, що при поєднаній патології спостерігаються суттєвіші зміни з боку серцево-судинної системи, що проявляється зниженням систолічного та діастолічного артеріального тиску, почастішанням пульсу, що супроводжувалося меншою шириною інтервалів та зубців ЕКГ, зокрема інтервалу R-R ($P<0,05$). Крім цього, у хворих з поєднанням туберкульозу і цукрового діабету спостерігалися ознаки перевантаження правих відділів серця внаслідок підвищення тиску в малому колі кровообігу і виражених патоло-

гічних змін у легенях, а також порушення метаболізму серцевого м'язу, що підтверджувалося зниженням зубців Т і депресією сегмента S-T у деяких стандартних та грудних відведеннях ($P<0,05$).

Поєднання туберкульозу з цукровим діабетом доволі негативно відбивається і на результатах лікування. Ефективність антимікобактерійної терапії хворих різних типів туберкульозного процесу і в поєднанні з цукровим діабетом представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду у хворих різних типів туберкульозного процесу в поєднанні з цукровим діабетом

Тип туберкульозного процесу	Абсолютне число хворих з		Припинення бактеріовиділення (%)	Загоєння порожнин розпаду (%)
	МБТ	CV		
ВДТБЛ	44	52	75,0	42,3
РТБЛ	15	20	66,7	35,0
ХТБЛ	20	23	10,0	0

З таблиці 2 видно, що ефективність лікування хворих з поєднаною патологією ВДТБЛ і РТБЛ доволі низька і значно нижча, ніж у пацієнтів з тими ж типами туберкульозного процесу, але без супутнього цукрового діабету ($P<0,001$). Загалом, при всіх типах туберкульозного процесу, разом взятих, припинення бактеріовиділення настало у 57,0 %, а загоєння порожнин розпаду – у 27,6 %; значне покращання спостерігалось у 28,5 %, покращання – у 29,2 %, без динаміки – у 30,8 % і померло 11,5 % хворих.

Висновок

При сучасних можливостях фтизіатрії та діабетології, лікування хворих на туберкульоз у поєднанні з цукровим діабетом залишається мало-ефективним. Ефективність лікування знижується одночасно зі збільшенням серед хворих з поєднаними захворюваннями кількості осіб похилого віку, пацієнтів з хронічними формами туберкульозу, ускладненнями і супутньою патологією, передусім з боку серцево-судинної системи. Лікування може бути більш результативним за умови своєчасної діагностики туберкульозу, адекватної антимікобактерійної і патогенетичної терапії, спрямованої на швидку компенсацію обмінних порушень і ліквідацію туберкульозної інтоксикації, нормалізацію порушених функцій організму, зокрема серцево-судинної системи.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. - К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
2. Перельман М.И., Корякин В.А., Богодельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 520 с.
3. Туберкулёз лёгких в сочетании с другими заболеваниями / Под ред. Р. Раданова и Ст. Тодорова. – София: Медицина и физкультура, 1974. – 263 с.
4. Смурова Т.Ф. Туберкулёз лёгких и сахарный диабет / Медицинская помощь. – 2004. - № 6. – С. 27-32.

LUNG TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS

S.I. Kornaha

SUMMARY Among 2 809 lung tuberculosis patients, diabetes mellitus as accompanying pathology was observed at 4,63 % patients. As a result of mutual negative influence of both diseases, the tuberculosis quite often proceeded with original clinico-radiological picture, the frequent complications, expressed by infringements of cardiovascular system and as consequence of it, efficiency of treatment was low.

Г.В. Садова

ІНФІКОВАНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У НИХ

Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини

Досліджено інфікованість мікобактеріями туберкульозу (МБТ) жінок репродуктивного віку (від 16 до 40 років) залежно від віку та тютюнокуріння. Показано, що найбільша інфікованість МБТ (43,9 %) у віці від 21 до 30 років.

Встановлено, що саме інфікування МБТ не сприяє гіпоксії, однак обструктивні зміни частіше притаманні для пацієнток, які курять. Відмова від тютюнокуріння, дихальна гімнастика та короточасне використання В2 агоністів короткої дії дозволили зменшити кількість пацієнтів з обструкцією та знизити її інтенсивність.

Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці, лікуванні та профілактиці туберкульозу, з 90-х років спостерігається підвищення інфікованості мікобактеріями туберкульозу та захворюваності на цю інфекцію. Тому в акушерській та фтизіатричній практиці все частіше доводиться стикатися з жінками репродуктивного віку, які хворіють на туберкульоз легень [1-4].

Вивченню функції зовнішнього дихання (ФЗД), частоти обструктивних змін у жінок репродуктивного віку не відводиться належної уваги. За останні 10 років ХХ століття та 6 років ХХІ відсутні наукові роботи щодо дослідження ФЗД у такої категорії жінок, а кількість ускладнень вагітності та пологів зростає, що, можливо, пов'язано зі змінами в легенях [5]. Активний туберкульозний процес, метатуберкульозні зміни в легенях або бронхообструктивні зміни, що пов'язані з тютюнокурінням, призводять до певних змін в перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок, тому вивчення показників функції зовнішнього дихання є актуальним, а їх корекція дозволить покращити перебіг вагітності та пологів на тлі бронхообструктивних змін незалежно від їх етіології.

Мета роботи - дослідити інфікованість МБТ у жінок репродуктивного віку, визначити основні

показники стану (ФЗД) та оксигеметрії залежно від віку та тютюнокуріння.

Матеріали і методи

Об'єкт дослідження - 308 жінок репродуктивного віку від 16 до 40 років, з яких інфікованих МБТ було 164, неінфікованих - 144, що курили - 100, а ще 15 на момент дослідження не курили, але з анамнезу було відомо, що вони мали стаж тютюнокуріння.

Методи дослідження - туберкуліновий тест (проба Манту РРД-Л з 2 ТО), серологічний імунохроматографічний «Гексагон-тест», дослідження основних об'ємних і швидкісних показників ФЗД визначали за допомогою приладу «Пульмометр-1», насичення крові киснем - за допомогою оксигеметра.

Результати досліджень та їх обговорення

На початку дослідження всім пацієнткам проводили туберкуліновий тест, при позитивній пробі проводили «Гексагон-тест» для виключення активного туберкульозу.

Інфікованих пацієнток було 164, що складало 53,2 %, з яких віком від 16 до 20 років було 34 (20,7 %), від 21 до 30 років - 72 (43,9 %), від 31 до 40 років - 58 пацієнток (35,4 %). Всі обстежені пацієнтки обох груп за віком достовірно не відрізнялись, що дозволило коректно провести аналіз і статистичну обробку матеріалу.

Враховували наявність в анамнезі тютюнокуріння. Було відомо, що з 308 жінок, які були включені в дослідження, курило 100 (32,5 %), загальний стаж куріння у кожної з них був від 3 до 5 років, а ще 15 (4,9 %) жінок на момент дослідження не курили, але з анамнезу було відомо, що мали стаж тютюнокуріння. З інфікованих МБТ курили 83 (50,6 %), а серед неінфікованих - 38 (26,4 %), що вірогідно рідше.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначені основні показники ФЗД у жінок репродуктивного віку за допомогою приладу «Пуль-

мометр-1» та показники оксигеметрії відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Основні показники ФЗД та оксигеметрії згідно груп обстеження

Група	ОФВ1		ФЖЕЛ		Індекс Тіфно	SaO ₂
	л/с	% від належного	л	% від належного	%	%
Інфіковані МБТ	2,28±0,10	78,8±1,2	2,90±0,10	90,5±2,9	78,6±4,1	95,0±2,2
Неінфіковані МБТ	2,74±0,10	88,9±3,4	3,08±0,10	98,8±1,1	89,6±3,0	97,1±1,7
P	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Недостатність вентиляції за обструктивним типом спостерігалась у 52 (27,4 %) пацієнток з обох груп, у т.ч. 32 інфікованих МБТ - (32,0±3,6) % та 22 неінфікованих - (24,4±3,1) %. У всіх обстежених пацієнток був I ступінь (легкий) бронхообструктивного синдрому.

Дослідження ФЗД дозволило виявити поодинокі (3,8 %) рестриктивні і досить часто (27,4 %) -

обструктивні зміни в легенях. Якщо рестриктивні зміни спостерігались однаково рідко як при інфікуванні МБТ, так і без нього, то обструктивні зміни дещо частіше - (32,0±5,0) проти (22,4±0,8) %, P>0,05) виявляли у пацієнток з інфікуванням МБТ. Провели аналіз обструктивних змін в легенях залежно від тютюнокуріння (табл. 2).

Таблиця 2

Обструктивні зміни в легенях обстежених жінок залежно від тютюнокуріння

Обструктивні зміни	Жінки, що курять (n=50)		Жінки, що не курять (n=48)		P
	абс.	%	абс.	%	
Виявлені	30	60,0±6,9	4	9,1±4,2	<0,01
Не виявлені	20	40,0±6,9	44	90,9±4,2	<0,01

Встановлено, що обструктивні зміни в легенях на 50,9 % частіше виявляли при тютюнокурінні загальним стажем від 5 до 15 років.

Що стосується оксигеметрії, то саме інфікування МБТ і тютюнокуріння не сприяли гіпоксемії, оскільки значного зниження SaO₂ не спостерігалось як у групі жінок з інфікуванням МБТ, так і без нього, а також серед тих, які курили, і тих, що не курили.

Проведено аналіз функції зовнішнього дихання у жінок, які курили в минулому, але вже покинули цю шкідливу звичку (21 особа) та використовували дихальну гімнастику протягом місяця, а деякі (10 осіб) – вживали В2-агоністи короткочасної дії. Встановлено часткове відновлення ОФВ1 та ФЖЕЛ у таких пацієнтів. Більше того, доведено, що зі стажем тютюнокуріння з кожним роком ОФВ1 зменшується не на 20-30 мл, як у здорових людей, а більше, що свідчить про формування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у цих пацієнтів. Таким чином, обструкція у жінок репродуктивного віку тісно пов'язана з тютюнокурінням і його тривалістю.

Висновки

1. Серед жінок репродуктивного віку (16-40 років) доведена висока інфікованість мікобактеріями туберкульозу (53,2 %), причому найвища (43,9 %) - у віці 21-30 років.
2. Бронхообструктивні зміни виявлені у 27,4 % жінок репродуктивного віку, дещо частіше (32,0 %) у тубінфікованих, порівняно з неінфікованими (24,4 %).
3. Бронхообструктивні зміни в легенях зумовлені не тубінфікуванням, а переважно тютюнокурінням. При курінні обструктивні зміни в бронхах виявляються в 6,6 рази частіше, ніж без нього.
4. З метою профілактики хронічного обструктивного захворювання легень у жінок репродуктивного віку рекомендується припинення тютюнокуріння; короткочасне використання В2-агоністів короткої дії та дихальна гімнастика.

Література

1. Голяновський О.В., Сенчук А.Я., Мельник В.П. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з активним туберкульозом легень // Вісник асоціації акушер-гінекологів України. - 1999. - № 5-6. - С. 60-64.

2. Колачевская Е.П., Воротинова П.А., Тютюкова Т.Н. Туберкулез и беременность // Проблемы туберкулеза. - 1994. - № 5. - С. 48-51.

3. Тимошенко Л.В., Кулачковський Ю.В., Голубева Р.Є. Вагітність при туберкульозі легень. - Київ: Здоров'я, 1973. - С. 177-180.

4. Вагітність і туберкульоз легень: Методичні рекомендації / Голяновський О.В., Сенчук А.Я., Мельник В.П. - Київ, 2002. - 21 с.

5. Базелюк О.М. Стан функції зовнішнього дихання у вагітних з активним туберкульозом легень // Зб. наук. праць асоціації акушер-гінекологів України. - Київ, 2003. - С. 387-389.

6. Солонинка Г.Я. Інфікування мікобактеріями та профілактика захворюваності на туберкульоз серед студентів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 2006. - 18 с.

INFECTİKNING K F REPRKUCTIVE-AGE WKMEN BY MYCKBACTERIA K F TUBERCULSIS ANK PARAMETERS K F EXTERNAL BREATHING FUNCTİKN

H.V. Sodomova

SUMMARY. Infectioning of women of reproductive age (from 16 to 40 years) by mycobacteria of tuberculosis (MBT) depending on age and nicotine usage has been researched. It has been shown that most infectioning by MBT (43,9 %) is met in age from 21 to 30 years.

It has been shown, that MBT infectioning does not result in hypoxia, but the obstructive changes are more frequent met at patients with MBT infections, which closely correlated with experience of smoker. Waiver of smoker, respiratory gymnastics and brief use of B2 agonists of short action allowed to decrease the quantity of patients with obstruction and to lower its intensity.

© Ярош О.О., 2006
УДК

О.О. Ярош

ЛІКУВАННЯ ПОСТГЕРПЕТИЧНОЇ НЕВРАЛГІЇ

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

Постгерпетична невралгія (ПГН) є частою причиною невропатичного болю, який виникає невдовзі після завершення гострого періоду оперізувального лишая. У таких випадках мають місце інтенсивні та спонтанні болі в одному чи суміжних дерматомах тупого, пекучого чи свердлячого характеру, які провокуються звичайними подразниками та формуються через місяць після згасання наскірної висипки [1, 2]. Біль може тривати місяцями, знижує якість життя та є частим ускладненням у старших за віком імунікомпетентних пацієнтів [3]. Так, в осіб до 60 років після завершення гострих проявів зостер-інфекції ПГН розвивається у 50 % та у віці понад 70 років – у 75 % випадків [4]. У типових випадках біль у більш ніж половини пацієнтів згасає упродовж року, але нерідко може тривати роками [5].

ПГН є викликом для клініцистів та не має універсального загальноприйнятого лікування. В літературі зустрічається багато анекдотичних повідомлень, які розповсюджуються від застосування вітамінів групи В і до зміїної отрути [6]. Низька достовірність результатів багатьох лікувальних і профілактичних рекомендацій пояснюється ігноруванням таких факторів, як вік пацієнтів, тривалість та тяжкість болю, а також обумовлена малою кількістю випадків. В усуненні болю при герпес-зостер та в запобіганні її прогресування в ПГН запропоновано багато лікувальних заходів [7]. Дякі з них довели свою ефективність. Разом з тим, лікування ПГН залишається складною проблемою та є частим джерелом розчарувань і невдач як для пацієнтів, так і лікарів.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Під сучасну пору встановлено, що лікування ПГН повинне бути комплексним, багаторівневим та вимагає індивідуального підходу [8]. Тому під час визначення плану лікування необхідно враховувати співвідношення багатьох факторів, у тому числі вік пацієнтів, вибір оптимальних лікарських засобів, дози та тривалість їх застосування, ризик взаємодії ліків, побічні ефекти, можливі ускладнення тощо.

У запобіганні ПГН більшість робіт сфокусовано на вивченні противірусних ліків, стероїдів чи на поєднанні обох засобів. При цьому досліджували оральне використання ацикловіру [9], преднізолону [10], ацикловіру з преднізолоном [11] та а-інтерферону [12]. Показано, що лікування преднізолоном у дозі від 40 і до 60 мг на добу як монотерапія чи в поєднанні з ацикловіром упродовж періоду шкірної висипки, дещо зменшувалась тривалість гострої невралгії. Проте таке лікування не зменшувало ризик формування ПГН так само, як і самостійне призначення орального ацикловіру по 800 мг 5 разів на день упродовж семи діб чи шести місяців [13]. До того ж використання системних глюкокортикоїдів у деяких випадках призводило до таких побічних ефектів, як нудота, блювота, диспепсія, набряк і гранулоцитоз [14].

Зараз встановлено, що противірусні засоби, які були запроваджені для лікування герпес-зостер, відіграють значну роль як у зменшенні ризику виникнення ПГН, так і тривалості больових відчуттів. Хоча механізми ПГН до кінця не вивчені, проте існує думка, що продовження реплікації герпес-зостер відповідає за хронізацію болю [15]. На користь цього свідчить та обставина, що раннє призначення (у перші три доби від початку висипки) противірусних засобів, зокрема ацикловіру, валацикловіру і фамцикловіру, хворим з герпес-зостер сприяє зменшенню частоти формування ПГН [16-18]. Через кращий фармакокінетичний профіль, простоту дозування та безпечність, валацикловір і фамцикловір, у порівнянні з ацикловіром, мають перевагу в лікуванні як гострого періоду захворювання, так і в запобіганні виникнення ПГН [19].

У вивченні ефективності лікування постгерпетичної невралгії здійснено багато спроб. При цьому було застосовано більш ніж 40 фармакологічних та хірургічних методів лікування, які включали використання аспіріну, гормонів, антидепресантів, антиконвульсантів, наркотиків, вітамінів, імуноглобуліну, радіотерапії, блокади нерва чи його перерізування [20]. При цьому на загальне одер-

жані скромні результати. Разом з тим, більшість дослідників прийшли до однозначного висновку, що використання трициклічних антидепресантів, габапентину та опіоїдів зменшує силу та інтенсивність ПГН як в монотерапії, так і в різних комбінаціях [21, 22].

У лікуванні ПГН трициклічні антидепресанти є важливими лікарськими засобами. Ці ліки зменшують відчуття болю внаслідок їхньої здатності блокувати реапдейк норепінефрину та серотоніну [23]. При цьому внаслідок призначення трициклічних антидепресантів, зокрема амітриптиліну чи нортриптиліну в дозі від 25 і до 75 мг на добу, від 47 і до 67 % пацієнтів відзначали полегшення болю, яке коливалось від помірного і до значного ступеня [24]. Нортриптилін, на відміну від амітриптиліну, володіє меншим седативним та антихолінергічним ефектом, тому краще переноситься пацієнтами похилого віку. Призначати трициклічні антидепресанти варто з низьких доз (від 12,5 і до 25 мг) і лише на ніч з подальшим щотижневим збільшенням дози аж до згасання болю чи виникнення непереносних побічних ефектів [25]. У таких випадках необхідно попереджувати пацієнтів, що для досягнення максимальної ефективності може минути кілька тижнів. У разі досягнення лише часткового покращання стану, трициклічні антидепресанти можна поєднувати з антиконвульсантами. Разом з тим, у лікуванні ПГН серотонін-селективні лікарські препарати показали незначну ефективність [26]. Під час застосування трициклічних антидепресантів, особливо пацієнтам похилого віку, можуть виникати серйозні дозозалежні ускладнення, зокрема сонливість, затримка сечі, ортостатична гіпотензія, блокада серцевого ритму, що нерідко потребує відміни препаратів [27].

Вважають, що лоразепам як агоніст g-амінобутирової кислоти пригнічує нейротрансмісію в спинному мозку і мозковому стовбурі [28]. Разом з тим, у контрольованих дослідженнях його застосування при ПГН показало гірший результат порівняно з амітриптиліном. Фенотіазин та хлорпротиксен не мають лікувальної цінності. Поряд з цим інші фенотіазини в поєднанні з трициклічними антидепресантами показали часткове зменшення болю [29].

Антиконвульсанти показали зменшення компоненти прострілюючого невропатичного болю [30]. Так, більшість пацієнтів, лікованих фенітоїном чи вальпроатом натрію, повідомляли про зменшення інтенсивності пронизуючого болю.

Застосування карбамазепіну в дозі від 400 і до 1200 мг на добу зменшувало інтенсивність стріляючої компоненти болю, але препарат був не ефективний при хронічному болю [31]. У лікуванні ПГН комбінація антидепресантів та антиконвульсантів лише частково зменшувала відчуття болю [32].

На підставі досліджень останніх років показано, що в лікуванні ПГН габапентин є розумною альтернативою до трициклічних антидепресантів. У процесі клінічних випробовувань цей лікарський засіб показав не тільки істотну ефективність, але й сприятливий профіль переносності, особливо у хворих похилого віку [33, 34].

Габапентин (син. нейронтин, нейралгін) за своєю структурою близький до γ -амінобутирової кислоти та був запропонований для лікування фокальної епілепсії. Одним із механізмів дії препарату у хворих з ПГН вважають блокаду іонних кальцієвих каналів у ділянці постсинаптичної мембрани, що призводить до переривання патологічної больової імпульсації у напрямку центральної нервової системи та усунення неприємних відчуттів [35]. Ефективність габапентину в лікуванні ПГН була доведена у двох рандомізованих, подвійно-сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях [36]. Препарат показав добру переносність за умови повільної титрації, починаючи від 300 мг і досягаючи 2400 мг на добу, що дозволяло у більшості випадків уникати такі ускладнення, як запаморочення та сонливість. В іншому дослідженні одержані результати підтвердили, що габапентин у дозі від 2400 мг і до максимально можливої 3600 мг на добу суттєво знижує інтенсивність постгерпетичного болю [37].

Пацієнтам з ПГН зазвичай призначають аналгін та інші м'які аналгетики, а також нестероїдні протизапальні засоби, зокрема ібупрофен. Проте, їхня ефективність обмежена. На загальне невропатичний біль менше відповідає на наркотичні засоби, ніж біль, який не має невропатичного походження, хоча деякі пацієнти з ПГН відчувають покращання від цих лікарських препаратів [38].

При сильному болю застосовують оральні, назальні чи парентеральні наркотичні засоби. З точки зору безпечності в період застосування опіатів для контролю болю, вони призначаються у малих дозах і титруються до одержання відповіді на лікування [39]. З метою запобігання токсичним ефектам у пацієнтів похилого віку з порушеною нирковою чи печінковою функцією, лікування необхідно розпочинати з низьких доз опіатів. Якщо при цьому відзначається хоча б часткове

покращання стану, з метою уникнення седатії, гіпотензії або залежності необхідно припинити їхнє подальше використання. У деяких випадках опіати мають перевагу і м'якше переносяться пацієнтами похилого віку, на відміну від багатьох інших ад'ювантних аналгетиків, таких, наприклад, як трициклічні антидепресанти, і багатьох антиконвульсантів [40]. Деякі дослідники вважають, що раннє послаблення гострого болю може запобігти включенню центральних механізмів хронічного болю і, таким чином, зменшити ризик формування ПГН [41]. У випадках недостатньої ефективності опіоїдних аналгетиків у лікуванні болю застосовують регіональну чи локальну анестезію.

