

1'2007

1'2007

- Геморагічні
гарячки
- Грип В
- Гострі кишкові інфекції
- Гепатит С
- Туберкульоз легень
- Цитокіни
- Апоптоз
 - Бактерійні гнійні
менінгіти

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

*Н.А. Васильєва, S
Ж.І. Возіанова,
О.П. Волосовець,
Д. Гарднер,
О.Л. Івахів,
Л.Я. Ковальчук,
В.Г. Коляденко,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
А.Ф. Фролов,
В.Г. Шлопов,
А.М. Щербінська,
О.О. Ярош.*

*І.В. Богадєльніков (Сімферополь),
Л.С. Бондарєв (Донецьк),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
В.В. Гебеш (Київ),
Л.Л. Громашевська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
Д.Ф. Кириченко (Вінниця),
С.І. Климнюк (Тернопіль),
В.М. Козько (Харків),
А.І. Комарова (Тернопіль),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В. Маґдзік (Варшава, Польща),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
А.М. Михайлова (Одеса),
А.І. Мостюк (Львів),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
Ж.О. Ребенок (Мінськ, Білорусь),
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

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 № 6 від 16.01.2007 р.).

Підписано до друку 19.01.2007 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

Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В. (Львів)
Клініко-патогенетичні особливості геморагічної гарячки з нирковим синдромом

5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коляда Т.І., Козько В.М., Меркулова Н.Ф., Белкіна Е.О.,
Коляда О.Н. (Харків)

Клініко-імунологічні паралелі інфекційного моноклеозу за різного ступеня тяжкості

10

Дикий О.Б., Попович В.І., Матейко Г.Б. (Івано-Франківськ)
Мікробіоценоз слизової оболонки носоглотки у хворих на хронічний епіфарингіт Епштейна-Барр вірусної етіології

14

Москалюк В.Д. (Чернівці)
Досвід лікування хворих на грип В

18

Мельников О.Ф. (Київ)
Роль вірусів і криоглобулінів у перебігу алергічного риніту

21

Козько В.М., Юрко К.В., Бондаренко А.В. (Харків)
Терапія гострих кишкових інфекцій норбактином

25

Незгода І.І., Боднарчук О.В. (Вінниця)
Ротавірусна інфекція у дітей, сучасні підходи до лікування

30

Кубацький В.В. (Тернопіль)
Дослідження циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин крові у хворих на хронічний гепатит С

35

Савула М.М., Похилик С.М., Сливка Ю.І. (Тернопіль)
Вітчизняний препарат «Ербісол» у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень

38

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Корнага Н.В. (Тернопіль)
Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень при різній груповій та резусприналежності крові

41

Прокопів О.В., Лищенко С.А., Ковалишин В.І. (Львів)
Вплив дифтерійного токсину на ультраструктуру вегетативної та периферичної

CONTENTS

EDITORIAL

Vynograd N.O., Kozak L.P., Burkalo T.V. (Lviv)
Clinical and Pathogenetical Features of the Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

ORIGINAL INVESTIGATION

Kolyada T.I., Kozko V.M., Merkulova N.F., Belkina O.O.,
Kolyada O.N. (Kharkiv)

Clinical and Immunological Parallels of Infectious Mononucleosis Course according to degree of severity

Dyko O.B., Popovych V.I., Mateyko H.B. (Ivano-Frankivsk)
Microbiocenosis of Epipharynx Mucous Membrane in Patients with Chronic Epipharyngitis of Epshtein-Barr Virus Etiology

Moskalyuk V.D. (Chernivtsi)
Experience of Treating Patients with Influenza B

Melnykov O.F. (Kyiv)
Role of Viruses and Cryoglobulines in Course of Allergic Rhinitis

Kozko V.M., Yurko K.V., Bondarenko A.V. (Kharkiv)
Norbactin Therapy of Acute Intestinal Infections

Nezhoda I.I., Bodnaryuk O.V. (Vinnytsia)
Rotavirus Infection in Children, Current Therapeutic Strategies

Kubatsky V.V. (Ternopil)
Research of Circulating Desquamated Endothelial Cells in Blood of Patients with Chronic Hepatitis C

Savula M.M., Pohylyak S.M., Slyvka Yu.I. (Ternopil)
Domestic Produced Drug «Erbisol» in Complex Treatment of Lung Tuberculosis

Pyatnochka I.T., Kornaha S.I., Kornaha N.V. (Ternopil)
Efficiency of Treatment of Lung Tuberculosis Patients at Different Blood Group and Rh-Factor

Prokopiv O.V., Lyshenyuk S.A., Kovalyshyn V.I. (Lviv)
Influence of Diphtheria Toxin on Ultrastructure of Vegetative and Peripheral Nervous System

ЗМІСТ

нервової системи в умовах експериментальної дифтерійної інтоксикації	44
ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ	
Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К. (Одеса) Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань	51
Вяльцева Ю.В. (Сімферополь) Роль апоптозу при інфекційних хворобах	57
Карпов І.О., Юркевич І.В., Кишкурно О.П., Качанко О.Ф. (Мінськ, Білорусь) Бактерійні гнійні менінгіти: сучасні проблеми діагностики і антибактерійної терапії	63
Андрейчин М.А. (Тернопіль) Ефективність смекти у лікуванні хворих на інфекційні діареї	69
Андрейчин С.М., Делитканич Н.В. (Тернопіль) Етіологія, патогенез і діагностика хронічних гастритів	73
ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ	
Возіанова Ж.І., Андрейчин М.А., Крамарєв С.О., Сельнікова О.П., Поліщук О.І., Бодня К.І. (Київ, Тернопіль, Харків) Інфекції – реальна загроза населенню України	76
Голяченко О.М. (Тернопіль) Економічний аспект реформування охорони здоров'я в Україні	78
ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ	
До ювілею професора Руденко Антоніни Олексіївни	83
Гураль Анатолій Леонтійович (70 років з дня народження)	84
Об'єднана заява Академій наук: «Пташиний грип та інші інфекційні хвороби»	85
Івахів О.Л. (Тернопіль) VII з'їзд інфекціоністів України	87
Рішення VII з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема»	90
Звернення VII з'їзду інфекціоністів України до керівників держави	92