Повідомляють про істотне зменшення болю внаслідок використання оксидону [42], аспірину у хлороформі [43], призначення орального амантадина гідрохлориду [44], левадопи [45] або підшкірного введення кетаміну [46]. У деяких пацієнтів проведення черезшкірної електричної стимуляції полегшувало біль при герпес зостер і ПГН [47], тоді як акупунктура не дала жодного клінічного результату [48]. Інtrateкальне введення метилпреднізолону ацетату один раз на тиждень упродовж місяця призводило до зменшення больових відчуттів [49]. Все ж таки відзначені методи лікування ПГН не набули поширення у зв'язку із частими непереносними побічними ефектами.

Капсаїцин при місцевому застосуванні виснажує субстанцію Р, яка є основним пептидом, що викликає відчуття пекучого, вогняного болю в периферичних чутливих нервах. В результаті зменшується патологічна больова імпульсація з чутливих периферичних нервів в центральні структури сприйняття болю [50]. При подальшому його використанні розвивається анестезія [51]. В лікуванні ПГН капсаїциновий крем залишається єдиним засобом для місцевого застосування [52, 53]. У контрольованому дослідженні з використанням капсаїцину, після 4 тижнів лікування 21 % пацієнтів відзначали зменшення болю порівняно з 6 % осіб у контрольній групі ($P < 0,05$) [54]. Капсаїцин не слід використовувати доти, доки не загоїлись нашкірні елементи висипки. Незважаючи на ці знахідки, багато дослідників залишаються скептиками стосовно користі від застосування капсаїцину. Адже аж у третини хворих горіння, яке він викликає, стає непереносним.

Серед інших підходів відзначають доцільність використання лідокаїново-прілокаїнового крему чи 5 % лідокаїнового гелю [55, 56] або лідокаїно-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вого пластиря [57]. Препарати наносяться місцево на шкіру в ділянці болю чи гіпералгезії. Таке лікування переслідує мету вгамувати хронічний біль при ПГН і може тривати два тижні аж до досягнення ефекту [58]. Подвійне сліпе контрольоване дослідження під час місцевого застосування лідокаїнового гелю показало чітке коротко термінове покращання стану хворих з ПГН [59]. Під час лікування може спостерігатися подразнення шкіри в ділянці нанесення препаратів, яке зазвичай швидко проходить.

Ефективність блокади соматичних нервів у пацієнтів із герпес зостер обмежується лише першими двома місяцями болю [60]. Пряма блокада симпатичних нервів також не дала бажаного результату [61]. Хоча при герпес зостер блокада нерва і проявляє короткотермінову ефективність в усуненні гострого болю, контрольовані дослідження щодо їхньої дієвості в запобіганні формування ПГН не підтвердились [62].

Як останній засіб в усуненні настирного болю застосовують нейрохірургічні процедури. У хворих з ПГН електрична стимуляція таламуса з наступною блокадою спіנותаламічного шляху призводили до зменшення болю [63]. Пропонувалась електрокоагуляція заднього чутливого корінця, але через цілу низку можливих ускладнень її подальше застосування не знайшло підтримки [64].

Власні спостереження свідчать про те, що у переважної більшості хворих з ПГН мають місце функціонально-невротичні розлади, іпохондрична фіксація на больових відчуттях, подеколи розвивається тривожна депресія. В такій ситуації позитивні клінічні результати можна одержати внаслідок застосування, поряд з нейралгіном, "денних" бензодіазепінових транквілізаторів (гідазепам, тазепам, медазепам), які знижують поріг больової чутливості, зменшують афективну напругу, відновлюють емоційну рівновагу та покращують життєвий тонус. Спочатку призначають невеликі дози бензодіазепінів з подальшим їх нарощуванням упродовж кількох тижнів до бажаного результату.

Необхідно підкреслити, що у більшості хворих з ПГН відзначається порушення сну у зв'язку з посиленням невротичного болю у нічний час. Разом з тим, відновлення сну є важливим моментом під час лікування ПГН, так як запобігає подальшій астенизації та невротизації хворих. У таких випадках позитивний результат досягається внаслідок призначення у вечірній час

тетрациклічного антидепресанта лерівона (міансерин гідрохлорид) у дозі 15-30 мг. Препарат, поряд з антидепресивними, володіє вираженими протитривожними та седативними властивостями.

Таким чином, наведені дані літератури та власний практичний досвід показують велике розмаїття існуючих методів лікування ПГН, які спрямовані на різні ланки больових відчуттів після перенесеного герпес зостер. Використання всього арсеналу медикаментозних засобів з врахуванням багатьох супутніх факторів, послідовність та терпіння як з боку лікаря, так і пацієнта лежать в основі успішного лікування не тільки ПГН, але й невротичних больових синдромів іншого походження.

Література

1. Kost R.G., Straus S.E. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment, and prevention // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – V. 335. – P. 32-42.
2. Crooks R.G., Jones D.A., Fiddian A.P. Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1991. – V. 80, Suppl. – P. 62-68.
3. Davidson H.E., Cali T.J. Clinical Reviews: Herpes Zoster in LTCFs // *J. Amer. Soc. Consult. Pharmac.* – 1996. – V. 11, Suppl. 9. – P. 65-76.
4. Sra K.K., Nyring S.K. Treatment of postherpetic neuralgia // *Skin Therapy Lett.* – 2004. – V. 9. – P. 1-4.
5. Beutner K.R. Antivirals in the treatment of pain // *J. Geriatr. Dermatol.* – 1994. – V. 6, Suppl. 2. – P. 23-28.
6. Loeser J.D. Herpes zoster and postherpetic neuralgia // *Pain.* – 1986. – V. 20. – P. 149-164.
7. Croen K.D. Latency and consequences of reactivation of the varicella-zoster virus // *Ann. Intern. Med.* – 1988. – V. 108. – P. 221-237.
8. Kanazi G.E., Johnson R.W., Dworkin R.H. Treatment of postherpetic neuralgia: an update // *Drugs.* – 2000. – V. 59. – P. 1113-1126.
9. McKendrick M.W., McGill J.I., Wood M.J. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia // *BMJ.* – 1989. – V. 298. – P. 431.
10. Esmann V., Geil J.P., Kroon S., et al. Prednisolone does not prevent postherpetic neuralgia // *Lancet.* – 1987. – V. 2. – P. 126-129.
11. Wood M.J., Johnson R.W., McKendrick M.W. et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – V. 330. – P. 896-900.
12. Merigan T.C., Rand K.H., Pollard R.B. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer // *Ibid.* – 1978. – V. 298. – P. 981-987.

13. Keczkes K., Basheer A.M. Do corticosteroids prevent postherpetic neuralgia? // *Br. J. Dermatol.* – 1980. – V. 102. – P. 551-555.
14. Clemmensen O.J., Andersen K.E. ACTH versus prednisolone and placebo in herpes zoster treatment // *Clin. Exp. Dermatology.* – 1984. – V. 9. – P. 557-563.
15. Acosta E.P., Balfour H.H. Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetics // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2001. – V. 45. – P. 2771-2774.
16. Bansal R., Tutrone W.D., Weinberg J.M. Viral skin infections in the elderly: diagnosis and management // *Drugs Aging.* – 2002. – V. 19. – P. 503-514.
17. Vander Straten M., Carrasco D., Lee P. et al. Reduction of postherpetic neuralgia in herpes zoster // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2001. – V. 5. – P. 409-416.
18. Tenser R.B. Herpes zoster infection and postherpetic neuralgia // *Curr. Neurosci. Rep.* – 2001. – V. 1. – P. 526-532.
19. Tyring S.K., Beutner K.R., Tucker B.A. et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older // *Arch. Fam. Med.* – 2000. – V. 9. – P. 863-869.
20. Watson C.P. Herpes zoster and postherpetic neuralgia // *Pain research and clinical management.* – Amsterdam: Elsevier. – 1993. – V. 8. – P. 21-32.
21. Kanazi G.E., Johnson R.W., Dworkin R.H. Treatment of postherpetic neuralgia: an update // *Drugs.* – 2000. – V. 59. – P. 1113-1126.
22. Kishore-Kumar R., Max M.B., Schafer S.C. et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia // *Clin. Pharm. Ther.* – 1990. – V. 47. – P. 305-312.
23. Dubner R., Bennett G.J. Spinal and trigeminal mechanism of nociception // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1983. – V. 6. – P. 381-418.
24. Watson C.P., Chipman M., Reed K. et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial // *Pain.* – 1992. – V. 48. – P. 29-36.
25. Segal A.Z., Rordorf G. Gabapentine as a novel treatment for postherpetic neuralgia // *Neurology.* – 1996. – V. 46. – P. 1175-1176.
26. Kishore-Kumar R., Schafer S.C., Lawlor B.A. et al. Single doses of the serotonin agonists buspirone and m-chlorophenylpiperazine do not relieve neuropathic pain // *Pain.* – 1989. – V. 37. – P. 223-227.
27. Karisten R., Gordh T. How do drug relieve neurogenic pain? // *Drugs Aging.* – 1997. – V. 11. – P. 398-412.
28. Max M.B., Schafer S.C., Culnane M. et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia // *Neurology.* – 1988. – V. 38. – P. 1427-1432.
29. Taub A. Relief of postherpetic neuralgia with psychotropic drugs // *J. Neurosurg.* – 1973. – V. 39. – P. 235-239.
30. Swerdlow M. Anticonvulsant drugs and chronic pain // *Clin. Neuropharmacol.* – 1984. – V. 7. – P. 51-82.
31. Killian J.M., Fromm G.H. Carbamazepine in the treatment of neuralgia: use of side effect // *Arch. Neurol.* – 1968. – V. 19. – P. 129-136.
32. Hatangdi V.C., Boas R.A., Richards E.G. Postherpetic neuralgia: management with antiepileptic and tricyclic drugs // Bonica J.J., Albe-Fessard D.G., eds. *Proceedings of the First World Congress on Pain. V. 1 of Advances in pain research and therapy.* – New York: Raven Press, 1976. – P. 583-587.
33. Rose M.A., Kam P.C. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management // *Anaesthesia.* – 2002. – V. 57. – P. 451-462.
34. Jensen T.S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence // *Eur. J. Pain.* – 2002. – V. 6, Suppl. A. – P. 61-68.
35. Stefani A., Spadoni F., Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons // *Neuropharmacology.* – 1998. – V. 37. – P. 83-91.
36. Rice A.S., Maton S. Postherpetic neuralgia study group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Pain.* – 2001. – V. 94. – P. 215-224.
37. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 1998. – V. 280. – P. 1837-1842.
38. Portenoy R.K., Foley K.M., Inturrisi C.E. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions // *Pain.* – 1990. – V. 43. – P. 273-286.
39. Portenoy R.K., Farkash A. Practical management of nonmalignant pain in the elderly // *Geriatrics.* – 1998. – V. 43. – P. 29-47.
40. Rowbotham M.C., Reisner-Keller L.A., Fields H.L. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia // *Neurology.* – 1991. – V. 41. – P. 1024-1028.
41. Dworking R.H., Perkins F.M., Nagasako E.M. Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients // *Clin. J. Pain.* – 2000. – V. 16, Suppl. 2. – P. 90-100.
42. Watson S.P., Babul N. Efficacy of oxydione in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia // *Neurology.* – 1998. – V. 50. – P. 1837-1841.
43. King R.B. Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia // *Arch. Neurol.* – 1993. – V. 50. – P. 1046-1053.
44. Sklar S.H., Blue W.T., Alexander E.J., Bodian C.A. Herpes zoster: the treatment and prevention of neuralgia with adenosine monophosphate // *JAMA.* – 1985. – V. 253. – P. 1427-1430.
45. Kernbaum S., Hauchecorne J. Administration of levodopa for relief of herpes zoster // *Ibid.* – 1981. – V. 246. – P. 132-134.
46. Eide K., Stubhaug A., Oye I., Brevik H. Continuous subcutaneous admanastration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia // *Pain.* – 1995. – V. 61. – P. 221-228.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

47. Nathan P.W., Wall P.D. Treatment of post-herpetic neuralgia by prolonged electric stimulation // *BMJ*. – 1974. – V. 3. – P. 645-647.
48. Lewith G.T., Field J., Machin D. Acupuncture compared with placebo in post-herpetic pain // *Pain*. – 1983. – V. 17. – P. 361-368.
49. Kotani N., Kushikata T., Hashimoto H. et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 343. – P. 1514-1519.
50. Semla T.P., Beizer J.L., Higbee M.D. Geriatric Dosage Handbook // 9th ed. Cleveland: Lexi-Comp, Inc.; 2004. – P. 25-27, 171-172, 305-306, 434-435, 818-820, 1170-1171.
51. Jessell T.M., Iversen L.L., Cuello A.C. Capsaicin-induced depletion of substance P from primary sensory neurons // *Brain Res.* – 1978. – V. 152. – P. 183-188.
52. Watson C.P., Evans R.J., Watt V.R. Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin // *Pain*. – 1988. – V. 33. – P. 333-340.
53. Bernstein J.E., Bickers D.R., Dahl M.V., Roshal J.Y. Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin: a preliminary study // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – V. 17. – P. 93-96.
54. Watson C.P., Tyler K.L., Bickers D.R. et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia // *Clin. Ther.* – 1993. – V. 15. – P. 510-526.
55. Milligan K.A., Atkinson R.E., Schofield P.A. Lignocaine-prilocaine cream in postherpetic neuralgia // *BMJ*. – 1989. – V. 298. – P. 253.
56. Stow P.J., Glynn C.J., Minor B. EMLA cream in the treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetic profile // *Pain*. – 1989. – V. 39. – P. 301-305.
57. Galer B.S., Rowbotham M.C., Perander J., Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study // *Ibid.* – 1999. – V. 80. – P. 533-538.
58. Jay C.A. Infections of the Nervous System // Hazzard W.R., Blass J.P., Halter J.B. et al. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed. - New York: McGraw-Hill, Inc.; 2003. – P. 1117-1126.
59. Rowbotham M.C., Davies P.S., Fields H.L. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia // *Ann Neurol.* – 1995. – V. 37. – P. 246-253.
60. Bonica J.J., Buckley F.P. Regional anesthesia with local anesthetics // Bonica J.J., ed. The management of pain. 2nd ed. - Philadelphia: Lea & Febiger. – 1990. – V. 2. - P. 1883-1966.
61. Watson C.P., Evans R.J., Watt V.R., Birkett N. Post-herpetic neuralgia: 208 cases // *Pain*. – 1988. – V. 35. – P. 289-297.
62. Partenoy R.K., Duma C., Foley K.M. Acute herpetic and postherpetic neuralgia: clinical review and current management // *Ann. Neurol.* – 1986. – V. 20. – P. 651-664.
63. Mazars G.J., Merienne L., Cioloca C. Comparative study of electrical stimulation of posterior thalamic nuclei, periaqueductal gray, and other midline mesencephalic structures in man // Bonica J.J., Liebeskind J.C., Albe-Fessard D.G., eds. Proceedings of the Second World Congress on Pain. V. 3 of Advances in pain research and therapy. - New York: Raven Press, 1979. – P. 541-546.
64. North R.B., Levy R.M. Consensus conference on the neurosurgical management of pain // *Neurosurgery*. – 1994. – V. 34. – P. 756-761.

© Колектив авторів, 2006
УДК 616.98:578.825.1]-078

Л.О. Панченко, І.І. Торяник, Н.Г. Попова, І.В. Короваєва, О.О. Кулікова

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЛЮДИНИ

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

У всьому світі кінець 20-го та початок 21-го століть відмічені значним зростанням рівня герпесвірусної інфекції (ГВІ) людини [1].

Високий рівень інфікованих осіб (до 90-100 %) та хворих на клінічно маніфестні, субклінічні та латентні форми дають підстави вважати, що ГВІ

мають епідемічне поширення серед населення Земної кулі [1, 2].

Даних щодо рівня захворюваності в Україні до теперішнього часу немає через відсутність реєстрації ГВІ. Проте, в роботах численних вітчизняних дослідників також відзначається наявність знач-

ної кількості інфікованих осіб і хворих на ту чи іншу форму ГВІ [3, 4]. Такий високий рівень хворих у структурі загальної інфекційної захворюваності у світі та у нас в країні багато в чому можна пояснити збільшенням серед населення популяції імунокомпрометованих осіб. Безперечно, значення мають також інші фактори, в тому числі рівень соціально-економічного розвитку країни, звичаї населення і т. ін. [5].

У новонароджених і дітей перших років життя за умов несвоєчасного початку специфічного лікування у разі залучення в інфекційний процес центральної нервової системи реєструється високий рівень смертності (до 50 %). Ще вища смертність (до 80 %) спостерігається за відсутності антигерпетичної терапії при дисемінованих формах ГВІ, які перебігають з ураженням багатьох внутрішніх органів і систем організму. У більшості дітей, які перенесли ці дві форми захворювання, звичайно мають місце тяжкі неврологічні наслідки [6, 7].

Викладені дані вітчизняних і закордонних дослідників обґрунтовують необхідність посиленої уваги до проблеми ГВІ, у тому числі до важливості широкого використання методів їх своєчасного виявлення. З розв'язанням цих питань пов'язане підвищення ефективності антигерпесвірусної терапії і зниження ризику передачі ГВІ.

Родина *Herpesviridae*, що донедавна була представлена лише 5 типами збудників ГВІ, наприкінці минулого століття поповнилася трьома новими герпесвірусами людини 6-го, 7-го і 8-го типів [8]. Ізоляція останніх від хворих на лімфопроліферативні захворювання стала можливою завдяки розробці методів культивування лімфоцитів крові *in vitro*. Таким чином, зараз загальне число герпесвірусів людини представлено 8 членами, які внаслідок відмінностей низки біологічних властивостей, характеру репродукції в клітинних культурах, клінічної картини та патогенезу ними викликаних захворювань розподілені на три підродини (б, в і г).

В б-*Herpesviridae* увійшли нейротропні віруси простого герпесу 1-го та 2-го типів (ВПГ-1 і ВПГ-2), а також герпесвірус зостер (ГВЗ), у в-*Herpesviridae* - цитомегаловірус (ЦМВ), герпесвірус людини 6-го типу (ГВЛ-6) і герпесвірус людини 7-го типу (ГВЛ-7). Герпесвіруси Епштейна-Барр (ВЕБ) і герпесвірус людини 8-го типу (ГВЛ-8) склали г-*Herpesviridae*.

Із перелічених підродин на сьогодні найповніше охарактеризовані б-герпесвіруси (ВПГ-1 і ВПГ-2) і у світовій практиці накопичений досить вели-

кий досвід відносно їхньої детекції в клінічному матеріалі хворих [9]. У зв'язку з цим, у представленій статті основна увага приділяється сучасним діагностичним можливостям виявлення вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів. Проте, необхідно відзначити, що стосовно інших герпесвірусів (ЦМВ, ВЕБ), а також порівняно недавно виділених вірусів в- та г-підродин є певні успіхи в плані їх діагностики у хворих на ГВІ [5].

Відомо, що захворювання, викликані герпесвірусами, характеризуються надзвичайним клінічним поліморфізмом внаслідок залучення в процес різних органів та тканин, а також ступеня тяжкості від легких до дуже тяжких форм хвороби [9].

Важливою особливістю ГВІ, в тому числі спричиненою ВПГ, є встановлення після первинної інфекції в ранньому дитячому віці латентної персистуючої інфекції із збереженням герпесвірусів протягом усього життя в гангліях чутливих нервів. Їх реактивація в результаті зниження імунореактивності організму та інших провокуючих факторів веде до виникнення рецидивів із клінічним, субклінічним або асимптоматичним перебігом недуги. Частіше реактивація вірусу відбувається у вагітних, пацієнтів після переливання крові або її компонентів, трансплантації органів та інших станів, що пов'язані з імунною супресією.

У разі відсутності реактивації герпесвіруси в організмі людини існують у латентному стані, коли вірусний геном знаходиться в транскрипційно інертному вигляді і експресії вірусних протеїнів не відбувається. Проте, як відзначають деякі дослідники, ризик передачі латентної інфекції є [8, 10].

За умов типового перебігу недуги з характерним везикульозним висипанням на слизових оболонках чи шкірі хворого клінічний діагноз встановлюється без будь-яких труднощів. Проте у більшості випадків ВПГ-інфекція перебігає асимптоматично або з незначними симптомами, що важко розпізнаються. Досить часто пацієнти звертаються до лікаря вже після зникнення характерного висипання [2, 3, 11]. У таких випадках значно ускладнюється постановка правильного діагнозу і необхідно вдаватися до лабораторних тестів для уточнення етіології захворювання. Застосування методів лабораторної діагностики також необхідно для спостереження за перебігом інфекційного процесу та результатами проведення у хворих антигерпетичної терапії.

Головними вимогами, що висувуються до лабораторних методів діагностики, є такі: висока чутливість і специфічність, швидкість та простота

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

постановки, добра відтворюваність методу, невисока вартість проведення аналізу.

Для лабораторної діагностики ВПГ-інфекції застосовують різні методи:

- цитологічне дослідження для встановлення вірусіндукованих змін в клітинах із вогнищ ураження;
- знаходження віріонів ВПГ за допомогою прямої та імунної електронної мікроскопії (ПЕМ і ІЕМ);
- виявлення клінічних ізолятів ВПГ від хворих на різноманітних культурах клітин;
- визначення вірусних антигенів за допомогою методу флюоресцентних антитіл (МФА) та імуноферментного аналізу (ІФА);
- детекція ДНК ВПГ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
- визначення специфічної імунної відповіді до ВПГ за допомогою ІФА.

Кожен з наведених діагностичних методів має як певні переваги, так і недоліки. Вони викладаються в порядку характеристики методу.

Світлова мікроскопія. Безпосереднє дослідження клітин з вогнищ ушкоджень. При цьому встановлюється характерний метаморфоз клітин – поява гігантських багатоядерних клітин з внутрішньоядерними еозинофільними включеннями. Метод на сьогодні широко не використовується, тому що має низьку чутливість і специфічність. Результат досліджень значною мірою залежить від кількості клітин, отриманих для цитологічного аналізу.

Електронна мікроскопія. За допомогою цього методу в клінічних зразках хворих на ГВІ виявляються характерні за морфологією вірусні частини. Перевагою методу є його експресивність (2-3 год). Недоліком методу є низька специфічність, неможливість типового диференціювання ВПГ. Однак, останній недолік може бути усунутий при наявності типоспецифічних сироваток для застосування в імунній електронній мікроскопії. Недоліком методів ПЕМ та ІЕМ є необхідність мати дороге обладнання (електронний мікроскоп) та спеціально підготовлений для роботи на ньому персонал.

Культуральний метод. Цей метод виявлення та ідентифікації вірусу, за висновками багатьох дослідників, залишається в наш час «золотим стандартом». Всі 6-герпесвіруси добре репродукуються у різних первинних і перещеплюваних лініях клітин людського і тваринного походження. З метою виділення на них ВПГ може бути використаний різний біоматеріал від хворих: везикулярна рідина, кров, сироватка чи плазма крові, слина, слизова чи спинномозкова рідини, мате-

ринське молоко, слиз із уражених органів, а також біопсійний матеріал.

Цитопатичні зміни в інфікованих ВПГ клітинах характеризуються або появою гігантських багатоядерних клітин, або утворенням клітинних конгломератів у вигляді «бляшок» без злиття цитоплазми.

Культуральний метод є високоспецифічним (практично 100 %) і високочутливим (більше 90 %), дозволяє здійснювати типову диференціацію ізолятів у реакції нейтралізації на культурі клітин, визначати їх інфекційну активність і антивірусну чутливість.

Поряд з перевагами даного методу він має недоліки: залежність від термінів узяття матеріалу (необхідно його брати за можливості в ранній термін від початку захворювання) і кількості в ньому вірусних часток; виявлення цитопатичної дії вірусу можливе лише після 3-7 діб від зараження клітин і необхідність проведення 2-3 пасажів для закріплення інфекційної активності ізоляту з метою його подальшої ідентифікації за допомогою типоспецифічних сироваток до ВПГ. При цьому необхідно пам'ятати, що негативний результат вірусовиділення не виключає діагноз ВПГ-інфекції у хворого [9].

Метод виділення ВПГ на курячих ембріонах і в організмах лабораторних тварин у даний час частіше застосовується в експериментальних дослідженнях.

Широке розповсюдження впродовж останніх років набули **методи детекції герпесвірусних антигенів за допомогою МФА та ІФА**, засновані на реакції специфічного зв'язування антиген-антитіло. В МФА використовуються флюоресціюючі імуноглобуліни, а в ІФА – моноклональні антитіла до ВПГ, частіше кон'юговані з пероксидазою хрому. Деякі властивості, що характеризують ці методи, наведені в таблиці 1 [9, 12].

У практичній роботі широко застосовуються серологічні методи імуноферментного визначення специфічних антитіл класів IgM і IgG до ВПГ. У комерційних тест-системах останніх років використовуються рекомбінантні або синтетичні білки ВПГ. Виявлення в крові хворих IgM розцінюється як показник гострого перебігу ВПГ-інфекції, а IgG – перенесення захворювання в минулому.

Альтернативним визначенню IgM є метод виявлення «ранніх» низькоавідних антитіл класу IgG, що утворюються при розмноженні вірусу в організмі хворого на початку захворювання.

Лабораторні тести для виявлення антигену ВПГ

Характеристика тестів	Виявлення антигену ВПГ за допомогою	
	МФА	ІФА
Чутливість	> 80 %	Не менше 90 %
Специфічність	Висока	Висока
Швидкість виконання	1-2 год	3-3,5 год
Переваги	Відносно недорогі Простота виконання Доступність обладнання	
	Люмінесцентний мікроскоп	Імуноферментний аналізатор
	Можливість автоматизації та кількісного обліку результатів дослідження	
Недоліки	Недостатня чутливість (не 100 %)	
	Залежність результатів тесту від наявності у мазку вірус-інфікованих клітин. Відсутність можливості типоспецифічної диференціації ВПГ.	За даними електронної мікроскопії, у зразку інфекційного матеріалу повинно бути не менше як 10^6 вірусних частинок. Більшість сучасних тест-систем не дозволяє диференціювати типи ВПГ.

В Україні для діагностики ВПГ-інфекції застосовуються імуноферментні тест-системи НПК «Діапроф-Мед» «DIA-HSV 1/2 IgM» і «DIA-HSV 1/2 IgG» для визначення антитіл класів IgM і IgG до ВПГ 1-го та 2-го типів. У порівняльних дослідженнях з аналогічними тест-системами інших країн показана їх висока чутливість і специфічність. Для визначення антитіл класу M і G тільки до ВПГ 2 типу у сироватці та плазмі крові хворого розроблена імуноферментна тест-система «DIA-HSV 2 IgM» і «DIA-HSV 2 IgG». За допомогою останньої тест-системи може бути здійснено не лише якісний, але й напівкількісний аналіз в одиницях DIA Units (DU) за наведеною в інструкції з використання тест-системи формулою.

Враховуючи той факт, що значна частина клінічно здорових осіб мають антитіла до ВПГ, їх виявлення не може розглядатися як єдиний критерій для постановки діагнозу захворювання. До того ж суттєвим недоліком ІФА є не тільки зазначена в таблиці відсутність можливості диференціації між першим і другим типами ВПГ, але й диференціації між первинною і рецидивною інфекцією. Тому постійно ведуться роботи щодо вдосконалення даного методу. В зазначеному плані заслуговує на увагу метод *Western-blot* (WB) та його модифікації, які мають ряд переваг порівняно з вище-

наведеними методами ІФА. Принцип WB полягає в тому, що в поліакриламідному гелі на основі відмінностей в молекулярній масі білки ВПГ дослідних зразків розділяються. Потім вони переносяться на нітроцелюлозний фільтр, де ідентифікуються за допомогою зв'язаних з ферментом індикаторних антитіл. Переваги WB полягають у тому, що метод дозволяє визначати антитіла до ширшого спектру вірусних протеїнів (до 15-18) та точно диференціювати один тип вірусу від іншого (ВПГ-1 та ВПГ-2). За допомогою цього тесту є можливість розпізнавати перші симптоматичні епізоди рецидивної інфекції від істинної первинної, а також визначати сероконверсію у хворих у динаміці захворювання.

З урахуванням складності та дорожнечі WB знайшов застосування не всюди, а лише в деяких країнах та частіше як типоспецифічний референс-тест [9].

Іншим важливим методом для діагностики ВПГ-інфекції, розробленим за останні роки, є **виявлення антитіл до глікопротеїдів G-1 і G-2**, які вважаються унікальними для кожного із типів ВПГ. Різні модифікації *immunoblot*, що зараз проходять випробування в наукових лабораторіях ряду країн, спрямовані на підвищення чутливості і специфічності методів діагностики ВПГ-інфекції, а та-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кож можливості диференціації ВПГ-1 від ВПГ-2. Відносно одної з таких тест-систем (*Gull gG-EIA*) повідомлено у друці, що вона має високу чутливість і специфічність. Проте, можливі несправнонегативні результати у разі надто раннього дослідження крові хворого, тому що антитіла до gG виробляються тільки через 1-3 міс. від початку захворювання. У зв'язку з цим, зазначений тест має ретроспективне значення і не може бути застосований у плані діагностики в гострий період захворювання [13].

Найчутливішим методом, що дає змогу виявляти ДНК вірусу простого герпесу, є **ПЛР**. З її допомогою можна визначити 0,01 нг ДНК, що перевищує чутливість ізоляції вірусу на культурі клітин в середньому не менш ніж у 100 разів [14].

Для виключення перехресної контамінації з близькоспорідненими мікроорганізмами, а також із ДНК організму хазяїна використовується набір специфічних олігонуклеотидів-праймерів.

У даний час ПЛР широко застосовується в клінічній практиці, особливо з метою виявлення персистуючих, латентних і рецидивних форм захворювання, а також для уточнення сумнівних результатів серологічних досліджень [1, 14, 15]. Особливе значення ПЛР набула у діагностиці внутрішньоутробної інфекції у зв'язку з частою відсутністю специфічних клінічних проявів у вагітних жінок [13].

За допомогою ПЛР можлива детекція ВПГ в різноманітних біологічних рідинах і в біопсійному матеріалі, в тому числі у фіксованих формаліном тканинах. Важливою властивістю ПЛР є одержання результатів аналізу протягом однієї робочої доби.

Поряд з високою чутливістю і специфічністю методу, недоліком його є низька прогностична цінність. Це зв'язано з тим, що у випадку виявлення латентного вірусу він не завжди призводить до розвитку захворювання, і тільки негативний результат ПЛР має 100 % діагностичне значення. У зв'язку з цим, очевидна важливість розвитку і більш широкого використання кількісних методів ПЛР.

В Україні для діагностики ВПГ-інфекції НПК «Діапроф-Мед» розроблений і застосовується в практиці тест-набір «*DIA-AmpliSens HSV 1/2*», що дозволяє виявити ДНК ВПГ 1/2 у концентрації не менш ніж 5 000 геномів у 1 мл.

Наприкінці слід відзначити, що різні діагностичні методи, які застосовуються останнім часом для встановлення етіологічного діагнозу, варіюють за основними критеріями – специфічністю та

чутливістю, мають як свої переваги, так і недоліки. У кожному конкретному випадку вибір діагностичних методів багато в чому залежить від форми та тяжкості ГВІ, а також професійної поінформованості лікаря стосовно сучасних методів діагностики. Потрібно особливо відзначити, що встановлення точного клініко-лабораторного діагнозу і тактика ведення хворих на ГВІ багато в чому залежать від правильної інтерпретації результатів лабораторного аналізу.

Література

1. Malkin J-E. The continuing spread of HSV infection. *Worldwide epidemiology // Herpes*. - 2005. - V. 12, N 3. - P. 77.
2. Mindel A. Genital herpes - the «forgotten epidemic» // *Ibid*. - 1994. - V. 1, N 2. - P. 39-48.
3. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей. - Харьков: Факт, 1998. - 80 с.
4. Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть // *Сучасні інфекції*. - 1999. - № 2. - С. 18-23.
5. Sandström E., Whitley R.J. The increasing importance of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and the human Herpesviruses types 6, 7 and 8 // *Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual meeting*. *Herpes*. - 1995. - P. 1-29.
6. Kimberlin D.W. Neonatal HSV infections: the Global Picture // *Ibid*. - 2004. - V. 11, N 2. - P. 31-32.
7. Kimberlin D.W. Herpes Simplex Virus Meningitis and Encephalitis in Neonates // *Ibid*. - 2004. - N 11, Suppl. 2. - P. 65A-76A.
8. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов - новые патогены семейства *Herpesviridae* // *Вопр. вирусол.* - 1991. - № 3. - С. 105-111.
9. Griffiths P.D., Volpi A. Progress with diagnostic tests and vaccines for alpha-herpesviruses // *Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 5th Annual Meeting*. *Herpes*. - 1997. - P. 1-68.
10. Sandström E., Whitley R.J. Genital and orofacial Herpes simplex virus infections – clinical implications of latency // *Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual meeting*. *Herpes*. - 1995. - P. 29-36.
11. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике // *Инфекции и антимикробная терапия*. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 1-9.
12. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Львов Д.Н., Никитина А.А. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека // *Вопросы вирусологии*. - 2000. - № 4. - С. 7-13.
13. Ashley R.L. Wu L., Pickering J.W. et al. Premarket evaluation of a commercial glycoprotein G – based enzyme

immunoassay for herpes simplex virus type – specific antibodies / J. Clin. Microbiol. - 1998. - V. 36. - P. 294-295.

14. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции: Методические рекомендации для врачей. – Томск: Кольцово, 2000. – 12 с.

Walf A. Frequency of HSV shedding as measured by PCR // Herpes. – 2005. - V. 12, N 3. – P. 77.

© Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К., 2006
УДК 616:612.017

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

ЗНАЧЕННЯ СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНУ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Одеський державний медичний університет

Одними з цитокінів, що утворюються і виділяються клітинами у відповідь на вірусне ураження, є інтерферони (IFN). Систему IFN складають IFN, рецептори та гени IFN, вона є універсальною системою захисту організму від проникнення та функціонування в ньому генетично чужорідної інформації. Систему IFN за значущістю можна порівнювати лише з імунною, яку вона за універсальністю переважає. Ця універсальність IFN робить його важливішим фактором неспецифічної резистентності організму [1-4].

Одною з важливіших функцій системи IFN є противірусна, яка здійснюється шляхом стимуляції синтезу противірусних білків в інтактних клітинах. Це забезпечує розвиток так званого противірусного стану клітин. Крім противірусної активності відомо близько 100 непротівірусних ефектів IFN, які умовно можна розділити на декілька груп: антипроліферативні (у т.ч. протипухлинні), імуномодуючі, антимікробні, протизапальні, радіопротективні [2, 4-6].

Система IFN не має спеціалізованих клітин та органів. Вона є в кожній клітині, тому що кожна клітина може бути зараженою вірусом і повинна володіти здатністю до розпізнавання та елімінації чужорідної генетичної інформації [1, 7, 8].

Хоча система IFN, разом із системою імунітету, еволюційно виникла з появою перших риб близько 500 млн років тому, відкрито IFN лише в середині XX століття. Ще задовго до відкриття IFN вчені спостерігали таке явище: після зараження вірусами одного типу клітини ставали несприятливи-

ми до зараження іншими вірусами. Інтерес викликав такий варіант, при якому організм після введення непатогенних вірусів ставав несприятливим до подальшого зараження смертельно небезпечними збудниками. Такий засіб захисту від вірусів за допомогою вірусів принципово відрізнявся від вакцинації, при якій включаються механізми специфічного імунітету. Цей феномен назвали інтерференцією (*interference* – перешкода, перегорода). У 1957 р. А. Isaaks та J. Lindenmann встановили, що процес інтерференції пов'язаний з продукцією клітинами невідомого білка, який назвали інтерфероном. А. Isaaks встановив 3 основні властивості IFN: належність до білків, видову специфічність і здатність утворюватися практично всіма ядерними клітинами. Доведено, що IFN продукується лише у хребетних тварин у відповідь на проникнення вірусу або введення індукторів IFN до організму [4-6, 9, 10].

Цікавим є те, що клітини, які зазнали дії інтерферону в невеликих концентраціях, пізніше, після відповідної стимуляції, виділяють його більше, ніж клітини, які не зазнали його дії [1, 11]. Таке явище отримало назву праймінг (*priming* – ґрунт, ґрунтування).

За сучасними уявленнями, IFN належать до цитокінів (медіаторів імунітету) та представлені родиною білків, які володіють противірусною, імуномодуючою та протипухлинною активністю, що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії та гомеостатичних агентів [3, 6, 9]. Посилюють синтез та утво-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рення IFN такі цитокіни, як фактор некрозу пухлин (TNF), інтерлейкін (IL) -1, IL-12 та IL-15. Пригнічують інтерферогенез IL-5, IL-10 та інші [2, 5, 6, 10].

IFN отримали свою назву завдяки тому, що всі ці білкові речовини володіють противірусною активністю, яка проявляється при взаємодії вірусів з клітинами [1, 3, 9, 11]. *Interferene with* – перешкоджати (реплікації вірусів).

Залежно від структурних і функціональних властивостей усі IFN підрозділяються на два типи:

IFN I типу (кислотостійкі IFN-a, IFN-b, IFN-w та IFN-t) продукуються більшістю клітин у відповідь на дію вірусів, дволанцюгових РНК або ряду синтетичних сполук;

IFN II типу (іmunний IFN, кислотолабільний IFN-g) продукується Т-лімфоцитами та натуральними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на чужорідні антигени та мітогени [4-6, 9-12].

Такий розподіл ґрунтується на тому, що біологічна дія IFN I типу забезпечується за допомогою загальних клітинних рецепторів, тоді як IFN II типу використовує самостійні рецептори. До того ж, IFN I типу мають схожі спектри активності, які відрізняються від спектрів активностей IFN II типу. За силою противірусної активності IFN I типу перевищує в 10 разів IFN II типу. Неоднакова виразність антивірусної дії спостерігається також серед різних підтипів IFN-a [3, 4, 9, 12].

IFN I типу є одними з перших натуральних бар'єрів на шляху інфекції. IFN-a справляє системний вплив, IFN-b - переважно місцевий. IFN I типу викликають експресію на мембранах клітин молекул HLA (антигени лейкоцитів людини) I класу [1, 6, 13].

IFN-a та IFN-b є стійкими до низьких значень рН (зберігають стабільність при рН 2) та нагрівання при 56 °C [5, 6, 10, 14].

Як правило, у відповідь на вплив індукторів IFN I типу одночасно активуються IFN-a та IFN-b [4-6, 9].

IFN-a - це родина з 20 близькоспоріднених поліпептидів. Молекула IFN-a має молекулярну масу близько 18 кД та складається з 166 амінокислотних залишків. IFN-a є мономером. Гени IFN-a знаходяться в 4-й хромосомі у мишей та в 9-й хромосомі у людини, не містять інтронів [7, 11, 13].

Раніше вважали, що IFN-a продукують лейкоцити, тому його назвали лейкоцитарним IFN. Але сьогодні відомо, що практично всі клітини, в разі певних умов стимуляції, можуть бути продуцентами IFN-a. Однак, максимальну кількість цього ци-

токіну продукують попередники дендритних клітин другого типу. Вони здатні секретувати в 200-1000 разів більше IFN-a, ніж інші клітини лімфоїдного ряду [6, 11, 13, 15].

Основними індукторами синтезу IFN-a є віруси та вірусні продукти, серед яких основне місце займає дволанцюгова РНК. Серед інших індукторів описано бактерійні ендотоксини, окремі паразити (*Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycoplasma*), цитокіни та ростові фактори (IFN-b, IFN-g, фактор стимуляції утворення колоній макрофагів (M-CSF), IL-2).

Різні субтипи IFN-a на 70-80 % гомологічні між собою за амінокислотною послідовністю. Первинна структура при порівнянні з IFN-b та IFN-g виявляє лише 30 % та 10 % гомології відповідно [5, 6, 9, 16].

Біологічні функції IFN-a спрямовані на пригнічення вірусної інфекції та пухлинного росту. IFN-a стимулює природжену імунну відповідь, бере участь в узгодженні початкової природженої з подальшою адаптивною імунною відповіддю [12, 13, 17, 18].

Також IFN-a здатний безпосередньо стимулювати NK-клітини, сприяє спрямуванню імунної відповіді за гуморальним типом та посилює клітинну імунну відповідь. Під впливом IFN-a посилюється експресія основного комплексу гістосумісності (МНС) I класу, секреція IgG В-лімфоцитами, виживання цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів [6, 11, 13, 19, 20].

IFN-b – димер, як і IFN-a складається з 166 амінокислотних залишків. IFN-b належить до глікопротеїдів. Молекулярна маса IFN-b близько 24 кД. Структурні гени IFN-b не мають інтронів, локалізовані в тих самих хромосомах, що й IFN-a [1, 5, 6, 14, 16].

Спочатку IFN-b мав назву фібробластний IFN: припускалося, що його клітинами-продуцентами є фібробласти. За сучасними даними, продукують IFN-b, переважно, активовані лімфоїдні дендритні клітини. IFN-b синтезується у відповідь на індукцію РНК природного або синтетичного походження, а також конканавалін [4, 5, 11].

Біологічні властивості IFN-b та IFN-a однакові.

IFN-w відкрито при аналізі бібліотеки ДНК, присутні ні у всіх видів тварин. У людини з 6 представників цієї підгрупи IFN тільки один існує в функціональній формі, а інші представлені псевдогенами IFN-t або трофобластні IFN, які було виявлено лише у корів та овець в епітелії ембріонів на ранішній стадії ембріонального розвитку [4, 9].

IFN- γ не мають структурної гомології з IFN I типу. Гени IFN- γ розташовані в 10-й хромосомі у мишей та в 12-й у людини, містять інтрони (1 короткий, 2 більш довгих). Молекулярна маса IFN- γ 45 кД, його молекула складається з 143-146 амінокислотних залишків. IFN- γ належить до глікопротеїдів, нестійкий до низьких значень рН та нагрівання [5, 6, 10, 13, 20].

IFN- γ називають імунним IFN: його продукують імунні Т-лімфоцити – субпопуляції Th1 (Т-лімфоцити-помічники 1), CD8+, CD4+, Тс-лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити) та NK-клітини. Найсильнішими продуцентами IFN- γ є CD4+. У них синтезується приблизно в 12 разів більше IFN- γ , ніж в CD8+. Посилення синтезу IFN- γ відбувається також за допомогою IL-1. Але головним цитокином, необхідним для синтезу IFN- γ , є IL-12. Він стимулює продукцію IFN- γ за рахунок експресії його гену та прискорення зчитування інформації мРНК в клітинах-продуцентах [4, 11, 21].

Специфічні рецептори IFN- γ експресуються практично на всіх клітинах. Фізіологічні ефекти IFN- γ спрямовані як на підтримку неспецифічного запалення, так й на регуляцію адаптивної імунної відповіді [1, 3, 4, 10, 11].

Встановлено, що IFN- γ є основним активатором макрофагів серед цитокінів. Крім того, IFN- γ активує клітини ендотелію, посилює експресію молекул МНС I та II класів, стимулює поляризацію Th-лімфоцитів у напрямку Th1-лімфоцитів. IFN- γ регулює адаптивну імунну відповідь, впливаючи на антигенпрезентуючі фагоцити та лімфоцити, які розпізнають антиген. Високий рівень продукції IFN- γ асоціюється з ефективною імунною відповіддю проти внутрішньоклітинних патогенів, а також з імуноопосередкованою та аутоімунною патологією на підставі реакцій гіперчутливості уповільненого типу. IFN- γ здатний справляти незворотну цитотоксичну дію на трансформовані клітини та зворотну дію на нормальні клітини [1, 5, 7, 11, 15].

Слід враховувати, що IFN не впливають безпосередньо на внутрішньоклітинні процеси. Ці цитокіни лише взаємодіють з рецепторами, які розташовані на поверхні мембран клітин (рецепторний ендозитоз). Специфічні рецептори до IFN- α та IFN- β знаходяться практично на всіх типах клітин. Кількість таких рецепторів може варіювати від 150 до 5 000 молекул на клітину. Кількість специфічних рецепторів до IFN- γ значно вища – від 5 до 20 і навіть 100 тис. молекул на клітину. Встановлено, що кількість рецепторів на поверхні клітин залежить від їх типу, віку та інших характе-

ристик. Максимальна кількість рецепторів до IFN I типу знайдена на клітинах плаценти. Рівень рецепторів на клітинній мембрані – величина динамічна: під дією високих доз IFN їх кількість на клітинах знижується в декілька разів (що говорить про те щоденного введення IFN). Експресія рецепторів відновлюється лише на 2-3-ю добу [1, 4, 6, 9, 10].