CONTENTS

in Conditions of Experimental Diphtheritic Intoxication	
REVIEWS AND LECTURES	
Nikitin Ye.V., Chaban T.V., Servetsky S.K. (Odesa) Role of Cytokines in Pathogenesis of Infectious Diseases	
Vyaltseva Yu.V. (Simpheropol) Role of Apoptosis at Infectious Diseases	
Karpov I.O., Yurkevych I.V., Kishkurno O.P., Kachanko O.F. (Minsk, Bilorus) Bacterial Purulent Meningitis: Modern Problem of Diagnostics and Antibacterial Therapy	
Andreychyn M.A. (Ternopil) Efficacy of Smekta in Treatment of Patients with Infectious Diarrheas	
Andreychyn S.M., Delytkanych N.V. (Ternopil) Etiology, Pathogenesis and Diagnostics of Chronic Gastritis	
DISCUSSIONS AND REFLECTIONS	
Vozianova Zh.I., Andreychyn M.A., Kramaryev S.O., Selnicova O.P., Polishchuk O.I., Bodnya K.I. (Kyiv, Ternopil, Kharkiv) Infections – Real Threat for Population of Ukraine	
Holyachenko O.M. (Ternopil) Economic Aspect of Health Care Reforming in Ukraine	
JUBILEES AND EVENTS	
To the Jubilee of Professor Rudenko Antonina Oleksiyivna	
Hural Anatoliy Leontiyovych (70 th Anniversary of the Birthday)	
United Statement of Academy of Science «Influenza Avian and Other Infectious Diseases»	
Ivakhiv O.L. (Ternopil) VII Congress of Infectionists of Ukraine	
Resolution of VII Congress of Infectionists of Ukraine «Infectious Diseases – General Medical Problem»	
Application of VII Congress of Infectionists of Ukraine to the State Leaders	

© Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В., 2007
УДК 616-036.2:616.91/.93+616.61

Н.О. Виноград, Л.П. Козак, Т.В. Буркало

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОРАГІЧНОЇ ГАРЯЧКИ З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького



Наведено сучасні дані про етіологію та класифікацію геморагічних гарячок, а також про патогенез і клінічну маніфестацію актуальних для України захворювань цієї групи – Кримської-Конго (ККГГ) і геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС).

Ключові слова: геморагічні гарячки, патогенез, клінічні особливості.

Україна є ендемічною з багатьох природно-осередкових захворювань, більшість з яких належить до особливо небезпечних інфекцій (ОНІ), спільних для людини і тварини; серед них особливе місце належить геморагічним гарячкам. На території держави існують природні осередки двох геморагічних гарячок: ККГГ і ГГНС, що відрізняються за багатьма епідеміологічними і клінічними ознаками (табл. 1, 2). В останні 20 років ГГНС привертає до себе особливу увагу, оскільки є найпоширенішою у групі геморагічних гарячок зі значною часткою тяжких клінічних форм [1-4].

Гантавіруси на сучасному етапі є в центрі уваги і як вже відомі особливо небезпечні збудники природно-осередкових зоонозів, і як «нові» інфекційні агенти, що виникають, і як збудники, що потенційно можуть бути використані з біотерористичною метою [2, 5-7].

Від моменту виділення першого вірусу ГГНС у Південній Кореї, близько річки Гантаан, що і дало назву вірусу і нового роду у родині *Bunyaviridae*, вже виявлено 26 вірусів, кожному з яких притаманні унікальні епізоото-епідеміологічні ознаки, багато з яких ще залишаються не вивченими. Так виник новий окремий напрямок, що дістав назву

«гантавірусологія», початок якого сягає у 30-ті роки минулого століття і пов'язаний із славетними іменами М.М. Чумакова, О.О. Смородинцева, О.В. Чурилова та інших вірусологів, яким так і не поталанило виділити збудника детально описаного ними захворювання, що остаточно дістало назву «геморагічна гарячка з нирковим синдромом» [8].

У 80-90-ті роки минулого століття гантавіруси було розділено на дві підгрупи за клінічним перебігом хвороби: віруси, які спричиняють ГГНС (*Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrova/Belgrad, Thailand, Thottapalayam, Tula, Khabarovsk, Topografov*), та віруси, що викликають гантавірусний кардіопульмональний синдром (ГКПС) – *Prospect Hill, Sin Nombre, New York, Black Creek Canal, Bayou, Andes, Laguna Negra, Bloodland lake, Isla Vista, Juquitiba, Araraquara, Castelo dos Sonhos, Choclo, El Moro Canyon* [9, 10].

Питання про реальну кількість існуючих у природі гантавірусів залишається відкритим, як і питання про епідемічну небезпеку ще не виявлених досі видів, їхніх природних резервуарів і носіїв.

Актуальність проблеми зростає у зв'язку з пандемічним поширенням цього захворювання – щорічно у світі реєструється від 60 до 100 тис. випадків ГГНС [7, 11, 12].

Довгий час дослідження гантавірусів були обмежені відсутністю лабораторної моделі інфекції на тваринах і низьким рівнем розмноження вірусу в клітинних культурах, їх високою патогенністю у поєднанні з аерогенним механізмом передачі.

Відповідно до принципів синдромального нагляду за ОНІ, геморагічний синдром входить до переліку шести основних синдромів, що враховуються при організації епідеміологічного нагляду за особливо небезпечними хворобами.

Захворювання, що супроводжуються геморагічним синдромом, доцільно розділити на дві групи – А і В (табл. 1). До першої належать власне геморагічні гарячки, серед яких із врахуванням специ-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

фіки механізмів передачі, у свою чергу, відповідно до класифікації проф. М.М. Чумакова (1979), виділяють три підгрупи: «кліщові», «комарині» і не трансмісивні (табл. 2). У той же час, геморагічні прояви мають місце при багатьох інших інфекційних хворобах: лептоспірози, грипі, аденовірусній інфекції, вірусних гепатитах, інфекційному мононуклеозі, менінгококцемії, сепсисі, скарлатині, ерсиніозі, туля-

ремії, черевному тифі тощо. Клінічна діагностика при будь-яких станах, що супроводжуються геморагічним синдромом, є важливим моментом, але є багато спільних симптомів при геморагічних гарячках, що не дає можливості без лабораторної верифікації визначитися у кінцевому діагнозі (табл. 3).