Рецептор до IFN- α та IFN- β вперше описано у 1994 р. Novick із співавторами. Його молекулярна маса дорівнює 95 кД, а в комплексі з IFN – приблизно 150 кД. Рецептор IFN- α та IFN- β кодується геном, що знаходиться в 21-й хромосомі. Рецептор до IFN- γ кодується геном, який розташований в 6-й хромосомі, але для свого функціонування потребує присутності гена з 21-ї хромосоми [1, 6].

Хоча IFN- α та IFN- β використовують той самий рецептор, існує різниця в їх дії. Наприклад, IFN- β не проявляє багатьох протипухлинних властивостей, які має IFN- α [1, 7, 22, 23].

Рецептори IFN характеризуються достатньою видовою специфічністю. На рівні рецепторів може реалізуватися також сприйнятливості або резистентності клітин до IFN в межах видової специфічності. Видоспецифічність IFN не є абсолютною, відомо випадки перехресної сприйнятливості клітин інших видів тварин до IFN певної видової специфічності [9, 22, 24, 25].

Після зв'язування IFN з рецепторами відбувається ініціація ланцюга складних внутрішньоклітинних процесів, включаючи передачу сигналу до ядра та активацію транскрипції генів, які відповідають на IFN. Транскрипція відповідних генів та синтез відповідних білкових продуктів призводить до запуску та реалізації внутрішньоклітинних ефекторних механізмів, які є специфічними для дії IFN. Результатом цих процесів є численні ефекти IFN на клітинному, системному рівні та на рівні організму в цілому [4, 9, 25, 26].

В основі всіх ефектів IFN- α , IFN- β та IFN- γ знаходяться зміни активності певних генних комплексів клітин, так званих інтерферон-стимульованих генів (ISG). Продукти цих генів доволі різноманітні: ферменти, нуклеотид-зв'язуючі білки, фактори транскрипції антигенів лейкоцитів людини (HLA), регуляторні білки, лімфоцитарні антигени, цитокіни, а також деякі білки, функція яких досі не встановлена. Продукти ISG беруть участь одночасно в реалізації декількох функцій IFN. Слід відзначити, що й деякі функції IFN (наприклад, протівірусна та протипухлинна) перебувають під контролем декількох ISG [4, 6, 10].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Здатність IFN гальмувати розмноження клітин стала відомою в 1962 р. До антипроліферативного ефекту виявилися чутливими нормальні та пухлинні клітини; максимальною чутливістю володіли клітини, які швидко розмножувалися. Доведено, що IFN- γ має ефективнішу антипроліферативну дію, ніж IFN- α та IFN- β . Також встановлено синергізм у пригніченні проліферації клітин між IFN- γ , з одного боку, та IFN- α , IFN- β і TNF – з іншого. Механізм цього явища не вивчено, хоча відомо, що він пов'язаний із пригніченням IFN експресії протоонкогенів [1, 4, 6].

В основі антипроліферативної дії IFN знаходиться декілька механізмів:

1. IFN можуть безпосередньо пригнічувати ріст пухлин;

2. Під їх впливом відбувається активація Тс-лімфоцитів, NK-клітин і макрофагів, які здійснюють лізис пухлинних клітин;

3. IFN інтенсифікують експресію онкогенів на поверхні пухлинних клітин, що активує їх розпізнавання Тс-лімфоцитами та, відповідно, посилює лізис;

4. IFN впливають на продукцію антитіл, які обмежують ріст пухлин [1, 6].

Також IFN є інгібіторами гемопоєзу. Можливо, IFN- γ бере участь у патогенезі апластичної анемії [1, 4, 13].

Противірусна активність IFN є достатньо високою: пригнічення вірусної реплікації спостерігається при концентрації IFN 3×10^{-14} . М.А. Isaaks показав, що ефекти IFN пов'язані зі специфічними змінами, які відбуваються в метаболізмі клітини: під впливом IFN клітина переходить в особливий стан «несприятливості до вірусної інфекції». Відбувається активація IFN-залежних ферментних систем і поява в цитоплазмі нових IFN-індукованих білків. Серед них найбільш вивченими є: 2'5'-OAS (2'5'-олігоаденілатсинтетаза), PKR (*double-stranded RNA-activated protein kinase*), протеїн Mx (макрофагальні хемоатрактуючі білки) з найзначнішим противірусним ефектом. Противірусна дія IFN також пов'язана з макрофагальною iNOS (NO-синтаза) та RNA-зв'язувальним білком [4, 6, 27-29].

Назві 2'5'-OAS відповідає родина специфічних для IFN ферментів. Під впливом IFN їх активність зростає у 50-100 разів, а активність PKR – у 20 разів [1, 2, 4, 9].

За силою противірусної активності IFN I типу перевищують в 10 разів IFN II типу. Неодноразова активність противірусної дії встановлена також серед різних підтипів IFN- α [4-6, 10]. До того ж, різні

типи IFN використовують різні механізми противірусної дії. Наприклад, IFN- γ не індукує синтез протеїну Mx, але під його впливом спостерігається активація гена Inos [4, 26, 29, 30].

2'5'-OAS є найбільш вивченим IFN-залежним ферментом, який каталізує синтез коротких моно-, ди-, три- та тетраполіаденілатів на основі АТФ. Активність 2'5'-OAS проявляється лише за наявності двоспіральної РНК (дсРНК). 2'5'-олігоаденілати виконують функцію активатора клітинних ендонуклеаз, зокрема РНКазі L. Внаслідок активації РНКазі відвертається зчитування чужорідної генетичної інформації за рахунок руйнування моноспіралі знову синтезованої РНК. Однак, РНКазі не здатна розщепити двоспіральну РНК [4, 6, 29].

Іншим незалежним механізмом противірусної дії є активація PKR. У результаті складних процесів, які відбуваються також за наявності дсРНК, зупиняється синтез нового білка, зокрема білка віріону. Поєднання обох вище означених механізмів забезпечує надійний противірусний захист організму в цілому [1, 20, 25].

Описано й інші механізми противірусної дії IFN:

1. Пригнічення метилування синтезованих мРНК, що виключає їх участь у синтезі білка;

2. Активація фосфодіестерази, яка призводить до виключення участі тРНК у процесі збирання білкового поліпептиду на рибосомах;

3. Специфічне пригнічення трансляції вірусних тРНК без впливу на синтез білків;

4. Пригнічення збирання віріонів і пупкування часток, які містять вірус.

Однак, ці реакції є активними відносно обмеженого числа вірусів та не потребують присутності дсРНК [4, 16, 21].

За допомогою IFN пригнічуються практично всі стадії реплікації вірусів, включаючи проникнення, транскрипцію, трансляцію, а також вихід вірусів з інфікованих клітин. Тому до дії IFN чутливими є практично всі віруси, які містять РНК або ДНК. Останнім часом встановлено наявність штучно отриманих вірусів-мутантів, які відповідають на дію IFN слабкою реакцією або відсутністю такої реакції [1, 4, 6, 10].

Противірусна дія IFN в організмі залежить також від їх впливу на імунну систему. Вони, наприклад, посилюють активність цитотоксичних клітин (К-клітини, NK-клітини, Тс-лімфоцити), здатних знищувати власні клітини, уражені вірусами, активують макрофаги, посилюють фагоцитоз, індукують експресію таких цитокінів, як IL-1, IL-6, IL-10, TNF та MIG (монокін, індукований IFN- γ).

Стимуляція функціональної активності клітин фагоцитарної системи та NK-клітин лежить в основі антибактерійної дії препаратів IFN. Якщо спочатку, після відкриття IFN, вважали, що ця система склалася в процесі еволюції для захисту організму від вірусної інфекції, в 1970 р. висловлено думку, що захисна дія IFN не обмежується лише вірусами. Встановлено інтерферогенну активність хламідій, рикетсій, найпростіших, грибів і бактерій (*Staphylococcus*, *Brucella*, *Mycobacteria*, *Salmonella*, *E. coli* та ін.) та продуктів їх життєдіяльності. Утворення IFN викликали життєздатні та інактивовані бактерії. Тип IFN залежав від виду клітин-продуцентів, на які вони впливали. Основними клітинами-продуцентами IFN виявилися клітини ретикулоендотеліальної системи. В подальшому було встановлено, що ендогенний IFN, який індукується бактеріями або їх дериватами, та екзогенний IFN справляють протективну дію при деяких грам-позитивних та грам-негативних інфекціях [4, 6, 21].

Механізм захисної дії IFN при бактерійних інфекціях може реалізуватися через порушення життєдіяльності мікробів (антибактерійний фактор), запобігання клітин організму від дії токсинів (антитоксичний фактор) та імуномодулювальну активність, передусім, відносно фагоцитів і NK-клітин [6].

IFN відіграють важливу роль у диференціації Th-лімфоцитів, сприяючи переважному розвитку Th1-клітинного типу імунної відповіді, яка є необхідною для реалізації ефективного противірусного імунітету [6, 10].

Продукція IFN- γ (разом з IL-3, IL-6, IL-12, IL-15 і TNF) є надійним маркером субпопуляції Th1-лімфоцитів. Маркерами субпопуляції Th2-лімфоцитів можуть бути IL-4 та IL-10. Крім того, вони продукують широкий спектр цитокінів: IL-3, IL-5, IL-6, TNF і G-CSF (фактор, який стимулює утворення колоній гранулоцитів). Баланс цитокінів визначає напрямки диференціювання Th-лімфоцитів. У подальшому Th1-лімфоцити, за участю IFN- γ та інших цитокінів, активують цитолітичні реакції, реакції гіперчутливості уповільненого типу та фагоцитоз. Th2-лімфоцити активують процес утворення антитіл, продукцію медіаторів запалення та алергії [4, 8, 11].

Слід підкреслити, що IFN- γ для Т-лімфоцитів (на рівні Th1- та Th2-лімфоцитів) виконує функції позитивного або негативного регулятора проліферації та диференціації. IFN- α у фізіологічних концентраціях за таких умов активує ефектори

цитотоксичності та В-лімфоцити. У високих концентраціях IFN- α здатний гальмувати диференціювання та активність усіх імунних ефektorів [4, 12, 13].

IFN володіють вираженою імуномодулюючою активністю, яка є плейотропною. IFN здатні стимулювати або пригнічувати функціональну активність клітин імунної системи, справляють вплив на проліферацію, диференціювання та репопуляцію стовбурових клітин, неспецифічну цитотоксичність нормальних і сенсibilізованих лімфоцитів, NK-клітин, антитілозалежну цитотоксичну активність лімфоцитів крові [1, 6, 9, 10].

Відомо, що порушення реалізації дії IFN призводить до неможливості здійснення його численних ефектів (противірусного, антипроліферативного, імуномодулювального, радіопротекторного та ін.), до порушення сформованих міжклітинних взаємодій. Висунуто припущення, що дефекти системи IFN призводять до порушення функцій імунної системи та, як наслідок, до підвищення ризику розвитку хронічних інфекційних та онкологічних захворювань [10, 20, 28, 31].

На жаль, даних про клінічну значущість IFN при захворюваннях людини (у тому числі інфекційних) сьогодні недостатньо. Дослідження інтерферонного статусу є необхідною умовою сучасної діагностики інфекційних і неінфекційних захворювань, відображає характер перебігу захворювання, дозволяє прогнозувати наслідки хвороби, оцінити ефективність застосованої терапії та розробляти нові підходи до удосконалення противірусної терапії.

Література

1. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської / За ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
2. Малашенкова І.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза (обзор) // Терапевт. архив. – 1998. – № 11. – С. 35-39.
3. Ершов Ф.И. Интерфероны (К 40-летию открытия) // Вопросы вирусологии. – 1998. – № 6. – С. 247-252.
4. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 5. – С. 28-40.
5. Карпов О.В., Співак М.Я., Михайленко О.М. ВІЛ-інфекція та інтерферон: молекулярно-біологічні аспекти. – Київ: Фітосоціоцентр, 2003. – 184 с.
6. Співак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
8. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина. – Здоровье, 2003. – 240 с.
9. Завелевич М.П., Деев В.А., Рыбалко С.Л. Современные представления о системе интерферона // Лабор. диагностика. – 2004. – № 4. – С. 65-72.
10. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
11. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
12. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – London: Academic Press, 2000. – 2015 p.
13. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-33.
14. Callard R.E., Garing A.J.H. The Cytokine Factsbook. – London: Harcourt Brace & Co, 1995.
15. Thomson A.M. ed. Cytokines handbook. – London ect: Acad. Press, 1992: XI. – 425 p.
16. Kuby J. Immunology. Third Edition. – 1997. – 664 p.
17. Baron S., Coppenhaver D.H., Biansini F. et al. (eds.) Interferons: Principles and medical applications. – The University of Texas Medical Branch at Galveston, TX, 1992. – P. 95-105.
18. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M. et al. The nature of principal type 1 interferon-producing cells in human blood // Science. – 1999. – V. 284. – P. 1746.
19. Freud M., Link H., Schmidt R.E., Welte K., eds. Cytokines in hemopoiesis, oncology and immunology. – Berlin: Springer-Verlag, 1994: XXVI. – 711 p.
20. Use G., Lutfalla G., Mogensen K.E. a- and g-interferons and their receptor and their friends and relations // J. Interferon and Cytokine Res. – 1995. – V. 15, N 1. – P. 3-26.
21. Соловьев И.В., Бахтемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.
22. Yannigan G.E., Gewert D.R., Williams B.R.G. Characterization and regulation of a-interferon receptor expression in interferon-sensitive and resistant human lymphoblastoid cells // J. Biol. Chem. – 1984. – V. 259. – P. 9456-9460.
23. Pestka S. The interferon receptors // Semin. Oncol. – 1997. – V. 3, Suppl. 9. – P. S918-S940.
24. Pestka S. Interferon standarts and general abbreviations // Interferon. – 1986. – V. 119. – P. 16-21.
25. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford University Press, 1994. – 284 p.
26. Shuai K. Interferon-activated signal transduction to the nucleus // Current Opinion in Cell Biology. – 1994. – V. 6, N 2. – P. 253-259.
27. Rebouillat D., Marie I., Hovanessian A.G. Molecular cloning and characterization of two related and interferon-induced 50-kDa and 30-kDa proteins highly similar to 2'-5' oligoadenylate synthetase // Eur. J. Biochem. – 1998. – V. 257, N 2. – P. 319-330.
28. Gale M., Zhou Q., Rudinski A. et al. Cell cycle control of the interferon-induced protein kinase PKR in primary murine T cells // Eur. Cytokine Netw. – 1998. – V. 9, N 3. – P. 324.
29. Martinand C., Sauhzada T., Silhol M. et al. The RNase L inhibitor (RLI) is induced by double-stranded RNA // J. Interferon Cytokine Res. – 1998. – V. 18, N 12. – P. 1031-1038.
30. Parr M.B., Parr E.L. Interferon-gamma up-regulates intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 and recruits lymphocytes into the vagina of immune mice challenged with herpes simplex virus-2 // Immunology. – 2000. – V. 99, N 4. – P. 540-545.
31. Chany C. Mechanism of homeostatic regulation of tissue growth and reversion of transformed cells to nonmalignancy: a Yin-Yang problem // J. Interferon Cytokine Res. – 1990. – V. 10, N 2. – P. 453-459.

П.В. Гриза

ГЕПАТИТЕ: ДОСЯГНЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИІнститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вперше гепатит Е був виділений і описаний М.С. Балаяном в 1983 р. у хворих на гепатит «ні А ні В» військовослужбовців Радянської Армії, які воювали в Афганістані.

При ретроспективному дослідженні, проведеному у 90-х роках, ученим удалось ідентифікувати молекулярні компоненти вірусу і він був названий вірусом Е. Назва вірусу Е відповідає алфавітному порядку відомих на сьогодні вірусів гепатитів А, В, С, D, а також з метою підкреслити в його назві - ентеральні, ендемічні та епідеміологічні особливості.

Проведені дослідження збудника гепатиту Е показали, що вірус є безоболонковою сферичною частинкою розміром від 27 до 34 нм з наявністю одноланцюгової РНК (7 500 нуклеотидів) позитивної полярності [1]. Міжнародний комітет з таксономії вірусів відніс вірус гепатиту Е до окремої генетичної групи.

Епідеміологічна характеристика гепатиту Е свідчить про нерівномірне розповсюдження інфекції в різних регіонах світу. Найбільшого розповсюдження вона набула в країнах тропічного і субтропічного кліматів, таких як Судан, Індія, Бірма, Пакистан, Ірак, Непал, Чад, Алжир, Киргизія, Латинська Америка тощо. Сьогодні спорадичні випадки гепатиту Е реєструються в країнах з помірним кліматом. Дослідження, проведені в деяких країнах світу з помірним кліматом і не епідемічних щодо гепатиту Е, показали наявність вірусу Е в 1-3 % населення при відсутності реєстрації самого захворювання. Спеціалісти Національного інституту алергії та інфекційних захворювань США вважають, що даний феномен пов'язаний з інфікуванням людей «особливим» штамом вірусу гепатиту Е, який не викликає захворювання. Наявність «особливого» штаму вірусу Е потребує подальшого вивчення і підтвердження його існування. Вважається, що інфікованість населення в світі вірусом гепатиту Е становить близько 20 % [2].

Вірусна інфекція може викликати серед населення поодинокі захворювання та локальні епідемії. Хворіють, як правило, особи віком 15-40 років і, особливо, вагітні жінки. За даними Національного центру з контролю та профілактики захворюваності (НЦКПЗ) США (2005 р.), смертність вагітних, інфікованих вірусом гепатиту Е, становить від 15 до 25 %. Так, у 2004 р. в світі було зареєстровано декілька локальних епідемій гепатиту Е, які викликали захворювання у 10 тис. населення. Смертність вагітних за час епідемії становила 100 осіб [3]. Характерне те, що смертність жінок настає, як правило, в другій половині вагітності. Висока летальність вагітних є своєрідною діагностичною міткою епідемії гепатиту Е.

На гепатит Е хворіє значна кількість дитячого населення, яке проживає в країнах з жарким кліматом. Так, за даними Медичного коледжу S.M.S. Джайпура (Індія), у дітей, що лікувались в дитячому гастроентерологічному відділенні, у 70 % випадків причиною захворювання на гепатит Е було вживання питної води та у 20 % - інфікованої їжі [2].

С.Д. Подимова, А.Г. Азов (2006 р.) показали, що з віком людини збільшується кількість випадків виявлення анти-Е антитіл. Так, у віці від 5 до 9 років антитіла були виявлені у 38 %, тоді як у людей старше 60 років цей показник становив 70 %. У Німеччині серед емігрантів із СРСР у осіб старше 65 років анти-Е антитіла трапляються частіше, ніж у молодих людей [1]. Захворювання на гепатит Е перебігає в тяжчій формі, ніж при гепатиті А, де смертність серед дорослого населення становить 1-2 %, тоді як від гепатиту А - менше 0,4 %. Відмічено, що серед дорослого населення на гепатит Е хворіють частіше чоловіки [4, 5].

Дослідження, проведені вченими Інституту поліомієліту і вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова та Інституту епідеміології і мікробіології ім. М.Ф. Гамалії (Російська Федерація), показали зооноз-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ну природу захворювання. За даними М.І. Михайлова (2004 р.), при обстеженні свиней у Володимирській та Свердловській областях позитивний результат на наявність вірусу гепатиту Е був зареєстрований відповідно у 5,3 і 6,7 %, при обстеженні диких кабанів у Московській та Свердловській областях - відповідно у 29,2 і 20,8 % тварин. Дослідження проводили методом визначення РНК вірусу Е за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [3].

Наявність вірусоносійства гепатиту Е у тварин, м'ясо яких споживається населенням, може викликати як спорадичні, так і масові випадки захворювання на гепатит Е. Доказом того, що вірусом гепатиту Е людина може заразитися від тварин, є випадок, описаний японським вченим С. Теї в 2003 р., коли на о. Хоккайдо 7 людей з'їли сиру печінку вбитого оленя і захворіли на гепатит Е. У цьому ж році Y. Yazaki описав факт смерті кількох людей від гепатиту Е, які вживали в їжу погано просмажене м'ясо та сиру печінку свині - носія вірусу гепатиту Е, що було підтверджено однотипністю вірусу Е померлих людей і свині [3].

Другим шляхом інфікування людини вірусом Е є водний. Вірус Е здатний, на відміну від бактерій, профільтовуватись у ґрунтові води через верхні шари ґрунту. Не виключається контактно-побутовий шлях інфікування вірусом Е. При цьому відмічена невисока контагіозність вірусу в сім'ях, де виявлений хворий на гепатит Е.

За даними НЦКПЗ, у 10-25 % донорів крові в країнах, що розвиваються, були виявлені антитіла до вірусу гепатиту Е. У США 1-5 % донорів крові інфіковані вірусом гепатиту Е [2]. Вдалось встановити, що носіями антитіл анти-Е є категорія населення з можливим інфікуванням гемоконтактним шляхом: хворі на гемофілію, пацієнти, яким часто проводиться гемодіаліз, персонал медичних установ та закладів, які працюють з кров'ю хворих, наркотично залежні особи тощо. Залишається не зрозумілим той факт, що у 40 % хворих на автоімунний гепатит виявляються антитіла до вірусу Е [5]. Сьогодні достовірних даних про трансфузійний шлях передачі вірусу гепатиту Е реципієнтам через донорську кров, її компоненти немає.

Було встановлено, що реплікація вірусу Е в більшій частині проходить у клітинах печінки. При попаданні вірусу гепатиту Е в клітини, його генетичний матеріал поєднується з їх генетичним апаратом, і інфіковані клітини починають продукувати потомство вірусів.

Патогенез розвитку захворювання, який був

опублікований в «*Expert Reviews in Molecular Medicine*» Шахід Джамілем (1999 р.), полягає в тому, що вірус гепатиту Е руйнує печінкові синусоїдні клітини, що унеможливорює захист гепатоцитів від дії ендотоксинів, які виробляються бактеріями в травному каналі. Автор гіпотези відмічає, що гепатоцити можуть руйнуватися за допомогою ейкозаноїдів, які здатні викликати агрегацію тромбоцитів, процес запалення та інші патологічні ефекти. Вивільнені простагландини із ейкозаноїдів викликають хемотаксис нейтрофілів до пошкоджених клітин, що приводить до набряку тканин і застою жовчі (холестази). Сам Ш. Джаміль вважає, що достовірність даної гіпотези та тонкі клітинні й молекулярні механізми, які лежать в її основі, ще повністю не доведені [2]. Однак достовірно відомо, що частинки вірусу і сам вірус завжди присутні у жовчі і фекальних масах людини з кінця інкубаційного періоду і протягом першого тижня захворювання.