Гантавірусні інфекції у людей, спричинені різними видами вірусів, різняться за ступенем

Таблиця 1

Групи інфекційних хвороб залежно від особливостей геморагічного синдрому

Група А	Група В
Геморагічний синдром є провідним і визначає клінічну картину	Геморагічний синдром – лише один з можливих проявів інфекційної хвороби
- Кримська-Конго геморагічна гарячка - геморагічна гарячка з нирковим синдромом - Омська геморагічна гарячка - гарячка Скелястих гір - болівійська гарячка - аргентинська гарячка - тропічні гарячки (Ебола, Ласса, Марбург)	- лептоспіроз - грип - аденовірусна інфекція - вірусні гепатити - інфекційний мононуклеоз - менінгококцемія - сепсис - скарлатина - ерсиніоз - туляремія - черевний тиф

Таблиця 2

Класифікація геморагічних гарячок

Кліщові геморагічні гарячки
- КРИМСЬКА-КОНГО ГГ (рід Найровірус, родина Буньявірусів) - ОМСЬКА ГГ (флавівіруси з групи КЕ, родина Тогавірусів) - КЬЯСАНУРСЬКА ГГ (флавівіруси з групи КЕ, родина Тогавірусів)
Комарині геморагічні гарячки (рід Флавівірус, родина Тогавірусів)
- ГГ ДЕНГЕ - ГГ ЧИКУНГУНЬЯ - ЖОВТА ГАРЯЧКА
Зоонозні геморагічні гарячки
- ГГ З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ (рід Гантавірус, родина Буньявірусів) - АРГЕНТИНСЬКА ГГ (Хунін, родина Аренавірусів) - БОЛІВІЙСЬКА ГГ (Мачупо, родина Аренавірусів) - ЛАССА (родина Аренавірусів) - МАРБУРГ (родина Філовірусів) - ЕБОЛА (родина Філовірусів)

тяжкості: від украй тяжких, що часто супроводжуються летальним вислідом, до легких або інпа-рантних форм. Залежність ступеня тяжкості інфекції від виду гантавірусів досі вивчена не-достатньо [13].

Відомо, однак, що інфекція, резервуаром якої є гризуни підродино *Sigmodontinae* (*Sin Nombre*-родинні віруси), перебігає тяжче, ніж спричинена вірусами *Hantaan*, *Seoul* і *Dobrova/Belgrad*, для яких резервуаром є гризуни підродино *Murinae*; вірус

Puumala, резервуаром якого є гризуни підродино *Arvicolinae*, викликає ще легші форми. Передба-чається, що реасортанти, а також віруси зі зміне-ними характеристиками глікозилювання чи паль-мітирування вірусних білків можуть мати підвище-ну вірулентність [14]. Інкубаційний період ГГНС у середньому становить 14-21 добу, але може ко-ливатися від 8 до 35 діб.

Тяжкі форми ГГНС, спричинені вірусами *Hantaan* і *Dobrova/Belgrad*, мають летальність до 5-

Таблиця 3

Спільні симптоми при геморагічних гарячках

1. Гострий несподіваний початок хвороби
2. Остуда, температура тіла 39,0 °C і більше
3. Наростаюча інтоксикація (біль голови, слабкість, втрата апетиту)
4. Гіперемія обличчя, верхньої частини тулуба
5. Кон'юнктивіт, крововиливи під кон'юнктиву, склерит
6. Гіперемія ротоглотки, енантема піднебіння
7. Геморагічний висип (шия, пахвові впадини, внутрішня поверхня стегон)
8. Крововиливи під шкіру
9. Позитивний симптом щипка, гумки

10 %, а при захворюваннях, пов'язаних з інфікуванням вірусами *Puumala* і *Seoul*, летальність не перевищує 1 %.

У разі інфікування вірусами *Hantaan* і *Dobrova/Belgrad* захворювання переважно починається гостро з підвищення температури тіла до 39-40 °C на фоні вираженого загальноінтоксикаційного синдрому. Характерною є класична тріада: ураження нирок, геморагії та гарячка, які перебігають у п'ять фаз: лихоманка, гіпотензія, олігурія, поліурія та реконвалесценція. При типовій маніфестній формі виділяють наступні періоди: інкубаційний; початковий (або гарячковий – 2-5 діб); період ниркових і геморагічних проявів (або період органних уражень – 5-10 діб); поліуричний – 3-4-й тиждень хвороби; реконвалесценції (ранній – до 2 міс. і пізній – до 2 років) [2].

З перших днів позитивними є симптоми каптура, щипка, з'являються склерит, кон'юнктивіт. Температура літично знижується від 4-6-го дня, довша тривалість гіпертермічної реакції є прогностично несприятливим симптомом.

У період органних порушень наростає загальноінтоксикаційний синдром, з'являються петехії; можливі шлункові, кишкові, ниркові кровотечі. Наростає біль у попереку із розвитком олігурії у поєднанні з гематурією, протеїнурією, циліндрурією, з подальшим переходом в анурію. У цей період можливий розвиток ДВЗ-синдрому, шоку, гострої ниркової недостатності з уремичною комою.

У поліуричний період характерні виражена спрага, ніктурія та ізогіпостенурія на фоні зниження загальноінтоксикаційного синдрому [9, 15].

Середньотяжкі й легкі форми ГГНС при інфікуванні вірусами *Puumala* і *Seoul* перебігають зі слабкими клінічними симптомами, але при збереженні поліурії, ізогіпостенурії, больового синдрому у поперековій ділянці в період реконвалесценції.

Атипові маніфестні форми можуть проявлятися тривалим гарячковим станом з переважним ураженням органів дихання й незначними нирковими і геморагічними проявами; гарячкою з ураженням печінки (можливо, із жовтяницею) та поєднаною гепаторенальною недостатністю; гарячкою з явищами менінгоенцефаліту [8, 15].

Генетичні характеристики хворих також можуть впливати на ступінь тяжкості захворювання. Так, можливість розвитку тяжкої форми інфекції має високий ступінь кореляції з наявністю у хворих визначених гаплотипів головного комплексу гістосумісності HLA B8, DR3, DQ2 [16], тоді як легкі форми ГГНС асоційовані з гаплотипом HLA B27 [17].

Досі патогенез гантавірусних інфекцій залишається найменше вивченим розділом гантавірусології. Основною причиною цього є відсутність лабораторної моделі інфекції, за винятком двох гантавірусів Нового Світу – *Sin Nombre* і *Andes*, для яких були розроблені моделі на оленячих хом'яках (*Peromyscus maniculatus*) і сирийських хом'яках (*Mesocricetus auratus*) відповідно [14, 18]. В останні роки, однак, були досягнуті значні успіхи в цьому напрямку.

Вхідними воротами вірусу є слизові поверхні дихального і/чи травного каналу, на епітеліальних клітинах яких гантавіруси фіксуються шляхом рецепторної взаємодії глікопротеїдів G1 і G2 з β_3 -інтегринами. Після завершення фази первинної реплікації у вхідних воротах патогени дисемінують гематогенно і лімфогенно у паренхіматозні органи. Цей період, залежно від інфікувальної дози й опірності макроорганізму, може тривати від одного до чотирьох тижнів. У фазі вірусемії, за рахунок тропності гантавірусів до клітин із експресованими β_3 -інтегринами, проходить інфікування ендотелію судин без цитопатичних проявів, а також тромбоцитів, що призводить до порушення проникності стінок капілярів, тромбоцитопенії, активації системи протеолізу сироватки крові. Внаслідок блокади клітинних рецепторів ендотелію вірусними епітопами порушується мобілізація імуннокомпетентних клітин, індукція цитокінів [7].

Було показано, що прикріплення й проникнення гантавірусів у клітини ендотелію здійснюється шляхом взаємодії вірусних епітопів з інтегринами – клітинними рецепторами, що виконують важливу роль у різних процесах клітинного метаболізму. Цікаво, що патогенні (збудники як ГГНС, так і ГКПС) і непатогенні гантавіруси взаємодіють з різними типами інтегринів – β_3 і β_1 , відповідно [19]. β_3 -інтегрини в достатній кількості знаходять-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ся на поверхні епітеліальних клітин і тромбоцитів і беруть участь у процесах активації й агрегації тромбоцитів, міжклітинної адгезії, а також регуляції проникності стінки кровоносних UU-капілярів. Спочатку інтегрини були описані як рецептори взаємодії з вітронектином – глікопротеїдом, що знаходиться в крові у вигляді неактивного комплексу з інгібітором активації плазміногену (PAI-1). Преінкубація культури клітин з вітронектином блокувала здатність патогенних гантавірусів інфікувати клітини більш ніж на 70 %. Білковий комплекс вітронектину із PAI-1 є важливим компонентом коагуляційної системи і системи комплементу; хоча функції його в деталях не з'ясовані, очевидний взаємозв'язок між роллю вітронектину в регуляції клітинної адгезії й активації каскадів протеолізу сироватки крові та здатністю гантавірусів викликати тромбоцитопенію і підвищення проникності стінки капілярів, що призводить до геморагічних проявів [20].

Клітини ендотелію, крім участі у функціонуванні систем комплементу і коагуляції, відіграють важливу роль у регуляції імунної відповіді за допомогою індукції цитокінів, хемокинів і клітинних рецепторів, що мобілізують імунні клітини.

У результаті поглибленого дослідження рівня транскрипції близько 12 тис. генів людини, проведеного з використанням ДНК-мікροчїптехнології, було встановлено, що кількість копій мРНК, що транскриптуються зі 142 генів ендотеліальних клітин, у 3 рази більша в клітинах, інфікованих гантавірусами. Крім того, було доведено, що на ранніх стадіях інфекції (1-й день) непатогенні ган-

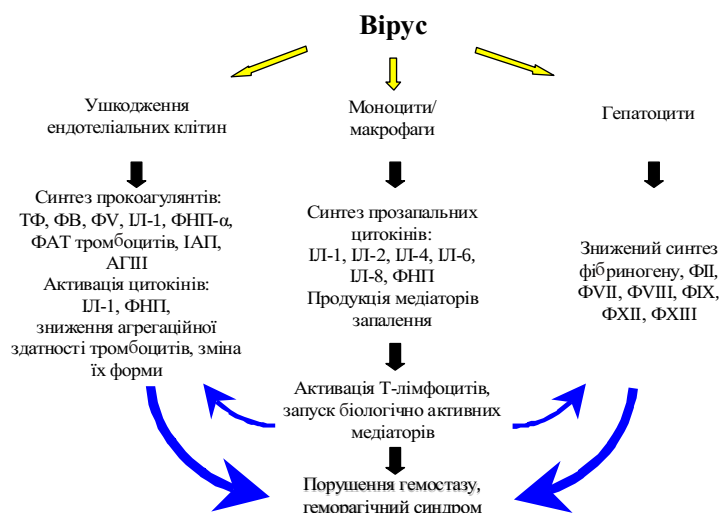
тавіруси (*Prospect Hill*) пригнічували чи індукували транскрипцію 67 генів, з яких 24 гени, що відповідають за продукцію інтерферону, були активовані, у той час як патогенні гантавіруси (*Hantaan* і *New York*) впливали на транскрипцію тільки 3 генів. Оскільки на пізніх стадіях інфекції всі досліджені гантавіруси індукували гени, що визначають продукцію інтерферону, то існує ймовірність того, що на ранньому етапі патогенні гантавіруси пригнічують індукцію і продукцію інтерферону.

Було виявлено, що тільки вірус *Hantaan* активує окремі цитокіни і фактори клітинної адгезії (інтерлейкіни IL-8 і IL-6, GRO- β , ICAM), а також 2 фактори системи комплементу, тоді як винятково вірус *New York* активує β_3 -інтегрин-асоційовані калієві канали, що, можливо, знаходить прояв у формуванні і виведенні імунних комплексів у патогенезі першого вірусу і ГКПС-асоційованому підвищенні проникності капілярів у патогенезі другого [20].

Гантавіруси не викликають дерепресію генів, що забезпечують фазу індукції α - і γ -інтерферонів. Як результат вищезазначеного, формується комбінований варіант дефіциту імунної та інтерферонної системи на ранній стадії хвороби, ступінь ушкоджень яких корелює з галотипами головного комплексу гістосумісності хворих [17].

Інші механізми патогенезу ГГНС визначаються порушенням синтезу фібриногену ФІІ, ФVІІ, ФVІІІ, ФІХ, ФХІІ, ФХІІІ. Сумарний механізм розвитку патогенезу ГГНС представлений на малюнку 1.

Внаслідок ушкодження ендотелію судин має місце виражена екстравазація білків, рідини із



Мал. 1. Патогенез вірусних геморагічних гарячок.

місцевим набряком, ішемією тканин і некрозом, що проявляється поліорганною недостатністю. У нирках формується інтерстиціальний геморагічний нефрозо-нефрит, внаслідок гемоконцентрації може виникати судинний колапс. Внаслідок порушення судинної проникності капілярів спостерігаються петехії, а при наростанні тромбоцитопенії – екхімози і кровотечі [13, 15].

Таким чином, патогенез геморагічної гарячки з нирковим синдромом виявився надзвичайно складним до вивчення, незважаючи на тривалий час, що минув від моменту відкриття гантавірусів. Залишаються нез'ясованими багато питань, у тому числі й досі немає чіткого розуміння причин різниці клінічних проявів ГГНС при ураженні людей різними видами гантавірусів.