Захворювання гепатитом Е може проявлятися у двох варіантах - жовтяничному і безжовтяничному. Інкубаційний період захворювання становить від 10 до 60 днів, частіше - 30-40 днів з моменту інфікування.

С.Д. Подимова, А.Г. Азов (2006 р.) описують клінічну картину гепатиту Е та частоту симптомів наступним чином: клінічні прояви хвороби починаються зі скарг хворого на слабкість і нездужання (63 % осіб), зниження апетиту, підвищення температури тіла до 38 °С (34 %), нудоту і блювоту (61 %), сильні болі у верхній ділянці живота та правому підребер'ї (59 %), появу жовтизни шкіри, долонь, ступнів, білкових оболонок очей (73 %), наявність темної сечі (58 %), знебарвленого калу, збільшення печінки (на 3-6 см нижче реберної дуги у 54 % хворих), свербіж шкіри [1].

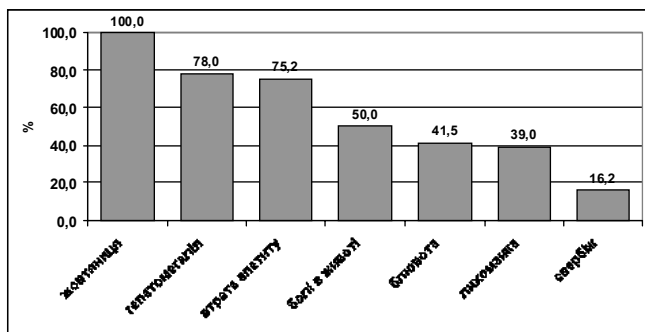
Частота клінічних симптомів у хворих на гепатит Е, за даними М.С. Балаяна (2000 р.), представлена на малюнку 1.

В аналізі крові - гіпербілірубінемія і підвищення активності трансаміназ (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (γ-ГТП), які вказують на наявність запального процесу та пошкодження клітин печінки.

Гостра фаза захворювання триває 1-2 тижні. З появою жовтяниці симптоми інтоксикації, на відміну від гепатиту А, не зникають. Період реконвалесценції у більшості хворих займає 1-2 міс. з нормалізацією клінічних і біохімічних показників.

Характерною особливістю тяжкого ступеня захворювання є високий показник гемоглобінурії,

викликаний гемолізом еритроцитів з розгортанням клінічної картини гострої ниркової недостатності та геморагічного синдрому. Гемоглобінурія виникає у 80 % хворих з гострою печінковою недостатністю та розвитком енцефалопатії. Геморагічний синдром проявляється шлунково-кишковими, матковими та іншими кровотечами. В аналізах крові різке зниження показників плазмових факторів згортання, а також інгібіторів протеаз.



Мал. 1. Частота клінічних симптомів гепатиту Е (М.С. Балаян, 2000).

Загальна смертність в період локальних епідемій становить від 1 до 5 %, а серед вагітних - до 25 %, особливо після 24 тиж. Вагітності [2]. За даними М.С. Балаяна (2000), смертність вагітних може досягати до 40 % [4, 5].

Клінічними особливостями фульмінантних варіантів гепатиту Е у вагітних є:

- різке погіршення стану здоров'я, що викликано загальною інтоксикацією організму;
- бурний розвиток гострої печінкової недостатності та енцефалопатії;
- можливість викидня, передчасних пологів, загибелі плоду;
- прекоматозний стан протягом перших двох тижнів з переходом у глибоку кому у найближчі 1-2 доби;
- виражений геморагічний синдром із сильною кровотечею під час та після пологів;
- розвиток печінково-ниркового синдрому.

У новонароджених дітей ознак інфікування вірусом гепатиту Е від матері не зареєстровано.

Інфікування вірусом Е хворих з хронічним гепатитом В має завжди тяжкий перебіг і у 75-80 % закінчується смертю [2].

Сьогодні розроблені діагностичні тест-системи для виявлення вірусу Е імуноферментним методом (ІФА), який базується на використанні антитіл, що кон'юговані з ферментами - пероксидазою або лужною фосфатазою. Особливе поширення набу-

ла модифікація методу ІФА – імуносорбція на твердому носії, який здатний сорбувати рідкі антигени та антитіла.

Імунні антитіла анти-Е, які виробляються в організмі хворого, відносяться до імуноглобулінів класу М (IgM). Визначення концентрації IgM у крові дає можливість встановити стадію захворювання. Через 3-6 міс. з моменту захворювання концентрація IgM в крові швидко знижується.

Крім імунних антитіл IgM, у хворих на гепатит Е виробляються імуноглобуліни класу G (IgG), які можуть визначатися у реконвалесцента від 2 до 13 років з моменту інфікування.

На даний час існує тільки один тест, який серійно випускається, для визначення антитіл IgM та IgG до вірусу гепатиту Е. Сьогодні в США розробляється ферментний імуносорбентний аналіз (TLISA) для виявлення IgM-антитіл до вірусу Е, який дозволить діагностувати наявність гепатиту на ранній стадії захворювання [2]. Крім методу ІФА, для виявлення РНК вірусу Е в крові та калі застосовується метод ПЛР.

Лікування хворих на гепатит Е проводиться в інфекційному відділенні лікувального закладу (інфекційній лікарні) за загальноприйнятою схемою – дієта, лікувально-охоронний режим, призначення дезінтоксикаційної терапії (5 % розчин глюкози, ізотонічний 0,9 % розчин натрію хлориду в комбінації з препаратами калію, магнію) та інгібіторів протеаз. Для профілактики і лікування геморагічного синдрому застосовується трентал, дицинон, трансфузії тромбоконцентрату і донорської свіжозамороженої плазми. Засобів специфічного лікування гепатиту Е немає.

Лікування вагітних проводиться в інфекційній лікарні або в інфекційному відділенні лікувального закладу з обладнанням малої операційної для прийняття пологів або виконання абортів. Основними принципами акушерської тактики при гепатиті Е є:

- регулярний акушерський нагляд за хворою;
- інтенсивна терапія основного захворювання та забезпечення максимального спокою вагітній;
- своєчасне встановлення ознак загрози викидня (біль у попереку та низу живота, підвищений тонус матки, поява кров'яних виділень із статевих шляхів);
- призначення активного лікування загрози переривання вагітності.

При пологах, що розпочалися, необхідно забезпечити повноцінне знеболення на кожному етапі

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

пологів, особливо при виконанні акушерських оперативних втручань та маніпуляцій. Всі акушерські заходи повинні бути спрямовані на скорочення періоду пологів та недопущення кровотечі.

Профілактика гепатиту Е направлена передусім на покращання соціально-економічних умов життя населення. Забезпечення надійного водопостачання населення високоякісною питною водою та створення умов, які б виключали випадкове фекальне зараження водогінної води та колодязів у сільській місцевості. Не вживати некип'ячену воду із випадкових водних джерел. Належне виконання населенням санітарно-гігієнічних правил та технології приготування і споживання м'яса диких і свійських тварин.

Сьогодні відсутня специфічна профілактика гепатиту Е. Починаючи з 2000 р., Національний інститут алергії та інфекційних захворювань та компанія «Novavax Inc» США почали інтенсивно працювати над розробкою експериментальної рекомбінантної вакцини вірусу Е і уже в період 2001-2002 рр. провели дві фази випробувань у Непалі на 3 000 добровольців [2].

Висновки

1. Наявність спорадичної захворюваності серед населення на гепатит Е в країнах з помірним

кліматом, пов'язаної із зараженням людей від диких і свійських тварин, вимагає досконалого вивчення можливості виникнення і поширення цього захворювання в Україні та його профілактики.

2. Тяжкість гепатиту Е та висока летальність серед вагітних, які захворіли, вимагає досконалого вивчення патогенних властивостей вірусу Е, розробки антивірусних препаратів і біопрепаратів спрямованої дії для лікування та профілактики.

Література

1. Балаян М.С., Замятина Н.А. Вирусный гепатит Е: новые данные // Клин. медицина. - 1991. - Т. 69, № 6. - С. 14-17.
2. Балаян М.С. Гепатит Е: новое в познании природы болезни и ее возбудителя // Врач. - 2000. - № 6. - С. 10-13.
3. Вирусный гепатит Е (ВГЕ). Гепатит Е – основной возбудитель острого гепатита во всем мире // PKIDs ОГД- 2006 р. [http: //bychek.chat. ru/doc/hev.htm](http://bychek.chat.ru/doc/hev.htm).
4. Михайлов М.И. Гепатит Е: проблемы изучения // Новое в трансфузиологии. - 2004. - Вып. 39. - С. 41-46.
5. Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов, особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения // [http: // medi.ru/doc/08h1101.htm](http://medi.ru/doc/08h1101.htm).

© Васько Є.В., 2006
УДК

Є.В. Васько

ДИРОФІЛЯРІОЗУ ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ

Запорізька санітарно-епідеміологічна станція

У Запорізькій області також виявляють єдиний трансмісивний гельмінтоз з підшкірною локалізацією, що реєструється серед людей – дирофіляріоз.

Збудниками дирофіляріозу є *Dirofilaria repens*, що паразитують в підшкірному шарі основного хазяїна. У процесі життєдіяльності статевозріла самка народжує личинки – мікрофілярії, які циркулюють у крові від 2 до 18 міс.

Дирофілярії – паразити тварин родини псів, в основному собак, які є основним кінцевим хазяїном при дирофіляріозі і джерелом збудника для

людини. Захворюваність дирофіляріозом серед тварин, у т.ч. собак, згідно з даними національного аграрного університету України, починаючи з 90-х років значно виросла, в 1997 р. екстенсивний показник інвазії сягав 3 %, а вже в 1999 р. – 21 %.

Зараження собак та інших ссавців, у т.ч. людини, відбувається при укусі переносником – комарами роду *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, а також, згідно з останніми даними літератури, сліпнями та окремими видами кліщів; при цьому в організм проникають інвазивні личинки дирофілярій.

Інформації про захворюваність собак дирофіляріозом у Запорізькій області не було через обстеження незначної кількості тварин. Однак за 3 останні роки, в зв'язку зі збільшенням кількості постраждалих людей, стали приділяти більше уваги стану зараженості собак. За цей період до 2006 р. ветеринарною службою обстежено на дирофіляріоз 1 616 собак, у 4 з них виявлено *Dirofilaria repens*. Значна роль у цьому належить виданню міською НПК наказ № 5 від 16.09.2004 р. про посилення заходів щодо профілактики паразитозів у місті. Останнім було затверджено спільний з ветслужбою план щодо боротьби та профілактики дирофіляріозу.

Людина – не справжній хазяїн паразита, а з точки зору продовження життєвого циклу збудника його роль ще не вивчена.

Перші повідомлення про випадки дирофіляріозу серед населення України з'явилися на початку минулого століття. До середини 70-х років в Україні описано 57 випадків захворювання людини, а вже в 2001 р. – 24.

На території Запорізької області вперше дирофіляріоз було виявлено в 1972 р. у працівниці взуттєвої майстерні, коли було вилучено гельмінта з пухлини в підключичній ділянці.

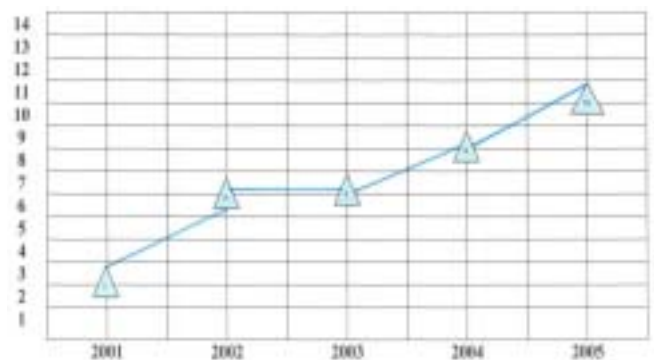
За період 1992-2002 рр. цей гельмінтоз зареєстровано у 32 мешканців нашої області. Розподіл випадків цього захворювання по роках наочно демонструє зростання інвазії в останні роки (мал. 1, 2). Найбільше уражені міста: Бердянськ, Запоріжжя, Мелітополь, Енергодар, Василівський район (мал. 3). Таким чином, географічний розподіл випадків дирофіляріозу по області деякою мірою підтверджує причетність цього захворювання до місцевостей з теплішим і вологим кліматом та більшою чисельністю переносників. Так, у м. Бердянську захворюваність перевищує в необроблюваній зоні середньообласний показник у 2 рази.

З 32 захворілих на дирофіляріоз 12 відмічали перебування в місцевостях, де могло відбутися зараження (Крим, Кавказ); у 20 випадках зараження відбулося явно за місцем проживання, оскільки хворі за межі області не виїздили. Це може бути підтвердженням кліматичної адаптації збудника до місцевих умов у результаті потепління клімату та активізації переносника.

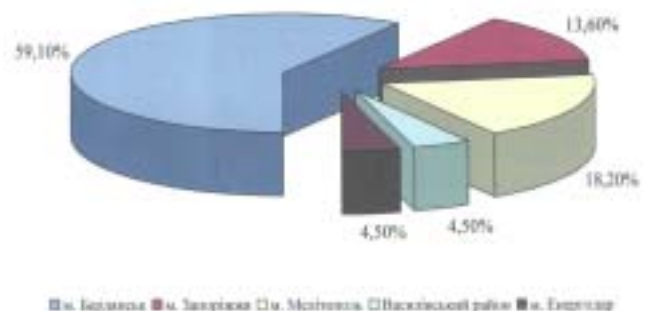
Наймолодшому із захворілих на дирофіляріоз було 13 років, найстаршому – 84 роки, найбільше число хворих відмічалось у віковій групі 20-50 років; частіше хворіли жінки (20 випадків з 32). Значної різниці у віковій структурі за місцем локалізації дирофілярій не зафіксовано.



Мал. 1. Захворюваність людей України дирофіляріозом в абсолютних цифрах за період 1996-2004 рр.



Мал. 2. Захворюваність людей Запорізької області дирофіляріозом в абсолютних цифрах за період 2001-2005 рр.



Мал. 3. Географічний розподіл випадків дирофіляріозу в Запорізькій області.

У перші роки реєстрації хворих на дирофіляріоз через відсутність знань у лікарів допускалась неправильна та запізнена діагностика недуги (до 1,5 року).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Так, 29.01.2002 р. зареєстрована інвазія *Dirofilaria repens* у дитини К., 13 років, учня 8 класу однієї із запорізьких шкіл, мешканця приватного будинку.

У червні 2000 р. протягом місяця він відпочивав в місцевому спортивному таборі на березі Дніпра, де неодноразово на нього нападали комарі.

У липні 2000 р. у дитини на лівій щоці з'явилося невеличке пухлиноподібне утворення, що не спричиняло занепокоєння; через декілька місяців воно зникло. Та в листопаді 2001 р. на тому ж місці з'явилося знову, але вже супроводжувалося свербінням і болем. Наприкінці грудня 2001 р. звернувся до медичної сестри школи, яка направила його до лікаря. Педіатр направила хворого на консультацію до хірурга дитячої лікарні, який діагностував атерому і запропонував хірургічне втручання. У хірургічному відділенні ЦРЛ хворому було рекомендовано прогрівання. Процедура проводилася протягом тижня, але ніякого ефекту це не дало. 28.01.2002 р. проведена операція. Вилучена статевонезріла самка *Dirofilaria repens*, що було підтверджено паразитологічною лабораторією обласної СЕС. Таким чином, дитина хворіла більше року.

Та в міру нагромадження знань про дирофіліріоз, після проведення спільного з ветеринарною службою міста семінару, настороженість до цього гельмінтозу зросла, лікарі стали цілеспрямовано, зі знанням справи, діагностувати це захворювання і проводити вчасно хірургічне втручання.

Так, 18.08.2004 р. виявлена інвазія *Dirofilaria repens* у хворої Ш., 1934 р.н., двірника. У квітні 2004 р. вона працювала на дачній ділянці в приміському районі, де зазнала нападу комарів.

5.05.2004 р. вона звернулася до лікаря-окуліста зі скаргами на свербіж та набряк правої верхньої повіки після нападу комара. Встановлено діагноз: «Алергічний набряк м'яких тканин ока».

12.08.2004 р. знову звернулася до окуліста зі скаргою на безболісне затвердіння в правій верхній повіці, діагноз: «Халазіон правої верхньої повіки».

17.08.2004 р. при розтині затвердіння виявлена особина дирофілірії лікарем-окулістом. Діагноз підтверджено паразитологічною лабораторією обласної СЕС: *Dirofilaria repens*, самка 90 мм.

24.10.2005 р. виявлена інвазія *Dirofilaria repens* у Ч., 1941 р.н., водія УПП УТОС, мешканця приватного будинку м. Запоріжжя. На подвір'ї є собака

на прив'язі; на підприємстві – 2 собаки у вольєрі. У кімнатах помешкання та підвалі комарів не виявлено.

На початку червня 2005 р. на хворого напали комарі на присадибній ділянці. В середині серпня 2005 р. хворий виявив вузлик на внутрішній поверхні верхньої третини лівого передпліччя. До лікаря не звертався, так як це ніяк його не турбувало. Але на початку жовтня 2005 р. з'явився свербіж, а потім біль у лівому передпліччі.

20.10.2005 р. хворий звернувся до хірурга поліклініки, звідки був направлений до лікарні для хірургічного втручання.

21.10.2005 р. у хворого хірургічним шляхом була видалена особина дирофілірії «з пухлини» на лівому передпліччі.

В паразитологічній лабораторії обласної СЕС ідентифікована *Dirofilaria repens*, самка довжиною 12 см. Собака хворого 25.10.2005 р. обстежена на дирофіліріоз з негативним результатом.

У всіх випадках захворювання дирофілірії знаходилися під шкірою або слизовими оболонками. Органи зору були уражені в 19 хворих, з них гельмінт розташовувався під шкірою повік або під кон'юнктивою – в 17 випадках; в надбрів'ї – у 2. При локалізації поза органами зору в 4 випадках дирофілірії знаходилися під шкірою верхніх та нижніх кінцівок; по 3 – в ділянці обличчя та голови; 3 – на передній стінці живота. За локалізацією дирофілірій на тілі людини домінуючими були ураження органів зору – 59,3 % (мал. 4).

У 30 випадках дирофіліріозу хворі в анамнезі вказували на укуси комарів; у 2 випадках захворювання пов'язували з нападом сліпнів. З моменту зараження до утворення «пухлин» минало від 1 міс. (12) до 1,5-2 років (18 випадків).

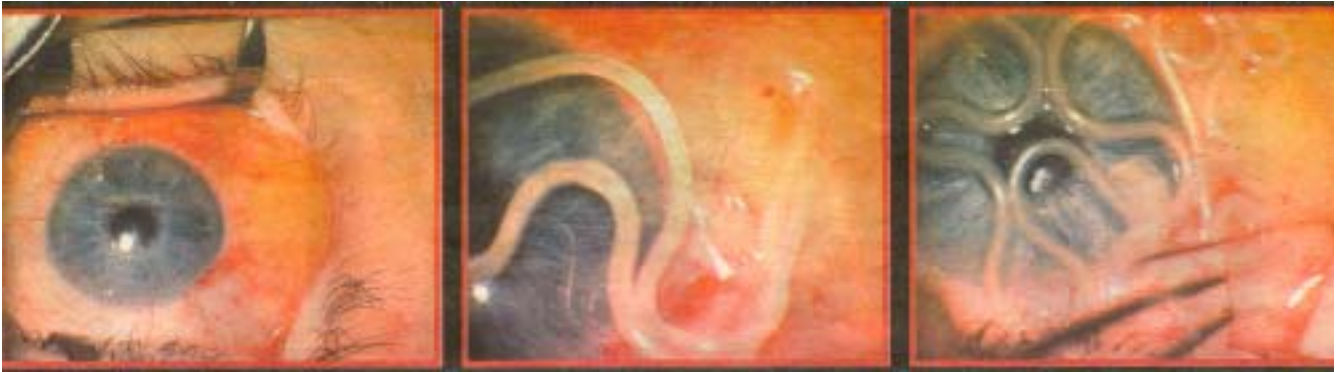
Аналізуючи випадки дирофіліріозу за терміном реєстрації перших клінічних проявів, у хворих можна відмітити 2 піки його виявлення протягом року – січень і серпень.

Найчіткіше і достовірніше простежується сезонність при дирофіліріозі органів зору – звернення таких хворих припадає на теплі місяці року (12 випадків з 19), оскільки пацієнти з цією локалізацією помічають інвазію раніше й точніше визначають час початку хвороби. На січень припадало звернення хворих з характерним ураженням кінцівок.

Клініка дирофіліріозу пов'язана з місцем локалізації збудника і утворенням підшкірних змін – пухлин, ущільнень, припухлості, набряків. При зверненні хворих за медичною допомогою до

окулістів, хірургів, онкологів, дерматологів первинно виставлявся діагноз: «кон'юнктивіт», «атерома», «кіста», «пухлина», «тромбофлебіт», «фронтит». У місці локалізації пухлини хворі відмічали

пекучість різної інтенсивності, тривалий і сильний свербіж, почуття розпирання; при ураженні органів зору – припухлість в періорбітальній ділянці та перенісся.



Мал. 4. Дирофілярії в оці людини.

У 6 випадках спостерігалась міграція гельмінта, що проявилось переміщенням пухлини або ущільненням під шкірою; в 3 з них – на значні відстані (гомілка – рука, око – передня стінка живота; обличчя – тім'я голови).

Міграція гельмінтів супроводжувалась почуттям ворухіння та повзання в пухлині, підсилювалась під дією УВЧ, після прогрівання компресами або змазування мазями. За даними літератури, швидкість міграції може складати 30 см за 2 доби.

З інших симптомів у 10 хворих на дирофіляріоз був біль у місці локалізації гельмінта з іррадіацією за ходом нервових закінчень, у 3 – спостерігалась еозинофілія в межах 8 %, в 1 – підвищення температури тіла.

У всіх випадках проводилося хірургічне лікування. В абсолютній більшості хворих (31) пара-

зитувала 1 особина гельмінта розміром від 4 до 12 см і тільки в одному випадку з пухлини на руці вилучені 2 нематоди. Під час дослідження крові у 18 хворих мікрофілярії не були виявлені.

Таким чином, дирофіляріоз є новою, але актуальною проблемою для сучасної медицини. Тому вважаю, що у сучасних умовах є потреба посилити протиепідемічну та протиепізоотичну роботу в осередках дирофіляріозу спільно з ветеринарною медициною й іншими зацікавленими службами, поліпшити якість епідобстеження осередків, а також діагностики захворювання та своєчасного лікування хворих від моменту їх виявлення, підвищити рівень знань різних фахівців лікувальних закладів, закладів санепідемнагляду та ветеринарної служби, а також населення з питань профілактики дирофіляріозу.

В.А. Туйнов, О.А. Чебаліна

ЛІСТЕРІОЗУ ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Лістеріоз – інфекційне захворювання з групи зоонозів. У людини клінічні форми лістеріозу ймовірно розвиваються тільки при імунodefіциті (ВІЛ-інфекція, імунodefіцит при лікуванні кортикостероїдами, цитостатиками, при променевої хвороби, дисбактеріозі, у вагітних тощо) [1-4]. У людей з нормальним імунітетом інфікування лістеріями, як правило, характеризується розвитком субклінічної форми хвороби, що розцінюється як бактеріоносійство. Разом з тим, існують високо вірулентні штами лістерій, що здатні викликати клінічно значимі форми хвороби в імунокомпетентних осіб [5]. Проте навіть у цих випадках захворювання розвивається тільки при тісному контакті з джерелом збудника та масивним інфікуванням.

Епідеміологія. Резервуаром лістерій у природі є миші, пацюки й інші гризуни, а також антилопи, дикі кабани, лисиці, єноти, куріпки та ін. Джерелом збудника для людини частіше є домашні й сільськогосподарські тварини - збудник був виділений від кіз, свиней, великої рогатої худоби, коней, собак, кішок, кур, гусей, кролів й ін. Лістерії виявляються в деяких ектопаразитах тварин (іксодові кліщі, блохи, воші) [2, 6].

Listeria monocytogenes - грампозитивна паличка, має джгутики, не утворює ні спор, ані капсул. Вона – факультативний аероб. У ґрунті, воді, соломі, зерні при низьких температурах лістерії зберігаються роками. При низьких температурах, у тому числі в побутових холодильниках, у м'ясі й молочних продуктах лістерії можуть не тільки тривало зберігатися, але й накопичуватися (сапрофітний спосіб життя, як у клостридій та у деяких інших мікробів) [3, 6].

В епіпроцесі лістеріозу людини основну роль відіграє професійний фактор (робота на м'ясокомбінатах, вирощування тварин і птахів, полювання, переробка та реалізація тваринницької продукції). Зараження людини також може відбутися при контакті з собаками й кішками. Збудник лістеріозу потрапляє в організм людини через травний канал, органи дихання, слизові оболонки

ротоглотки, очей або носа, через мікротравми шкіри (контактно-побутовий шлях). Інфікування можливе також при вживанні в їжу забруднених м'ясних і молочних продуктів (у тому числі м'які та тверді сорти сиру), сирих овочів і води (аліментарний шлях інфікування) [1, 2, 5, 6].

У вагітних, особливо з хронічним запальним урогенітальним процесом, лістерії можуть проникати до плоду (висхідний механізм інфікування). При бактеріоносійстві передача лістерій від матері до плоду також може відбутися під час пологів (перинатальне інфікування) [2, 5, 6].

Післяпологове зараження немовляти може реалізуватися повітряно-пиловим, контактним або харчовим шляхом [2, 5].

Поширена хибна думка, що лістеріоз дуже рідкісне захворювання людини, а складності в клінічній і лабораторній діагностиці при відсутності професійного досвіду у практикуючих лікарів обумовили недостатнє вивчення фактичного рівня захворюваності населення. Разом з тим, протягом останнього десятиліття з'явилися численні повідомлення про лістеріоз після вживання заморожених м'ясних продуктів (Франція, Бельгія), ковбас (в Італії занедужало більше 1 300 осіб). При цьому також вказується на часту загибель людей похилого віку, розвиток менінгітів і мимовільних абортів, пов'язаних з лістеріозом. У США в 1997 р. зареєстровано 2 518 хворих на лістеріоз з летальністю до 20 % (до найбільш імовірних джерел зараження були віднесені м'які й тверді сорти сирів типу камамбер, рокфор, бринза, а також гамбургери).

Патогенез. В імунокомпетентних людей зараження лістеріями не обов'язково супроводжується розвитком захворювання. *L. monocytogenes* персистують як факультативні внутрішньоклітинні паразити. Разом з тим, документовано випадки захворювання молодих суб'єктів, які раніше не мали проблем зі здоров'ям. Це пояснюється існуванням високовірулентних штамів збудника [5].

За наявності імунodefіциту лістерії через лімфо-кровоплин розносяться по організму людини і фіксуються клітинами РЕС печінки, селезінки, лімфовузлів, нирок, нервової системи тощо. При цьому інтенсивність інфекційного процесу тим більша, чим значніше зниження імунітету (особливо його клітинної ланки). В уражених тканинах формуються дрібні сіро-білі або жовті некротичні вузлики, що складаються з ретикулярних, моноцитарних клітин, ядерного детриту і змінених поліморфноядерних лейкоцитів. У центрі «лістеріом» спостерігаються скупчення збудника.

Прийнято вважати, що інкубаційний період при лістеріозі триває 3-4 тижні.

Клініка. Субклінічна форма (бактеріоносійство лістерій) виявляється в імунікомпетентних осіб при цілеспрямованому лабораторному обстеженні (наприклад, у жінок з невиношуванням вагітності у секреті цервікального каналу можуть виявлятися лістерії) [2, 6].

Хронічна форма лістеріозу із загостреннями або рецидивами: наприклад, хронічний пієліт; лістерії можуть бути виділені із сечі або із секретів сечостатевої системи; при настанні вагітності виникає загроза ураження плоду [2, 6].

Клінічна гостра форма лістеріозу [2, 6]: а) ангінозно-септична; б) залозисто-очна; в) залозиста; г) нервова (менінгіт, менінгоенцефаліт, енцефаліт, психози); д) тифоподібна; е) лістеріоз вагітних (загалом нагадує ГРЗ або ангіну); ж) лістеріоз немовлят (у вигляді сепсису, менінгіту; летальність до 50 %); з) лістеріоз шкіри (у ветеринарів, пастухів і т.д.).

Гострі форми лістеріозу [2] починаються раптово з ознобу, підвищення температури тіла і швидким розвитком токсичного синдрому у вигляді болю голови, у м'язах, втрати апетиту, дразливості, безсоння та ін. Можлива поява крупно-плямистого або еритематозного висипу зі згущенням навколо суглобів; на обличчі екзантема формується у вигляді «метелика». Можуть збільшуватися й бути болючими лімфатичні вузли. При ураженні очей на кон'юнктиві утворюються «лістеріоми». Іноді на перший план виступають симптоми гострого гастроентериту, пієліту або ендокартиту. При нервових формах лістеріозу спостерігаються менінгальні симптоми та симптоми енцефаліту. Цереброспінальна рідина має гнійно-запальний характер без істотних змін у вмісті цукру й хлоридів. Тривалість гарячки коливається від 3 діб до 2 тижнів і більше. Часто збільшується печінка й селезінка.

Рецидиви, загострення або навіть первинна атака лістеріозу можуть відбутися у хворих з тривалою гормональною терапією, раком, лімфогранулематозом й т.д. Відомі випадки лістеріозу в реципієнтів нирок.

Ранній лістеріоз немовлят (проявляється в перші години чи дні життя; викликається 1а й 4у серотипами лістерій) має тяжкий ступінь з високою температурою тіла, задишкою і ціанозом, запаленням дихальних шляхів і специфічною пневмонією, що нерідко ускладнюється гнійним плевритом. В уражених дітей спостерігаються жовтяниця, екзантема й енантема у вигляді численних папул, оточених червоною облямівкою, ураження ЦНС. Печінка й селезінка збільшені. Летальність перевищує 50 %.

Пізній лістеріоз немовлят трапляється у доношених немовлят при неускладненому перебігу вагітності. Немовлята при народженні виглядають здоровими, а захворювання починається через декілька тижнів після пологів і частіше проявляється менінгітом чи сепсисом. Наслідками цієї форми хвороби є гідроцефалія, затримка розумового розвитку; летальність наближається до 40 %.

Лістеріоз вагітних. В 1/3 інфікованих вагітних симптомів недуги немає, але у них може бути виявлена колонізація лістеріями піхви й шийки матки. У 2/3 заражених спостерігаються озноб, гарячка, біль голови, м'язові болі і болі в спині, катаральні симптоми; рідше - біль у животі й діарея. Через 3-7 днів після початку захворювання розвивається амніоніт, а пізніше передчасні пологи, мертвонародження або септичний аборт [1, 3, 6].

Діагностика. Найтипovішими гістологічними змінами при лістеріозі є дрібні вогнища запалення, у центрі яких серед лейкоцитів, що розпадаються, виявляється велика кількість частково фагоцитованих лістерій. На периферії гранульом виявляється фібрин і розростання грануляційної тканини, що складається з гістіоцитів. Макроскопічно лістеріоми мають вигляд міліарних жовтих або сірих конгломератів, особливо в печінці, що зливаються між собою, часто із червоною облямівкою. Поряд з гранульоматозним процесом може бути гнійне запалення [7].

Незважаючи на те, що лістеріозна інфекція трапляється відносно рідко, вибіркового скринінгу рекомендується проводити у групах ризику: при імунodefіциті; у вагітних з гарячкою і у жінок, які мають хронічні запальні процеси урогенітального каналу; у жінок зі звичним невиношуванням, особливо при їх проживанні у сільській місцевості,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

та у тих, що мають контакт з тваринами й птахами, у тих, хто дегустує сире м'ясо.

Завдання лікаря - з урахуванням акушерського анамнезу, клінічних і епідеміологічних даних уміти діагностувати лістеріоз і визначати тактику ведення вагітних.

Найбільш надійним методом підтвердження діагнозу є бактеріологічне дослідження виділень цервікального каналу, амніотичної рідини, крові, ліквору і тканин (тільки варто пам'ятати про деяку морфологічну подібність лістерій з дифтероїдами) [2]. Одноразове бактеріологічне дослідження секрету цервікального каналу часто буває негативним [5, 8].

Оцінка результатів серологічної діагностики лістеріозу повинна проводитися з урахуванням наступних особливостей [2]: у лістерій є спільна антигенність зі стафілококами й стрептококами (можливість отримання несправжньо-позитивного результату) [5]; тому що при лістеріозній інфекції більше значення має клітинний імунітет, а не гуморальна імунна відповідь, продукція антитіл часто непостійна і досить слабка (можливі несправжньо-негативні результати дослідження); при інтерпретації результатів серологічного дослідження потрібно враховувати титри антитіл та їх динаміку в парних сироватках, узятих з 15-денним інтервалом (приклад: титр 1/160 - результат сумнівний; титр 1/320 і вище - лістеріоз можливий) [5].

Для лікування хворих на лістеріоз пропонується використовувати тетрациклін, еритроміцин, пеніцилін. Антибактерійна терапія призначається на весь період підвищеної температури і на 5-8 днів апіреksії [2, 6].

Література

1. Ткачук М.В., Яровинский Ф.О., Тоневицкий А.Г. *Listeria monocytogenes*: опасный патоген, который нашёл применение как вектор для нового поколения вакцин // Вопросы медицинской химии. - 2000. - № 3. - С. 35-40.
2. Казанцев А.П., Матковский В.С. Справочник по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 1986. - С. 127-130.
3. Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н., Климова Е.А. и др. Листеріоз: варианты клинического течения // Терапевт. архив. - 2001. - № 11. - С. 48-51.
4. Красовский В.В., Васильев Н.В., Деркач С.А., Похил С.И. Итоги пятилетнего изучения листериоза на Украине // Журн. микробиол. - 2000. - № 3. - С. 80-85.
5. Bertrand A. *Traitement des maladies infectieuses*. - Paris: Flammarion, 1981. - С. 273-275.
6. Шувалова Е.П. *Инфекционные болезни*. - М.: Медицина, 1976. - С. 434-441.
7. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. *Перинатальные инфекции: Руководство для врачей*. - Санкт-Петербург: Элби СПб, 2002. - С. 296-297.
8. Мусабаев И.К. *Руководство по зоонозным и паразитарным болезням*. - Ташкент, 1987. - С. 260-273.

С.О. Галникіна

ПАПІЛОМАВІРУСНІ УРАЖЕННЯ ШКІРИ І СЛИЗОВИХ БОЛОНОК У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Підготовка сімейного лікаря із дерматології повинна, насамперед, передбачати детальне ознайомлення його з усіма видами шкірної патології, яка трапляється дуже часто. До такої, безперечно, належить папіломавірусна інфекція. Так, за даними різних авторів, на неї страждають близько 20 % дітей шкільного віку. А в умовах поліклінічного прийому дерматолога питома вага хворих з цією патологією складає близько 5 %.

Виходячи з вищевикладеного, стає цілком зрозумілою необхідність обізнаності лікарів загальної практики із різними аспектами проблеми, що розглядається.

Папіломавіруси (вірус папіломи людини - ВПЛ) належать до вірусів із ланцюговою ДНК.

Вони складаються з капсидних білків трьох типів і комплексів замкнутої кільцевої ДНК із клітинними гістомами. Оболонка має 72 морфологічних одиниць (кампомери), які організовані таким чином, що утворюють ікосаїдричну решітку. Структура папіломавірусів – приклад найпростішої конструкції.

Інфекції, зумовлені ВПЛ, високоспецифічні для епідермісу, особливо кінцівок, долонь, підошов, а також волосистої частини голови. Відомо, що ВПЛ здатні уражати не лише шкіру, а й слизові оболонки ротової порожнини, гортані, статевих органів і прямої кишки. Цікавим є той факт, що існує залежність між типом ВПЛ та локалізацією ураження (табл. 1).

Таблиця 1

Локалізація ВПЛ залежно від його типу

Ураження	Локалізація	Тип ВПЛ
Звичайні бородавки	Кисті	1; 2; 4; 7; 27; 29
Плоскі бородавки	Обличчя, кисті, груди, шия	3; 10; 28; 49
Підошовні бородавки	Підошва	1; 2; 4
Аногенітальні бородавки	Статеві органи; ділянка анусу	6; 11; 16; 18; 31; 33
Бовеноїдний папульоз	Статеві органи, анальна та періанальна ділянки	6; 11; 16
Гігантська кондилома Бушке-Левенштейна	Пахові та пахвинні ділянки; аногенітальна ділянка; ротова порожнина	6
Веруциформна епідефмодисплазія	Відкриті ділянки	3; 5; 10

При потрапленні вірусу в клітини епідермісу відбувається його реплікація. Однак при цьому морфологічний субстрат відсутній, і захворювання має латентний перебіг. Провокуючі фактори, що сприяють виникненню маніфестних форм, можуть бути ендегенними й екзогенними. До перших належать травми, підвищена інсоляція, агресивна дія хімічних агентів. Внутрішніми причинами можна назвати порушення імунного статусу внаслідок супутніх інфекцій, ендокринопатій, патологій травного каналу.

Передача інфекції відбувається прямим контактом шляхом, дуже часто трапляється статевий

шлях передачі. Інший вид поширення інфекції – автоінокуляція. Слід зауважити, що найчастіше клінічні прояви виникають у місцях постійного травмування. Інкубаційний період при цьому триває від декількох тижнів до одного року.

Віруси папіломи людини спричиняють звичайні, підошовні, плоскі, ниткоподібні, аногенітальні бородавки, бовеноїдний папульоз, гігантські кондиломи Бушке-Левенштейна, також відома їх провідна роль у розвитку клінічних проявів веруциформної епідефмодисплазії Левандовського-Лютца. Опираючись на результати досліджень останніх років, можна переконливо ствер-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

джувати про зв'язок ВПЛ із розвитком злоякісних пухлин. Є повідомлення про розвиток раку кон'юнктиви, рогівки, слизових оболонок порожнини рота, носа, стравоходу, підошовної поверхні ступні, зумовлений наявністю різних типів ВПЛ. Науково доведено, що ВПЛ є етіологічним чинником виникнення більшості випадків цервікального раку. Тому питання ранньої діагностики дозволяють забезпечити більш ефективну профілактику онкопатології шийки матки.

Клінічні прояви

Звичайні бородавки (verrucae vulgares) – незапальні дермальні папули кольору нормальної шкіри різних розмірів; часто відмежовані, поверхня шорстка, гіперкератотична, іноді з тріщинами; частіше локалізуються на кистях, ступнях, рідше – на інших ділянках. Іноді утворюють цілі конгломерати. Бородавки у навколонігтьовій ділянці і під нігтями трапляються переважно в осіб, які мають звичку покусувати нігтьову пластинку. У таких випадках можлива деформація нігтів, а також болючість. На тлі ВІЛ-інфекції звичайні бородавки схильні до значної дисемінації.

Плоскі бородавки (verrucae planae) – це папули тілесного, рожевого або світло-коричневого кольору, плоскі, круглі, чи полігональні, поверхня гладенька; від 1 до 2-3 мм діаметром, злегка підвищуються, множинні; іноді згруповані або розміщені лінійно; частіше локалізуються на обличчі, тильній поверхні кистей, грудях, шиї, гомілкях. Хворіють переважно діти.

Спостерігається ізоморфна реакція Кебнера (феномен Кебнера виявляється при таких хворобах шкіри, як псоріаз, червоний плоский лишай, у розвитку яких не доведена наявність вірусу). Плоскі бородавки можуть супроводжуватись сверблячкою.

Ниткоподібні бородавки (verrucae filiformes) – тонкі, ніжні, гострокінцеві, іноді кінчик зроговілий, тілесного кольору; локалізуються на обличчі в ділянці підборіддя, повік, біля ніздрів і рота, на шиї; рідше – на тулубі і кінцівках.

Підошовні бородавки (verrucae plantares) – плоскі, суцільні, жовті та бурі гіперкератотичні утворення з чіткими межами, від декількох міліметрів до 1-2 см у діаметрі, поодинокі або множинні. Поверхня крапчаста, іноді із заглибиною в центрі (криницеподібні бородавки). Вони мають будову конуса з широкою основою на поверхні і верхівкою в глибині тканин, болючі під час ходи і стискуванні між

пальцями. Дрібні бородавки можуть зливатися, утворюючи так звані «мозаїчні» бородавки. На прилеглих поверхнях пальців трапляються бородавки, що «цілуються». Підошовні бородавки слід відрізняти від підошовних мозолілоостей, які мають виражений шкірний малюнок, шкірні гребені, які пересікають центральну частину, не болючі або мало болючі при стискуванні між пальцями).

Веруциформна епідермодисплазія Левандовського-Лютца – ураження у вигляді плоских бородавок, які при злитті утворюють червоно-коричневі плями або бляшки; часто локалізуються на відкритих ділянках. Захворювання трапляється рідко, має спадковий характер, переважно за автосомно-рецесивним типом. Однак є повідомлення про автосомно-домінантну передачу, пов'язану з Х-хромосомою. Приблизно у третині випадків відбувається трансформація у злоякісний процес, але метастазування при цьому спостерігають рідко. Тому хворі з цим дерматозом повинні бути ретельно обстежені, а також перебувати під постійним спостереженням.

Бовеноїдний папулоз – поодинокі або множинні папули діаметром 2-4 мм, бурого або коричневого кольору, тістоподібної консистенції. Мають гладеньку поверхню, іноді на поверхні серозна кірочка, розташовуються на голівці статевого члена, вульви, періанально.

Розрізняють такі клінічні типи:

- у вигляді еритемних плям;
- ліхеноїдні і пігментовані папули;
- подібні на лейкоплакію; характеризується рецидивним тривалим перебігом.

Гігантська кондилома Бушке-Левенштайна – спочатку дрібненькі вузлики, що нагадують бородавки, папіломи, гострокінцеві кондиломи на статевих органах. Ці елементи швидко ростуть, зливаються, утворюючи пухлиноподібне вогнище із вегетаціями і ворсинками на поверхні, роговими кірочками, мацерацією із вторинним інфікуванням. Можлива аноректальна локалізація, у пахвових і пахвинних складках, порожнині рота. Швидкий екзофітний ріст призводить до утворення пухлиноподібних вогнищ, що нагадують цвітну капусту.

Аногенітальні бородавки (verrucae anogenitales) – передаються прямим контактним, переважно статевим шляхом. Інкубаційний період триває 1-9 міс. Аногенітальні бородавки трапляються часто в осіб, які рано почали статеве життя і ведуть його активно. Ці віруси надзвичайно стійкі до дезінфекційних речовин, але їх вбиває висока температура при автоклавуванні. Отже, медичні інструменти слід дез-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інфікувати саме таким способом. Переродження цих бородавок у рак спостерігають у 6-26 % випадків. Жінки, які перехворіли на аногенітальні бородавки, мають в 1-2 тисячі разів більший ризик захворіти на рак шийки матки. При неоплазмах геніталій папіломавіруси виділяють у 84 % хворих. А високий відсоток рецидивів при ракових хворобах геніталій пов'язують із наявністю летальних папіломавірусів. За наявності у вагітних аногенітальних бородавок у їх немовлят можуть розвинути ларингеальні або кон'юнктивальні папіломи.

Аногенітальні бородавки переважно локалізуються на статевих органах, слизовій оболонці уретри, прямої кишки, періанальній ділянці. Спочатку з'являються точкові поодинокі рожеві, іноді із сірим відтінком, вузлики. Вони розростаються, зливаються між собою, утворюючи вегетації із дрібно-частковою поверхнею, що нагадують цвітну капусту або гребінь півня. Ці розростання мають вузьку ніжку, м'які. Навколишня слизова оболонка чи шкіра не змінені, але під впливом тертя самі бородавки і ділянки, які прилягають до них, набувають яскраво-червоного забарвлення, а поверхня бородавок стає вологою, мокне, можливе нагромадження між часточками гною із неприємним запахом, утворення ерозій і навіть виразок. У за давнених випадках розростання настільки великі, що нагадують пухлину. Аногенітальні бородавки

не спричиняють суб'єктивних відчуттів, але при розвитку запалення може розвинути відчуття печіння, болючості.