Література

1. Виговский А.И., Виноград И.А. Географическое распространение природноочаговых болезней и эпизоотолого-эпидемиологические исследования на Западе Украины // Журн. микробиол. – 1975. – № 12. – С. 8-14.
2. Виноград Н.О., Василишин З.П. Епідеміологічні особливості гантавірусних захворювань // Сучасні інфекції. – 2003. – № 1. – С. 78-82.
3. Mohareb E.W., Vynograd N., Saad M.S. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in West Ukraine // Program and Abstracts book, ICEID. – Atlanta, Georgia, USA, 2006. – P. 130-131.
4. Mohareb E.W., Vynograd N., Kozak L. et al. Risk factors of the distribution of Hemorrhagic fever with renal syndrome in Transcarpatia // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Матер. конф. – Львів: Колір Про сервіс, 2006. – С. 201-202.
5. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие инфекции // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 4. – С. 4-7.
6. Маркин В.А., Махлай А.А., Ющук Н.Д. Вирусные геморрагические лихорадки: проблемы и размышления // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 6. – С. 4-6.
7. Маркин В.А., Марков В.И. Вирусные геморрагические лихорадки – эволюция эпидемического потенциала // Журн. микробиол. – 2002. – № 1. – С. 91-98.
8. Смородинцев А.А. Этиология и клинические аспекты геморрагического нефрозо-нефрита. – М.: Медгиз, 1944. – С. 38-46.
9. Lee H., van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome // Prog. Med. Virol. – 1989. – V. 36. – P. 62-102.
10. Schmaljohn C., Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem // Emerg. Infect. Dis. – 1997. – V. 3. – P. 95-104.
11. Lee H.W., Lee P.W., Baek L.J. et al. Geographical distribution

of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantaviruses // Arch. Virol. – 1990. – Suppl. 1. – P. 27-38.

12. Song G. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China // Chin. Med. J. – 1999. – N 5. – P. 472-477.

13. Петров В.А. Клинико-серологические исследования и вопросы этиотропного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1993. – 24 с.

14. Isegawa Y., Tanishita O., Ueda S., Yamanishi K. Association of serine in position 1124 of Hantaan virus glycoprotein with virulence in mice // J. Gen. Virol. – 1994. – V. 75. – P. 3273-3278.

15. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – К.: Здоров'я, 2003. – Т. 3. – С. 52-76.

16. Muunin J., Purlanen J., Kanerva M. et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // Kidney Int. – 1996. – V. 49. – P. 217-221.

17. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M. et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // Scand. J. Immunol. – 1998. – V. 47. – P. 277-279.

18. Hooper J., Larsen T., Custer D., Schmaljohn C. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome // Virology. – 2001. – V. 289. – P. 6-14.

19. Gavrilovskaya I., Brown E., Ginsberg M., Mackow E. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins // J. Virol. – 1999. – V. 73. – P. 3951-3959.

20. Mackow E., Gavrilovskaya I. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2001. – V. 256. – P. 91-115.

CLINICAL AND PATHOGENETICAL FEATURES OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

N.O. Vynograd, L.P. Kozak, T.V. Burkalo

SUMMARY. *The modern data about etiology and classification of hemorrhagic fevers as well as about pathogenesis and clinical manifestation of actual for Ukraine diseases of this group – Crime-Congo and hemorrhagic fever with renal syndrome are submitted.*

Key words: *hemorrhagic fevers, pathogenesis, clinical features.*

Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова, Е.О. Белкіна, О.Н. Коляда

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЗА РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України,
Харківський державний медичний університет

При обстеженні 65 хворих з ВЕБ-інфекцією було встановлено зв'язок між тяжкістю клінічних проявів і тривалістю захворювання, а також з особливостями імунної відповіді організму в зіставленні з відповідними показниками контрольної групи. Схильність до пригнічення клітинно-опосередкованих механізмів і посилення гуморальних механізмів імунної відповіді була негативною прогностичною ознакою.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, клінічні особливості, імунітет.

Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) є одним з найбільш розповсюджених з відомих на сьогодні. Первинна ВЕБ-інфекція перебігає найчастіше безсимптомно (до 90 % людей інфіковані ВЕБ) і тільки у ряді випадків, частіше в юнацькому віці, проявляється як інфекційний мононуклеоз (ІМ) [1-4]. У разі проникнення в організм вірусу відбувається його реплікація в епітеліоцитах слизової оболонки з наступним або одночасним ураженням лімфоцитів; кількість інфікованих лімфоцитів, які несуть вірусну ДНК, у здорових людей постійна і становить приблизно 10^5 - 10^6 [2, 4-9]. У деяких імунокомпетентних осіб інфікування ВЕБ може призвести до формування хронічної активної інфекції, яка характеризується тяжким ступенем недуги з розвитком ускладнень, які загрожують життю, таких як вірус-асоційований гемофагоцитарний синдром (ГФС), інтерстиціальна пневмонія, аневризми коронарних артерій і порушення з боку центральної нервової системи. Роль латентної ВЕБ-інфекції доведена як для груп незлоякісних лімфопроліферативних захворювань, до яких належать Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, так і для багатьох злоякісних лімфопроліферативних захворювань: рак носоглотки, шлунку та деяких лімфом, у тому числі лімфому Беркіта [1, 10].

На жаль, деталі й тонкі механізми особливостей цієї взаємодії, що обумовлюють, у свою чергу,

своєрідність перебігу і клінічних проявів інфекційного процесу в різних людей, досі багато в чому не з'ясовані. Іноді антитіла не забезпечують захисного ефекту, а, навпаки, стимулюють інфекцію – так, молекула імуноглобуліну G у складі лімфоцитів може неспецифічно зв'язуватися через рецептори для Fc-фрагмента і забезпечувати тісний контакт між клітинною поверхнею і вірусною оболонкою, полегшуючи тим самим проникнення вірусу в клітину [11]. З іншого боку, імуноглобуліни блокують NK-клітинну цитотоксичність, відповідно, імунітет не «знешкоджує» інфіковані клітини. При інфікуванні імунокомпетентні клітини можуть синтезувати розчинні імуномодуючі речовини, які гальмують імунну відповідь організму людини, наприклад, вірус Епштейна-Барр кодує аналог інтерлейкіну-10, що гальмує синтез α -інтерферону [12]. Як видно, ключову роль у генезі дисбалансу імунної рівноваги відіграє участь вірус-індукованих змін в імунокомпетентних клітинах [2, 4, 6-9].

Завданням цієї роботи було вивчення особливостей клініки та імунного статусу у дорослих з визначенням закономірностей перебігу хвороби залежно від фази і тяжкості захворювання.

Матеріали і методи

Спостерігали 65 хворих на ІМ віком від 17 до 28 років, які були поділені на дві групи залежно від ступеня тяжкості основних симптомів: 37 хворих з відносно легкою формою хвороби та 28 – з тяжким її ступенем. Контрольну групу становили 22 практично здорові особи відповідного віку. Обстеження проводили двічі: у гостру фазу (перший тиждень перебування у стаціонарі) і у фазу ранньої реконвалесценції (14-20 днів).

Фенотипування мембранних антигенів лімфоцитів проводили із використанням моноклональних антитіл до диференційованих антигенів CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD95, CD25 («Медбіоспектр», Москва). Концентрації сироваткових імуноглобулінів IgM, IgG, IgA досліджували методом раді-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

альної імунодифузії за *Manchini* з монорецепторними сироватками в агаровому гелі (*Difco*, США). Реакцію бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА здійснювали морфологічним методом. Концентрації в крові IgE, специфічних антитіл IgM та IgG до ВЕБ оцінювали за допомогою імунферментної тест-системи виробництва BEST (Новосибірськ).

Статистичне опрацювання даних проводили з використанням програми *Microsoft Excel XP* для *Microsoft Windows XP*.

Результати досліджень та їх обговорення

У більшості випадків хворі зверталися в клініку з різними клінічними проявами та з такими діагнозами, як ангіна (31), ГРЗ (15), гострий вірусний гепатит (9), гарячка неясного генезу (5), і тільки 5 хворих з діагнозом ІМ. У перші 3-5 днів недуги був госпіталізований 21 хворий, після 7-го дня – 29, між 10-16 днями – 10, а 5 – після 3 тижнів від початку захворювання. Найбільш постійним синдромом у більшості випадків (49 хворих) була гарячка від субфебрильної до високої, тривалість якої коливалася в різних межах: протягом 7 днів – у 21 хворого, 10-14 – у 28, в інших – більш ніж три тижні.

Одним з провідних синдромів при ІМ була генералізована лімфаденопатія або локалізований лімфаденіт. Частина хворих (21 пацієнт) після місячного перебування у стаціонарі була виписана з явищами лімфаденопатії.

За нашими спостереженнями, у більш ніж половини випадків виявляється гепатолієнальний синдром, а при поєднанні його з високою гарячкою, як правило, виникала необхідність диференціації із сепсисом, системними захворюваннями крові. Всіх їх було госпіталізовано до стаціонару з попереднім діагнозом «гострий вірусний гепатит». У цілому жовтяничний період тривав від 5 до 8 днів і був слабо або помірно вираженим. Незважаючи на змінені функціональні проби печінки, маркери гепатиту не виявлялися.

З боку серцево-судинної, нервової та дихальної систем патології виявлено не було. Клініка гастроентериту (у 3 осіб) в основному спостерігалася в перший тиждень недуги. Копрологічні, бактеріологічні та серологічні дослідження допомогли виключити кишкову патологію.

Специфічним для діагностики ВЕБ-інфекції є ІФА: визначення IgG до антигену EBNA (ядерний) та EA (ранній), а також IgM до VCA (капсидного). У всіх пацієнтів були виявлені високі титри IgM до VCA в гострій фазі, у фазі реконвалесценції – IgG до антигену EBNA незалежно від клінічних проявів.

У постановці діагнозу ІМ значне місце займає гемограма: лейкоцитоз із зсувом білої крові вправо за рахунок лімфоцитозу (збільшення кількості лімфоцитів становило від 40 до 90 %) й при цьому наявність атипівних мононуклеарів у досить значній кількості – більше 5 %, збільшення ШОЕ. У 25 % хворих поява атипівних мононуклеарів затримувалася, вони з'являлися на 2-й і 3-й тиждень хвороби, що значно ускладнювало діагностику. З початком періоду реконвалесценції збільшувалась кількість моноцитів на тлі зниження загальної кількості лімфоцитів. Атипівні мононуклеари зберігалися досить довго, поступово зменшуючись у кількості (від $15,2 \pm 1,8$ до $6,9 \pm 1,0$) на тлі загального лімфоцитозу (від $65,1 \pm 2,7$ до $41,0 \pm 3,5$). У клініці захворювання між ступенем спленомегалії, лімфаденіту і показниками лімфоцитозу простежується пряма залежність.

Фенотипування лімфоцитів виявило достовірні розбіжності у гострій фазі хвороби в обох групах. Якщо перша група хворих (з легким ступенем ІМ) характеризується високим вмістом у крові CD19, CD8, CD16, CD95 і рівнем стимуляції Т-лімфоцитів на ФГА, то порівняно з другою групою (з тяжким ступенем хвороби) відсотки цих субпопуляцій лімфоцитів, навпаки, були зменшені. Т-лімфоцити другої групи в обидві фази хвороби виявляли знижену спроможність до проліферації, стимульованої ФГА. У той же час гуморальна ланка імунної системи в цих хворих активніша, про що свідчила активація синтезу IgM, IgG, IgA, IgE, а також посилене накопичення ЦІК (табл. 1).

Паралельно до зростання тяжкості клінічних проявів ІМ у крові збільшувався відсоток CD19 лімфоцитів і навпаки – знижувалася кількість Т-лімфоцитів із цитотоксичними функціями (CD8, CD16). Цьому сприяло зниження експресії Fas (CD95) – показника активації клітин і одночасно їхньої готовності до апоптозу.

Основним механізмом імунного захисту вважають вірусоспецифічні CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ). Проте контроль поширення ВЕБ *in vivo* можуть здійснювати не тільки CD8+ ЦТЛ, але й CD4+ Т-клітини, що викликають опосередкований Fas-FasL-взаємодією апоптоз уражених В-лімфоцитів.

Нормалізація абсолютних і відносних значень CD4-, CD8-лімфоцитів відбувалась повільно, у багатьох хворих (у 40 із 64) у період реконвалесценції ці показники зберігались зміненими.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники імунного статусу у хворих на гострий ІМ різного ступеня тяжкості (M±m)

Показник	Легкий ступінь (n=37)		Тяжкий ступінь (n=28)		Контроль (n=22)
	Гостра фаза	Фаза одужання	Гостра фаза	Фаза одужання	
CD3, %	67,0±2,1	72,1±3,5	64,5±1,3	71,2±3,1	61,4±1,2
CD4, %	40,5±2,3	49,5±1,8*	50,3±1,8*	55,3±2,7*	40,5±1,5
CD8, %	26,3±1,8*	22,3±2,5	16,3±2,1**	15,8±1,2**	20,7±1,3
CD16, %	18,0±1,7	14,1±1,1	11,5±1,2**	10,5±1,8**	16,0±1,1
CD19, %	10,4±1,5	11,3±1,3	21,5±2,3*	17,5±2,4	12,5±2,1
CD25, %	15,1±1,8	17,1±0,8	13,0±2,1	13,9±0,9	16,6±1,2
CD95, %	27,1±1,5*	31,2±2,0*	21,3±1,8**	19,3±1,2**	20,3±2,2
IgM, г/л	2,8±0,1*	1,2±0,1	3,5±0,1*	3,1±0,1*	0,9±0,1
IgA, г/л	1,1±0,0	1,2±2,5	2,5±0,1*	2,4±2,5*	1,3±0,1
IgE, г/л	45±5	45±5	185±25*	155±25*	60±20
IgG, г/л	11,5±0,9	15,4±1,2	16,2±1,5*	18,3±0,9*	10,5±1,1
РБТЛ на ФГА, %	81,0±2,5	79,0±3,5	66,0±1,8*	61,0±5,5*	82,0±2,5
ЦІК, ум.од.	112±10	109±8	145±12	212±9**	105±8