Діагностика клінічна, враховують м'яку консистенцію, розміщення на вузькій ніжці, часточкову поверхню.

Диференційний діагноз проводять переважно із широкими сифілітичними кондиломами. Сифілітичні кондиломи – на широкій інфільтрованій основі, щільні, мідно-червоного, іноді бурого кольору, поверхня не має часткової структури, наявні інші прояви сифілісу. У виділеннях на поверхні широких кондилом знаходять велику кількість блідих трепонем, позитивні серологічні реакції на сифіліс.

У ВІЛ-інфікованих аногенітальні бородавки схильні до швидкого збільшення у кількості і розмірах, а також до рецидивів.

Лікування. Вибір методу лікування залежить від локалізації, клінічних проявів. Незважаючи на велику кількість запропонованих методів терапії, близькі та віддалені результати є незадовільними. На сьогодні слід визнати, що існуючий підхід до папіломавірусної інфекції шкіри як до косметологічної проблеми не відповідає сучасним уявленням про її етіологію та патогенез. Тому вважаємо за потрібне розглянути існуючі методи місцевої та загальної терапії (табл. 2-5).

Таблиця 2

Деструктивні методи лікування ПВЛ

Метод	Можливі ускладнення та особливі зауваження
1. Кріотерапія – деструкція за допомогою рідкого азоту	Утворення бульозних елементів на місці дії, рубцеві зміни та стійкі зміни пігментації (гіпо-, гіпер-).
2. Хірургічне видалення	Рубці, рецидиви.
3. Лазер (CO ₂ -лазер, ІАГ-лазери)	Рекомендовано у дитячій гінекології і у вагітних. Однак метод слід застосовувати лише до 35-го тижня вагітності. Метод дозволяє лікувати також інтрауретральні ураження.
4. Діатермокоагуляція	Рекомендовано для лікування ниткоподібних бородавок, локалізованих на шкірі обличчя, шиї.

Таблиця 3

Місцеве лікування ВПЛ за допомогою хімічних речовин

Назва препарату	Концентрація	Кількість прийомів на день	Тривалість курсу
Бонафтон	0,5-2 % (мазь)	5-6 разів	2-3 тижні
Віренд	15 % (мазь)	3 рази	3 тижні
Інтерферон-β	мазь	Індивідуальний підбір	
Іміквамод	5 % (крем)	1-2 рази	10 днів
Кіпферон (свічки)	500 000 МО	1-2 рази	4 тижні
Конділін	0,5 % (р-н)	2 рази	3-5 днів
Лейкоцитарний інтерферон	40 тис. МО (мазь)	5-6 разів	2-3 тижні
Лейкоцитарний інтерферон	10 тис. МО (свічки)	1-2 рази	2-3 тижні
Лейкоцитарний α-інтерферон	2 млн МО (крем)	3-4 рази	2-3 тижні
Пододілін	10-25 % (р-н)	1 раз	20 днів

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Продовження табл. 3

Подофілотоксин* (кондилін)	0,5 % (р-н) 0,15 % крем	2-3 рази	3-4 тижні
Ріодоксол	0,25-0,5 %	6 разів	2-3 тижні
Солкодерм	10-25 % (р-н)	1-2 рази	20 днів
Трихлороцтова кислота	80-90 %	1-2 рази	6 тижнів
5-фторурацил (5-ФУ)	5 % (мазь)	1-2 рази	7-8 тижнів
Коло мак	розчин	1-2 рази	залежить від клінічних проявів
Епіген-інтим**	0,1 % р-н гліцеринно-зинової кислоти	6 раз	5-7 днів

* – Метод протипоказаний вагітним. Жінки дітородного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції або уникати статевих контактів під час лікування подофілотоксином.

** – При внутрішньопіхвових формах ПВЛ шийка матки оголюється за допомогою дзеркал і препарат наноситься на вогнища обережним розпиленням із балона.

Таблиця 4

Парентеральне лікування (інтерферонотерапія)

Назва препарату	Одноразова доза	Кількість прийомів на день	Метод введення	Тривалість курсу
Інтерферон-β (ін'єкції)	Індивідуальний підбір			
Інтерферон-γ	Індивідуальний підбір			
Лейкоферон	1 млн МО	через день	в/м	5-10 днів
Лейкоцитарний інтерферон	3-9 млн МО	через день	в/м	встановлюється індивідуально
Лейкоцитарний інтерферон	до 12 млн МО	через день	у вогнище ураження	встановлюється індивідуально
Лейкоцитарний інтерферон	до 12 млн МО	1-2 рази	супозиторії	встановлюється індивідуально
Рекомбінантний інтерферон α-2a	1,5 млн МО	1-2 через день	п/ш або у вогнище ураження	встановлюється індивідуально

Таблиця 5

Імуностимулятори, що рекомендуються у лікуванні ПВЛ

Назва препарату	Одноразове дозування	Кількість прийомів на день	Метод введення	Тривалість курсу
Афлубін	15-20 крапель	3 рази	per os	1-2 місяці
Дардум	1 г	2 рази	в/м	7-10 днів
Імудон	500 мг	4 рази	сублінгвально	3 тижні
Протефлазид				
Лізавір	200-400 мг	2-4 рази	перорально	7-10 днів
Ізопринозин	500 мг	4 рази		5-10 днів
Лікопід	2 мг	2 рази	сублінгвально	10 днів
Мілайф	50 мг	2 рази	сублінгвально	1-2 місяці
Мумавіт	100 мг	3 рази	перорально	1-3 місяці
Тактивін	100 мг	1 раз	п/к	2 тижні
Типоптин	100 мг	1 раз	п/к	2 тижні
Тималін	5-20 мг	1 раз	в/м	7-10 днів

Фітотерапія ПВЛ:

Фітотерапія рекомендована як додатковий метод лікування ПВЛ. Так, при рецидивних множинних аногенітальних бородавках має добрий терапевтичний ефект фіточай наступного складу:

трава материнки 4 частини, трава хвощу польового 3 частини, трава звіробою 4 частини, ягоди ялиці звичайні 5 частини, листки меліси 2 частини.

Всі складові змішати. Чайну ложку суміші слід заварювати як чай і приймати по 100 мл 2-3 рази

на день впродовж 2-3 тиж. Використовують також настоянку хвої (шишки) туї західної – 20 г сировини настояти на 100 мл 40 % спирту. Наносити 2 рази на день на окремі елементи висипки. Одночасно цю ж настоянку приймають всередину 2 рази на день по 10 крапель з водою.

Особливі зауваження.

1. Незалежно від виду використаного методу терапії, ВПЛ може персистувати у навколишніх тканинах, у результаті цього виникають рецидиви. Частота рецидивів складає 20-30 %.

2. Загальноприйняте лікування не є ефективним у терапії хворих із імунodefіцитом, а також у ВІЛ-інфікованих.

3. Заборонено використання під час вагітності з метою лікування ВПЛ інтерферонів, ретиноїдів та інших хіміотерапевтичних препаратів.

4. У дітей з atopічним дерматитом спостерігаються дисеміновані бородавки із резистентністю до лікування.

5. Критерієм успішності лікування є повне відновлення нормальних шкірних ліній у вогнищі ураження.

6. У випадках, коли бородавки зникають без лікування, припускають, що відбувається їх відторгнення після розпізнавання імунною системою як чужорідного тіла.

7. Внутрішньоанальні бородавки повинен видаляти під загальною анестезією лікар-проктолог. Загальна анестезія рекомендована при хірургічному методі лікування у дітей, а також у пацієнтів із підвищеною чутливістю при поширених бородавках вульви і анальної ділянки.

8. З метою поліпшення результату лікування, для чіткого визначення розмірів вогнища, доцільно змочити зону, уражену аногенітальними бородавками, 5 % розчином оцтової кислоти. Це приведе до феномену «оцтового побіління» – ділянки гіперкератозу стануть яскраво-білими.

9. Найефективнішим засобом боротьби з ВПЛ була б вакцина, однак такої вакцини немає. Проте тривають пошукові дослідження з метою розробки таких лікувальних і профілактичних вакцин.

3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гени талий: Руководство для врачей. - Изд. 6-ое. - М: Триада-Х, 2003. - 440 с.

4. Федотов В.П., Мамон А.А. Комплексная терапия больных папилломавирусной инфекцией кожи // Журнал дерматовенерологии, косметологии. им. М.О. Торсуева. - 2005. - №1-2 (10). - С. 110-114.

5. Мавров І.І. Статеві хвороби: Керівництво для лікарів, інтернів і студентів. - 2-е вид. - Харків: Факт, 2002. - 789 с.

6. Ашмарин Ю.К., Хлебін К.Н. Вирусные папилломы человека // Вестн. дерматол. - 1987. - №12. - С. 23-30.

7. Корсун В.Ф., Суворов А.П. Фитотерапия мочеполювых болезней. - СПб: Диля, 1999. - 224 с.

8. Опыт применения эпигена в комплексной терапии // ИПП. - 2000. - № 3. - С. 35-37.

9. Цветкова Г.М., Богатырева И.И. и др. Клинико-морфологическое изучение кондилом урогенитального тракта при папилломавирусной инфекции // Тез. докл. VII съезда дерматол.-венерол. - Казань, 1996. - С. 3.

10. Гомберг М.А., Кубанов А.А. и др. Особенности клинических проявлений и тактика лечения больных аногенитальной папилломавирусной инфекцией, протекающей на фоне других ИПП // Тез. 1-го Росс. конгресса дерматовенерол. - СПб, 2003. - Т.2. - С. 152-153.

11. Башмакова М.А., Савичева А.М.. Папилломавирусная инфекция. - М., 2002.

12. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем: Учебное пособие / Под ред. Ю.С. Бутова. - М.: Медицина., 2002. - 400 с.

13. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога // Под ред. В.В. Дубенского. - Тверь: ООО "Триада", 2002. - 148 с.

14. Михайленко О.М. Продукция интерферону при заболеваниях шейки матки, индуцированных ВПЧ // Иммунология та алергологія. - 2001. - №1. - С. 40-43.

15. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection // Am. J. Med. - 1997. - V. 102. - N 5A. - P. 3-8.

16. Krogh G. et.al. European course on HPV associated pathology // Sex Transm. Inf. - 2000. - V. 76. - P. 162-168.

Leurіа С. Frіdman E. et al. Assotiation of HIV with human papillomavirus infection and cervical dysplasia. // XI Int. Conf. AIDS (4-12 July 1996). - P. 105.

Література

1. Савчак В., Галнікіна С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 507 с.

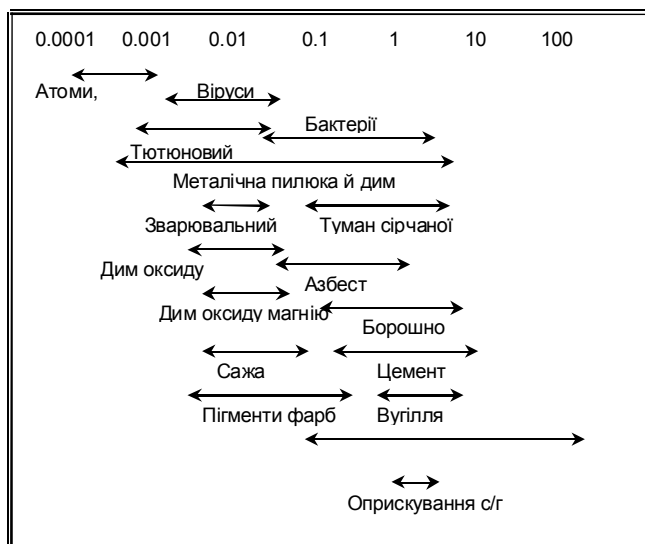
2. Джеймс Е., Фицпатрик, Джон Л., Злинг. Секреты дерматологии: Пер. с англ. - М., СПб.: БИНОМ, 1999. - 512 с.

І. Ковшер

ШКІДЛИВІ РЕЧОВИНИ НА РОБОЧОМУ МІСЦІ ТА МЕТОДИ ЇХ ФІЛЬТРАЦІЇ

м. Київ

Шкідливі речовини, що перебувають в повітрі у вигляді аерозолів, можуть складатися з твердих частинок або рідких крапельок. Такі речовини можуть викликати короточасні або тривалі проблеми зі здоров'ям, ушкоджуючи легені або проникаючи в кровоносну систему. Аерозольні частинки розміром більше 100 мікрон у діаметрі звичайно швидко осідають під дією сили тяжіння і не є небезпечними. Проте дрібніші частинки можуть перебувати в повітрі досить довго, щоб проникнути з повітрям у респіраторний канал. Чим менший розмір частинок, тим довше вони знаходяться в повітрі і тим більша можливість їх проникнення в органи дихання. Частинки діаметром менше 10 мікрон називаються «тими, що вдихаються», вони здатні досягати зони газообміну в легенях людини. Аерозолі можуть бути у вигляді пилюки, туману або диму (мал. 1).



Мал. 1. Приклади розмірів аерозольних частинок.

Пилюка

Аерозольна пилюка утворюється в процесі руйнації твердих матеріалів (наприклад, під час роз-

мельовання або шліфовки твердих мінералів), при розсіюванні в повітрі дрібного порошку (робота з цементом, борошном і подібними матеріалами) або від раніше осілої пилюки.

Деякі пилюки можуть набувати вигляду аерозолі з волокон, наприклад, скловолокна або іншого синтетичного волокна. Довжина волокон, принаймні, у 3 рази більша за їх ширину і така форма зумовлює специфіку їх осідання в респіраторному каналі.

Туман

Туман – це малесенькі крапельки, сформовані в процесі переходу рідини в дисперсний стан, наприклад, під час розбризкування або розпилення. Масляний туман часто утворюється в процесі різання і шліфовки, кислотний туман присутній при нанесенні гальванічних покриттів, туман фарб утворюється при фарбуванні розпиленням.

Один з різновидів пилюки й туману – це мікробний аерозоль. Такий вид аерозолі утворюється при зберіганні та переробці зернових культур, у текстильній і хлібопекарській промисловостях, пивоварінні та ін. Мікробіологічний аерозоль може утворюватися в процесах переробки й утилізації промислових і побутових відходів. У лікарнях і поліклініках віруси й бактерії можуть міститися в повітрі приміщень.

Дим

Дим утворюється в процесі випарювання матеріалів під дією високих температур. Пари швидко холонуть і конденсуються, перетворюючись у дуже дрібні частинки діаметром менше 1 мікрона, що вільно поширюються в повітрі. У більшості випадків гарячі частинки реагують з повітрям і формують оксиди. Зварювальні роботи й інші процеси, що генерують пари розплавлених металів, можуть бути джерелом диму.

У деяких випадках різноманітні види аерозолів можуть утворюватися при здійсненні однієї виробничої операції. Наприклад, зварювання може генерувати металеву пилюку й дим одночасно.

Як вже було зазначено, частинки діаметром менше 10 мікрон вважають такими, що вдихаються і цим визначається діапазон ефективного захисту, який повинен забезпечити фільтрівний елемент.

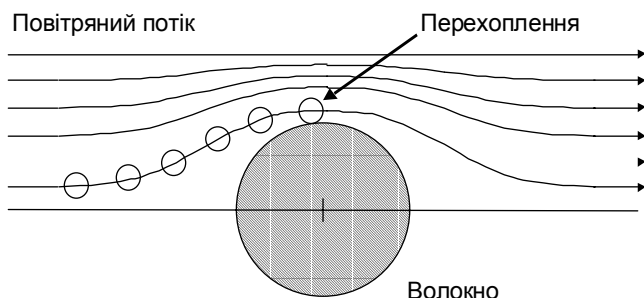
Коли ми думаємо про фільтр, звичайно, уявляємо сітку, отвори якої повинні бути меншими від часточок, які фільтруються. Фільтр з подібною структурою (прикладом можуть бути ткани матеріали) називається абсолютним, головний принцип роботи якого ґрунтується на просіюванні аерозольних частинок. Такі фільтрівні елементи мають високий опір повітряному потоку і швидко забиваються, тому їх використання в респіраторах не практично.

У світовій практиці здебільшого для виготовлення респіраторів застосовують неабсолютні фільтри. Пори таких фільтрів у декілька разів більші від частинок, що фільтруються, і більшу частину об'єму матеріалу фільтра займає повітря. Матеріал складається з багатьох мізерних волокон. Молекулярні сили досить сильні, щоб затримати частинку, яка ударяється об волокно – беручи до уваги маленькі розміри аерозольних частинок, практично будь яка перешкода на її шляху є «липкою».

Сучасні технології дозволяють створювати фільтрівні матеріали, ефективність яких порівнянна з абсолютними фільтрами, при дуже низькому показнику опору повітряному потоку.

Механізми фільтрації

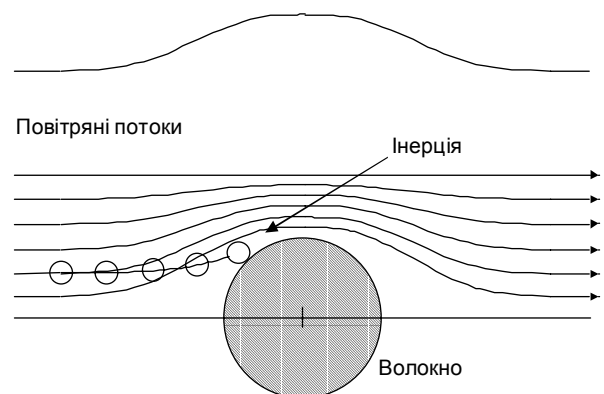
Основні механізми фільтрації враховують поведінку аерозольних частинок у повітряних потоках. Щоб дещо спростити процес сприйняття різних фільтрівних механізмів, уявіть собі волокно, розташоване перпендикулярно до рухомих повітряних потоків, як це показано на малюнках 2-4. Можна використати таку аналогію: повітряні потоки – це смуги швидкісної траси, а перпендикулярно смугам знаходиться перешкода, яка виходить за межі своєї смуги.



Мал. 2. Схема механізму перехоплення.

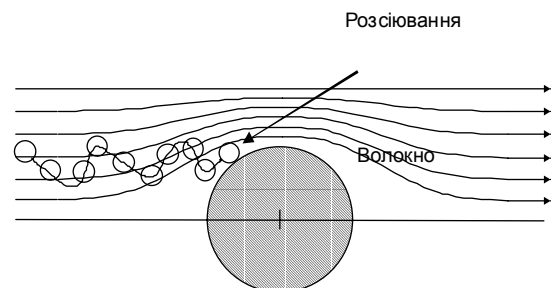
Метод перехоплення (мал. 2) – єдиний механізм, при якому частинки не відхиляються від

повітряних потоків, що їх несуть. В міру того, як повітряні потоки наближаються до волокна, відбувається їх розділення і компресія з наступним відновленням після проходження волокна. Якщо частинка, що рухається по таким повітряним потокам, наближається до поверхні волокна на відстань її радіусу, частинка спіймана. Чим більше розмір частинки, тим більша ймовірність її захоплення. Використовуючи автомобільну тематику, це можна описати таким чином: вантажівка, яка везе негабаритний вантаж, намагається змінити смугу, але її широкий вантаж чіпляє перешкоду.



Мал. 3. Схема механізму інерції.

При різкій зміні повітряного потоку, частинка з достатньою величиною інертності перестав слідувати за повітряним потоком і вдаряється об волокно (мал. 3). Інертність аерозольної частинки залежить від її розміру, щільності, конфігурації та швидкості руху. Перевантажена вантажівка мчить до перешкоди з дуже великою швидкістю. Сила інерції примусить вантажівку вдаритися об перешкоду. У той же час легкові автомобілі без труднощі обходять перешкоду.



Мал. 4. Схема механізму розсіювання.

Метод розсіювання (мал. 4) працює при фільтрації маленьких і легких частинок. Маленькі частинки перебувають у постійному русі й можуть

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

хаотично змінювати повітряні потоки. У міру наближення до волокна зростає активність розсіювання і зростає ймовірність контакту з волокном. Аналогія з практики автомобільного транспорту: п'яний водій рухається в одному напрямку, але періодично переходить з однієї смуги на іншу. Його шанси стикнутися з перешкодою сильно зростають.

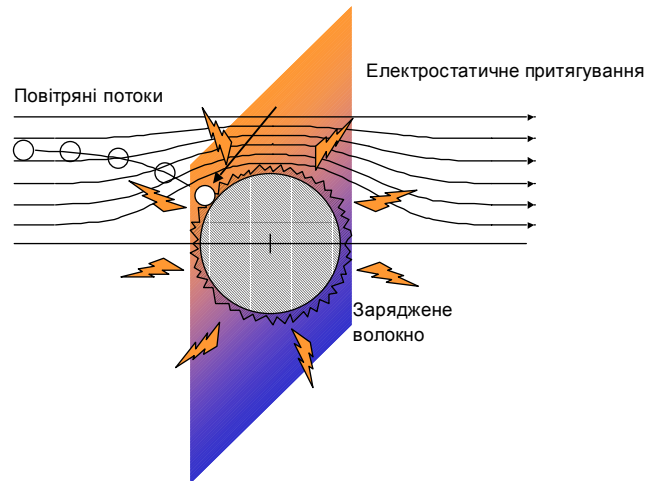
Механічні фільтри

Описані вище механізми притаманні всім протиаерозольним фільтрам, а фільтрівні матеріали, які працюють лише на цих принципах, називаються механічними. Ефективність роботи такого фільтру залежить від кількості волокон для уловлювання аерозольних частинок з повітря. На жаль, чим більше волокон в матеріалі, тим важче повітряному потоку пройти крізь них. Таким чином, вискоэффективні механічні фільтри мають високий опір повітряному потоку («опір диханню»).