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

Отримані дані дозволяють припустити, що зростання тяжкості клінічних симптомів ІМ пов'язано з переключенням фенотипу активованих Т-лімфоцитів із Th-1, контролюючих розвиток клітинно-опосередкованих механізмів імунітету, на Th-2-хелпери антитілоутворення і ГНТ. Схильність до пригнічення клітинно-опосередкованих механізмів і посилення гуморальних механізмів імунної відповіді при тяжких формах гострих інфекцій і прогресування хронічних констатована в численних експериментальних і клінічних дослідженнях [3-7]. Це пояснюється зміною фенотипу Th при збільшенні вірусного навантаження. Наростаюча яскравість клінічних симптомів гострого ІМ у хворих асоційована зі зміною головного профілю механізмів імунного захисту, зниженням експресії Fas/CD95 [5, 13-15]. Встановлено, що ряд вірусів захищає від апоптозу інфіковані клітини, одночасно посилюючи прояви апоптозу неуражених клітин, що можна пояснити вірусоіндукованою імуносупресією.

Назріла необхідність перегляду багатьох сформованих уявлень про характер і механізми порушень у системі крові при ІМ.

Висновки

1. Незалежно від клінічних проявів у всіх пацієнтів були виявлені високі титри IgM до VCA (капсидного антигену) у гострій фазі ІМ, у фазі реконвалесценції – IgG до антигену EBNA. Атипові

мононуклеари та лімфоцитоз зберігалися досить довго; простежується пряма залежність від ступеня спленомегалії, лімфаденіту.

2. Лімфопроліферативна відповідь у крові в гострій фазі ВЕБ-інфекції відбувалась повільно у всіх хворих. Зростання популяції зрілих лімфоцитів (CD3) за рахунок субпопуляції цитотоксичних (CD8) лімфоцитів було позитивною прогностичною ознакою.

3. Перша група хворих порівняно з другою характеризувалася високим рівнем стимуляції Т-лімфоцитів на ФГА, нижчим рівнем синтезу IgM, IgE, IgA і накопичення ЦІК, що свідчить про переважно клітинно-опосередковану спрямованість імунної відповіді.

4. Паралельно до наростання тяжкості клінічних проявів ІМ у крові зростав вміст зрілих В-лімфоцитів, і, навпаки, знижувалась кількість лімфоцитів з цитотоксичними функціями CD8. Т-лімфоцити хворих другої групи (з тяжким ступенем хвороби) проявляли знижену здатність до проліферації, стимульованої ФГА. Дослідження гуморального імунітету виявило підвищення у гострій фазі хвороби вмісту імуноглобулінів класів М, G, А, Е, а також посилене накопичення ЦІК.

Література

1. Скули Р. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, включая инфекционный мононуклеоз // Внутренние болезни: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда и др. – М., Медицина, 1994. – Книга 4. – С. 101-109.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Возіанова Ж.І. Инфекционный мононуклеоз // Інфекційні і паразитарні хвороби. – Т. 1. – К., Здоров'я, 2000. – С. 180-198.
3. Шевченко Л.Ю., Покровська Т.В., Бельдій В.І., Алексанян Т.І. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дорослих // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 3. – С. 26-30.
4. Юлиш Є.І., Волосовець О.П., Кривопустов С.П. та ін. Роль вірусу Епштейна-Барр у стані здоров'я дітей, які часто і тривало хворіють // Там само. – 2005. – № 2. – С. 34-39.
5. Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Помогаева А.П. Хромосомные нарушения, апоптоз и активность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 3. – С. 323-326.
6. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus-associated diseases // Scand. J. Infect. Dis. – 1996. – V. 100, Suppl. – P. 72-82.
7. Balfour H., Holman J., Hokanson K. et al. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 192. – P. 1505-1512.
8. Woodberry T., Suscovich T., Henry L. et al. Differential targeting and shifts in the immunodominance of Epstein-Barr virus-specific CD8 and CD4 T cell responses during acute and persistent infection // Ibid. – 2005. – V. 191. – P. 1513-1524.
9. Wagner H.J., Scott R.S., Buchwald D., Sixbey J.W. Peripheral blood lymphocytes express recombination-activating genes 1 and 2 during Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis // Ibid. – 2004. – V. 190, N 5. – P. 979-984.
10. Komano J., Sugiura V., Takada K. Epstein-Barr virus contributes to the malignant phenotype and to apoptosis resistance in Burkitts lymphoma cell line Acata // J. Virol. – 1998. – V. 72. – P. 9150-9156.
11. Wallace P.K., Howell A.L., Fanger M.W. Role of Fc gamma receptors in cancer and infectious disease // J. Leukoc. Biol. – 1994. – V. 55, N 6. – P. 816-826.
12. Ryon J.J., Hayward S.D., MacMahon E.M. et al. In situ detection of lytic Epstein-Barr virus infection: expression of the Not-1 early gene and viral interleukin-10 late gene in clinical specimens // J. Infect. Dis. – 1993. – V. 168, N 2. – P. 345-351.
13. Kimura H., Hoshino Y., Hara Sh. et al. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection // Ibid. – 2005. – V. 191. – P. 531-539.
14. Colombrino E., Rossi E., Ballon G. et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein modulates cell cycle and apoptosis in Epstein-Barr virus-immortalized B cells // Exp. Cell Res. – 2004. – V. 295. – P. 539-548.
15. Kenney J.L., Guinness M.E., Curiel T., Lacy J. Antisense to the Epstein-Barr virus (EBV) encoded latent membrane protein 1 (LMP-1) suppresses LMP-1 and bcl-2 expression and promotes apoptosis in EBV-immortalized B cells // Blood. – 1998. – V. 92. – P. 1721-1727.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARALLELS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS ACCORDING TO DEGREE OF SEVERITY

T.I. Kolyada, V.M. Kozko, N.F. Merkulova, O.O. Belkina, O.N. Kolyada

SUMMARY. *The connection between severity of course, disease duration and immune response features was determined in 65 patients with EBV-infection in comparison with similar parameters of control group. A tendency to depression of cell-dependent mechanisms and enhancement of humoral immune response mechanisms was a negative prognostic symptom.*