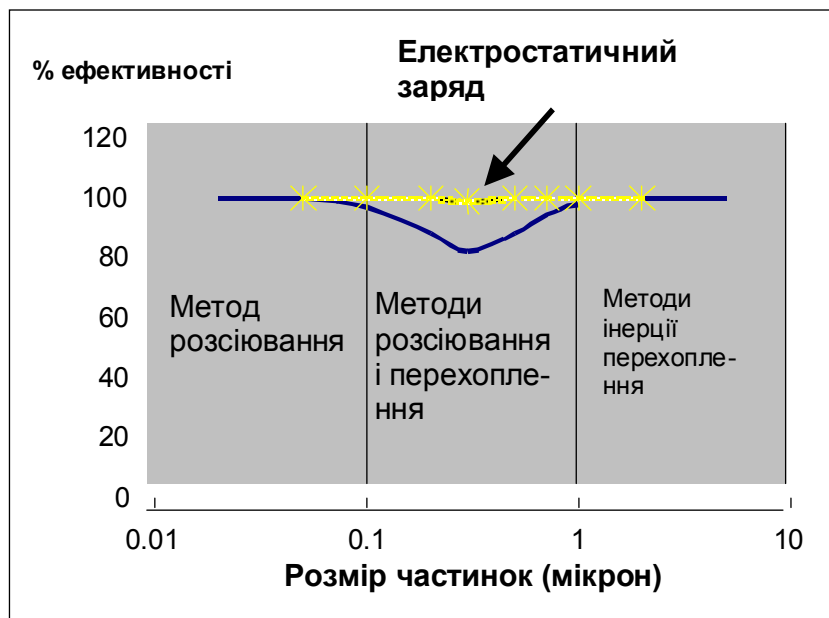
Електростатичні фільтри

Ефективність фільтрівного матеріалу може бути збільшена за допомогою застосування постійного електростатичного заряду волокон (мал. 5). У механічних фільтрах використовується енергія саме аерозольних частинок для їх фільтрації. Електростатичні сили заряджених волокон змушують час-

тинки відхилятися від їх повітряних потоків і притягують їх до волокон. Електростатичний заряд дозволяє використовувати менше фільтрівного матеріалу для досягнення того ж рівня ефективності, що й в еквівалентного механічного фільтру. Це відображається на рівні опору диханню.



Мал. 5. Схема механізму електростатичного заряду.



Мал. 6. Ефективність фільтрації залежно від розміру частинок.

Малюнок 6 показує вплив різних механізмів фільтрації на затримання частинок різних розмірів. Це може видатися несподіваним, але ефективність фільтрації (відсоток затриманих частинок) не падає зі зменшення розмірів аеро-

зольних частинок. Усе пояснюється тим, що метод розсіювання працює дуже ефективно при фільтрації частинок розміром менше 0,1 мікрон. Для перевірки ефективності роботи фільтрівного матеріалу Європейські стандарти використо-

вують пил хлориду натрію. Проведені випробування показують, що при використанні хлориду натрію ефективність фільтру буде найнижчою для частинок з діаметром 0,6 мікрон. Такий розмір частинок має найбільше значення «проникаючої здатності». Цей показник може злегка варіювати при використанні інших матеріалів. Що стосується застосування респіраторів у робочих умовах, то, звичайно, розмір аерозольного пилу дещо вищий.

Необхідно ще відзначити, що відповідно до Європейських стандартів ефективність респіраторів перевіряють за допомогою частинок з найбільшою проникаючою здатністю. Тобто, випробування проводять при найскладніших можливих умовах. Дрібніші чи більші частинки фільтруватимуться з іще більшою ефективністю.

Таким чином, ми розглянули різні механізми фільтрації, щоб ліпше розуміти способи захисту від шкідливих аерозолів, які можуть бути на виробництві або при навмисному застосуванні, наприклад, біологічної зброї. Майте на увазі, що йшлося тільки про захист від аерозолів. Механізми фільтрації газів і парів абсолютно інші. Тож в таких випадках необхідно використати відповідний сорбент (активоване вугілля).

Необхідно пам'ятати, що ефективність роботи фільтрівного матеріалу – це тільки один з елементів, які впливають на рівень захисту респіратора. Питання конструкції респіратора ще складніші. Тут мають значення такі фактори, як простота у використанні та обслуговуванні, прилягання по лінії обтурації, рівень комфорту та ін. Крім того, першочергове значення має час використання респіратора на забрудненій території.

© Усачова О.В., 2006
УДК

О.В. Усачова

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ЦИМЕВЕН ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ І У ДИТИНИ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНИМ ІНФІКУВАННЯМ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Запорізький державний медичний університет

Цитомегаловірус (ЦМВ) – один з найчастіших етіологічних факторів внутрішньоутробної та перинатальної інфекції. У світі ЦМВ інфікується до 2 % новонароджених і у 25 % таких дітей спостерігаються симптоми вродженої інфекції. Одним з органів-мішеней для ЦМВ є печінка. При цьому переважно уражаються жовчні капіляри, що супроводжується проявами холестазу та можливим подальшим розвитком хронічного гепатиту і портальної гіпертензії.

Одним з проблемних питань щодо внутрішньоутробної ЦМВ-інфекції є підходи до її лікування. Так, ефективність протівірусних препаратів при лікуванні вродженої форми ЦМВ-інфекції не доведена.

Наводимо клінічний випадок хронічного гепатиту у хлопчика С., 2000 р. народження, з внутрішньоутробним інфікуванням ЦМВ.

Вперше дитина потрапила до Запорізької дитячої інфекційної лікарні у віці 3 роки з підозрою на хронічний гепатит у зв'язку з тривалим підвищенням рівня АЛАТ та гепатомегалією.

З анамнезу відомо, що у 8-місячному віці хлопчику було встановлено діагноз: Вроджена цитомегаловірусна інфекція, генералізована форма з ураженням ЦНС та печінки. Лікування отримував в обласній дитячій лікарні з проведенням на першому році життя 2 курсів протівірусної терапії валцикловіром. На фоні проведеної терапії відмічалася позитивна динаміка з боку центральної нервової системи. При цьому з боку печінки зберігався помірний цитолітичний синдром (табл. 1).

Об'єктивно при первинному огляді дитини в інфекційній лікарні привертали увагу: гіпостатура, шкіра бліда, позапечінкові знаки відсутні, печінка на 2 см ниж-

Динаміка печінкових проб дитини С. за період спостереження

Показник	28.03.01	24.04.01.	2.10.01	7.05.02	15.05.03	8.08.03	9.02.04	28.10.04
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,4	6,7	6,7	7,8	14,0	20,0	15,3	20,0
АлАТ, ммоль/(лхгод)	3,8	4,4	3,0	3,6	5,4	6,6	5,0	7,8
Тимолова проба, од.	7,0	5,0	1,6	4,0	1,2	2,0	3,7	3,2

че реберної дуги, селезінка не пальпується. Патологічних змін з боку інших органів немає. У загальному аналізі крові від 1.04.03 – Нb 108 г/л; лейкоцитів 7,8 Г/л; ШОЕ 9 мм/год; лімфоцитів 40 %. За даними УЗД відзначали гепатомегалію (93/56 мм), ехогенність печінкової тканини не змінена.

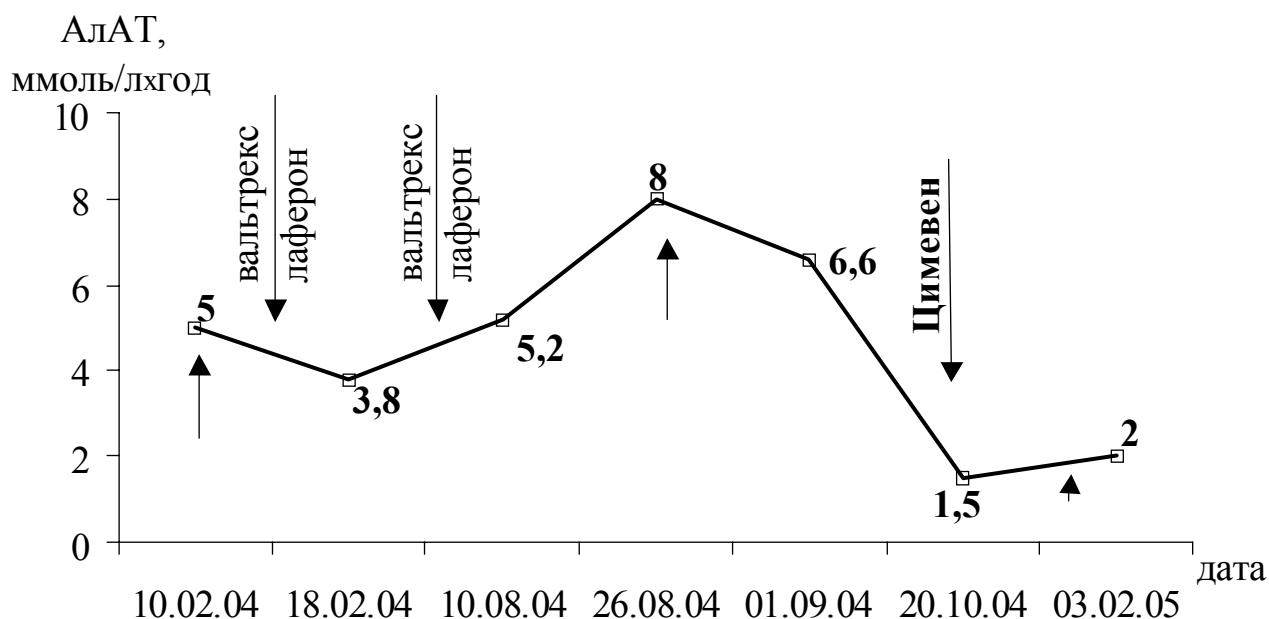
Повторні обстеження на маркери гепатитів А, В, С і D були негативними. Результат обстеження на аутоімунні антитіла до ДНК та мітохондрій від 21.07.03 р. негативний. У динаміці обстежений ІФА на наявність IgM до ЦМВ з негативним результатом, при цьому титр IgG до ЦМВ залишався стабільно на рівні 4 МО/мл. При повторних дослідженнях за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у снілі та сечі дитини було знайдено нуклеотидні ланцюги ДНК ЦМВ.

На підставі отриманих клініко-лабораторних даних було встановлено діагноз: Хронічний цитомегаловірусний гепатит у фазі помірної активності як наслідок внутрішньоутробної ЦМВ-інфекції.

Враховуючи токсичність ганцикловіру та вік дитини, спочатку з противірусною метою було призначено: валцикловір (валтрекс) 500 мг/добу перорально у 2 прийоми продовж 21 доби; лаферон 1 млн ОД 3 рази на тиждень; гепатопротекторні препарати. Такий курс терапії не мав позитивного впливу ні на зниження активності гепатиту, ані на припинення реплікації ЦМВ (мал. 1).

У зв'язку з неефективністю повторного курсу комбінованої терапії валцикловіром з лафероном, про що свідчило зростання активності гепатиту (АлАТ від 26.08.04 сягала 8,0 ммоль/л), дитині у вересні 2004 р. було призначено препарат ганцикловіру – цимевен (Хоффман-Ля Рош Лтд).

Противірусна дія ганцикловіру зумовлена пригніченням синтезу вірусної ДНК шляхом конкурентного впливу на включення дезоксигуанозину трифосфату у ДНК-полімеразі та включення ганцикловіру трифосфату у вірусну ДНК з припиненням її подовження.



Мал. 1. Динаміка лабораторних показників хворого С.

Препарат вводили внутрішньовенно 2 рази на добу у дозі 5 мг/кг на одне введення впродовж 14 діб. Як видно з малюнку 1, після проведення курсу цимевену було відмічено стабільне зниження рівня АлАТ та припинення реплікації ЦМВ. При цьому побічних реакцій ні

з боку органів кровотворення, ні з боку травного каналу чи нирок у дитини не було.

Таким чином, наведений клінічний випадок демонструє ефективність препарату цимевен при лікуванні хронічного цитомегаловірусного гепатиту, який є наслідком вродженої цитомегаловірусної інфекції.

© Колектив авторів, 2006
УДК

ПРОФЕСОРУ БОГАДЕЛЬНИКОВУ ІГОРЮ ВОЛОДИМИРОВИЧУ – 60

Богадельников Ігор Володимирович народився 3 липня 1946 р. у м. Уфі, Башкирської АРСР. Раннє дитинство пройшло в м. Ялті, на території НДІ кліматології і кліматотерапії, де педіатром працювала мама, механіком у гаражі – батько.

Школу закінчив у 1964 р. Але вже в цей період з'явилося прагнення йти вперед; із 9-го класу перейшов у 11-й і закінчив школу з двома четвірками. У цей же період захопився медициною, будучи школярем, виконав першу наукову працю на кафедрі біохімії під керівництвом професора Г.В. Троїцького. Був одним з організаторів Малої академії наук Криму «Шукач».

У цьому ж році поступив у Кримський медичний інститут. Під час навчання активно займався науковою роботою. Наставниками були професори: завкафедри нормальної фізіології В.І. Волинський, завкафедри педіатрії З.І. Бродовська, завкафедри біології М.В. Іванова. Був кількарразовим переможцем і призером на наукових студентських конференціях у містах Одесі, Харкові, Тарту. Будучи студентом, був нагороджений Грамотою Міністра охорони здоров'я СРСР за перемогу на Всесоюзному конкурсі за кращу наукову студентську роботу.

Інститут закінчив у 1970 р., а в 1972 р. під керівництвом професора М.В. Іванова захистив кандидатську дисертацію.



Послідовно обіймав такі посади:

1970-1971 – старший лаборант кафедри дитячих інфекційних хвороб,

1971-1982 – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб,

1983-1986 – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії ФПО,

1984-1989 – професор, завкафедри педіатрії ФПО,

1989-1996 – ректор Кримського державного меді-
нституту (нині – університету) ім. С.І. Георгієвського,

1996-2006 – професор, завкафедри дитячих інфекційних хвороб КДМУ,

Зараз, у світлі Болонського процесу, – професор кафедри педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб.

Основними досягненнями є:

1972 р. – кандидат медичних наук,

1983 р. – доктор медичних наук,

1984 р. – лікар-педіатр вищої категорії,

1986 р. – професор,

1995 р. – Лауреат Державної премії Автономної Республіки Крим,

1995 р. – академік Академії технологічних наук України,

1996 р. – заслужений діяч науки і техніки України,

2002 р. – Лауреат премії Ради Міністрів АРК.

Професор І.В. Богадельников – висококваліфікований викладач, гарний лектор, відомий лікар, видний вчений та організатор наукової й навчально-методичної роботи в університеті та країні. За час перебування ректором під його керівництвом інститут став одним з передових вищих навчальних закладів з підготовки висококваліфікованих кадрів для практичної охорони здоров'я і наукових закладів України. Він і очолюваний ним колектив одними з перших в Україні виконали ком-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

плекс фундаментальних і прикладних досліджень, спрямованих на розкриття ролі ферментів протеолізу та їх інгібіторів у патогенезі запально-деструктивних захворювань і шоківих станів у дітей. Вперше були детально досліджені протективні властивості інгібіторів протеолізу при різноманітних патологічних станах (у клініці й експерименті), що супроводжуються активацією ферментів протеолізу і депресією їхніх інгібіторів.

Значний внесок був зроблений професором І.В. Богадельниковим у розробку проблеми профілактики й лікування уражень легень при шоківих станах. Ці дослідження дозволили сформулювати сучасні поняття патогенезу і створити перспективний напрямок у розробці профілактики та патогенетичних засобів лікування гострих кишкових інфекцій, бронхолегеневих захворювань і шоківих станів у дітей.

Вперше на великому кількісному матеріалі було дано патогенетичне обґрунтування і вивчена клінічна ефективність застосування інгібіторів протеаз у комплексному лікуванні гострих кишкових інфекцій у дітей, що поєднуються з гострими респіраторними вірусними захворюваннями або пневмонією.

Великий внесок І.В. Богадельников зробив у підготовку науково-педагогічних і лікарських кадрів, сформованих у наукову школу, націлену на виконання державних програм стосовно проблеми Чорнобиля, екології, зниження материнської й дитячої смертності. У рамках цих програм під керівництвом професора І.В. Богадельникова були виконані дві науково-дослідні роботи, що виграли конкурсний відбір і фінансувалися грантами МОЗ України.

За наукову працю «Розробка теоретичних основ протекторної дії інгібіторів ферментів протеолізу при запально-деструктивних захворюваннях і їх впровадження в медичну практику» професору І.В. Богадельникову у числі колективу авторів присуджена Державна премія Автономної Республіки Крим в галузі науки і техніки за 1995 р.

Широке визнання одержала діяльність професора І.В. Богадельникова як організатора науки. За його ініціативою і під його керівництвом був створений Кримський науково-практичний центр «Медики Чорнобилю», прискорилося створення міжнародного Центру з подовження кінцівок на базі Кримського медичного інституту, був організований міжнародний центр зі спеціалізованого лікування і реабілітації дітей з екологічно залежних зон на базі дитячого табору «Артек».

Ігор Володимирович є автором 31 монографії, 312 наукових статей; підготував 5 докторів медичних наук і 25 кандидатів медичних наук, 3 магістрів медицини. З 1997 р. він – експерт Вищої атестаційної комісії України з терапевтичних спеціальностей.

Основні роботи, опубліковані за останні роки:

1) Менингиты у детей. – Симферополь-Киев: Крым-Фарм-Трејдинг, 2002. – 448 с.

2) Поражение нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей. – Симферополь: Крым-Фарм-Трејдинг, 2004. – 665 с.

3) Трудный диагноз. – Симферополь: Издательский дом «Рич Фокс», 2004. – 444 с.

4) Справочник по инфекционным болезням у детей. Изд. 4-е. – Симферополь: Престиж-Люкс, 2005. – 390 с.

Великий особистий лікарський і науковий досвід робить І.В. Богадельникова цікавим учасником на всіх наукових конференціях і з'їздах. Його виступи з таким доповідями як «Трудный диагноз (мертвые учат живых)», «ВИЧ/СПИД – старт или финиш», «Герпесвирусные инфекции – друзья или враги», «Эндотоксикоз – причина или следствие? (Давайте разберемся)» викликають дискусії і суперечки, змушують нас заглянути в майбутнє.

Із загальнолюдських цінностей Ігор Володимирович особливо цінує порядність і професіоналізм. Крім того, йому симпатичні люди по справжньому чим-небудь захоплені, які здатні на вчинок, люблять дітей, мають почуття гумору. Він вважає, що зрадянство, зарозумілість, хамство і неучтво – неприйнятні якості не тільки для лікаря, але й для будь-якої порядної людини.

Професор Богадельников вважає, що для поліпшення якості навчання студентів вищої школи необхідно, щоб мотивацією одержання диплома було прагнення до пізнання і затребуваність, а не тільки поліпшення соціального статусу. Його засмучує те, що втрачається роль лекції у Вищій школі. Як він говорить: «Хвилювався, хвилююся і хвилюватимуся перед лекцією. Завжди читав і читаю лекції без шпаргалок. Зараз цей процес удосконалили і ті ж шпаргалки подані в мультимедійному форматі й у вигляді кодограм. Але якщо слайдів більше 7-10, то це вже не лекція, а халтура. Є кіно, а є театр. Медицина – це театр. Справжня лекція без слайдів – це театр. Це під силу тільки Майстру, це індивідуальна робота і завжди значною мірою експромт на задану тему, що тільки в медицині приносить справжні плоди. А коли лекція з 50 слайдами – це безликі дублі, як і у кіно, якийсь із дублів може виявитися й хорошим, але решту-то викидають. У медицині так навчати не можна».

Ігор Володимирович – щаслива людина, тому що продовжує залишатися затребуваним, займається улюбленою справою, у нього живі батьки (для них він досі Ігорчик), живі багато його вчителів, просуються вперед учні. Важливим для щастя є й те, що він практично завжди чинив так, як хотів: одружився по любові, а не з розрахунку, і, незважаючи на результат, не шкодує про

це, багато й де хоче подорожує, має чудових дочок і внучок і відповідно до віку – непогані заслуги, знання й можливості.

Вважає, що судья є в кожного. Щось у цьому є, але коли говорять про судьбу, то треба розмежувати, що від судьби, а що від лукавого. У більшості людей завжди хтось винен: удома – майже завжди дружина, на роботі – начальник, погода, уряд. В усіх невдачах завжди треба звинувачувати тільки себе, це – найефективніший спосіб не робити помилок у майбутньому, тоді судья буде дуже схильна до тебе.

Ігор Володимирович – не віруючий, але вже й не атеїст. Причому навколишній світ, події, несправедливість схиляють його у бік непримиренного атеїзму, а зцілювання, спілкування з хворими дітьми, висліди здавалося б безнадійних випадків свідчать, що щось-таки, звичайно, є у світі. Не вважає, що це пов'язано з людською уявою. Поважає всі релігії, тому що в них багато спільного, особливо в тому, що стосується людських цінностей. Вважає, що основи різних релігій треба викладати у школі, особливо, якщо ми хочемо бути нормальними людьми, навіть якщо нас не покличуть у Європу. Незважаючи на величезну різницю за національною ознакою, традиціями, устроєм життя люди на Заході досить легко розуміють один одного. Це тому, що в них з дитинства закладені загальнолюдські цінності, почерпнуті з релігій.

Без віри людині дуже тяжко жити. Обов'язково треба у щось вірити, але треба бути готовим до того, що якщо помилишся або розчаруєшся у своїй вірі – буде тяжко. Зустріч у Ватикані керівників католицької і православної церков вважає одною з видатних подій ХХІ століття.

Захоплення Ігоря Володимировича – це гра в теніс, швидка їзда на машині гірськими дорогами, читання детективних й історичних романів.

Ключовими словами у житті є: мама, діти, жінка, професіоналізм.

Велику увагу Ігор Володимирович приділяє міжнародній діяльності. Він був ініціатором співробітництва педіатрів України й Американської Академії Педіатрії, редактором (спільно з Борисовою М.А.) і видавцем вперше опублікованого в країнах СНД керівництва з інфекційних хвороб (Червона книга). Професор Богдельніков І.В. неодноразово виступав з науковими доповідями у США, Великобританії, Нідерландах.

Професор Богдельніков Ігор Володимирович як вчений і лікар користується великим авторитетом серед медичної спільноти Криму й України, країн СНД і далекого зарубіжжя.

Ми бажаємо Ігорю Володимировичу Богдельнікову залишатися таким же активним, тішити нас своїми книгами і статтями, любити і бути любимим, і пам'ятати, що «краще гір можуть бути тільки гори, на яких ще не бував».

*Співробітники кафедри дитячих
інфекційних хвороб Кримського
державного медичного університету
ім. С.І. Георгієвського,
президія Асоціації інфекціоністів
України,
редакція журналу «Інфекційні
хвороби».*