Key words: *infectious mononucleosis, clinical features, immunity.*

О.Б. Дикий, В.І. Попович, Г.Б. Матейко

МІКРОБІОЦЕНОЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСОГЛОТКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЕПІФАРИНГІТ ЕПШТЕЙНА- БАРР ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Івано-Франківський державний медичний університет

Вивчено стан мікробіоценозу носоглотки у 32 пацієнтів з хронічним епіфарингітом Епштейна-Барр вірусної (ЕБВ) етіології. Виявлено значний дефіцит автохтонних лактобактерій, біфідобактерій та слинних стрептококів і контамінацію носоглотки алохтонними патогенними (піогенними стрептококами, пневмококом, гемофільними бактеріями, псевдомонадами) та умовно-патогенними (стафілококами, зеленавим стрептококом, ентеробактеріями, грибами роду Candida) мікроорганізмами.

Ключові слова: хронічний епіфарингіт, мікробіоценоз, вірус Епштейна-Барр.

Сьогодні важко виділити будь-який процес, що перебігає в організмі без прямого чи опосередкованого впливу мікрофлори, яка бере участь у збереженні гомеостазу, здійснюючи значний вплив на морфо-функціональні характеристики організму господаря, насамперед – на імунну систему [1-3]. Однією з найважливіших функцій автохтонної мікрофлори носоглотки є її участь у захисті організму від інфекції. Він здійснюється шляхом стимуляції місцевого та системного імунітету, продукції імункомпетентними клітинами секреторних імунoglobulinів, цитокінів та інтерферону. Крім того, нормальна мікрофлора забезпечує колонізаційну резистентність слизових оболонок за рахунок пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних бактерій. Вона відіграє ключову роль у протівірусному захисті господаря, набуваючи здатності «перехоплювати та виводити» віруси, які володіють відповідними лігандами [2-4]. Доведено, що імунний захист верхніх дихальних шляхів, зокрема носоглотки, значною мірою обумовлений функціонуванням нормальної мікрофлори, яка сприяє посиленню ефективності місцевого захисту слизової оболонки від будь-якого патогенного агенту [5]. Тому дисбаланс видового і кількісного складу облигатної та факультативної мікрофлори носоглотки є однією з умов, що сприяє розвитку і хронізації ЕБВ інфекції.

Згідно з концепцією В.А. Черешнева і співавт. [6, 7], за відсутності антагоністичної симбіотичної мікрофлори вірус у макроорганізмі не натикається на опір, тобто з припиненням її нормального функціонування зникає еволюційно зумовлена перешкода вірусам, які набувають здатності тривало персистувати в організмі, викликаючи різні захворювання. Тому вірусні недуги розглядають як хвороби адаптації, при яких вирішальне значення має не сам вірус, а імунний механізм господаря, його спадкова чи набута дефектність.

Наявність міцного імунітету є надійною перешкодою для проникнення патогенних збудників у внутрішнє середовище організму та розвитку інфекційного процесу. Виникнення останнього є наслідком зниження як місцевого, так і системного імунітету [8-11].

Дослідження змін мікрофлори носоглотки при ЕБВ інфекції практично не проводилося. Тому доцільне вивчення видового складу і популяційного рівня мікрофлори носоглотки у хворих на хронічну ЕБВ інфекцію для подальшого встановлення антибіотикочутливості виділених штамів патогенних та умовно-патогенних бактерій, розробки ефективних лікувальних заходів і профілактики бактерійних ускладнень.

Матеріали і методи

Обстежено 32 пацієнти віком від 18 до 35 років, які страждали на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку й статі. Вивчення мікробіоценозу носоглотки проводили шляхом бактеріологічного дослідження носоглоткових змивів з визначенням видового складу та популяційного рівня автохтонних і алохтонних представників мікрофлори з встановленням ступеня дисбактеріозу. Популяційний рівень мікроорганізмів виражали числом колонієутворювальних одиниць в 1 мл змивів (КУО/мл). З метою вивчення видового складу мікрофлори

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

визначали індекс постійності та частоту виявлення певних груп і видів мікроорганізмів. Частоту виявлення (ЧВ) визначали числом штамів певного виду стосовно загальної кількості штамів мікроорганізмів, виділених від обстежених хворих, за формулою:

$ЧВ = A/B$, де А – число штамів певного виду; В – загальна кількість штамів.

Індекс постійності (ІП), що характеризує відсоток виділення того чи іншого виду мікроорганізмів у патологічному матеріалі від обстежених хворих, підраховували за формулою:

$ІП = (p/P) \times 100 \%$, де р – кількість зразків, що містять досліджуваний вид; Р – кількість взятих зразків.

Результати досліджень та їх обговорення

Наведені в таблиці 1 результати свідчать про те, що у практично здорових осіб основу анае-

робної мікрофлори носоглотки складають лакто- та біфідобактерії, аеробної – слинні стрептококи. Саме ця мікрофлора володіє вираженими антагоністичними властивостями щодо багатьох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, формує колонізаційну резистентність слизової оболонки носоглотки, стимулює імунну резистентність організму, продукцію інтерферонів, компонентів системи комплементу, лізоциму. У практично здорових осіб відсутні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, умовно-патогенні ентеробактерії (ешерихії, клебсієли), патогенна мікрофлора (пневмокок, гемофільні бактерії, псевдомонади), значно рідше висіваються золотистий стафілокок, найнижчими є частота виявлення та індекс постійності піогенних стрептококів.

Таблиця 1

Видовий склад мікрофлори слизової оболонки носоглотки у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології ($M \pm m$)

Мікроорганізм	Основна група (n=32)			Контрольна група (n=20)		
	Виділено штамів	ІП, %	ЧВ	Виділено штамів	ІП, %	ЧВ
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	56,25±2,11***	0,19***	6	30,0	0,11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	9,38±0,18*	0,03*	3	15,0	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	31,25±0,98***	0,11***	1	5,0	0,02
<i>Streptococcus viridans</i>	1	3,13±0,09	0,01	1	5,0	0,02
<i>Streptococcus salivarius</i>	11	34,38±1,24*	0,12*	11	55,0	0,19
<i>Pneumococcus pneumoniae</i>	1	3,13±0,09	0,01	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3,13±0,09	0,01	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6,25±0,12	0,02	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	6	18,75±0,64	0,06	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	6,25±0,12	0,02	-	-	-
<i>Lactobacillus spp.</i>	19	59,38±2,45***	0,20***	20	100,0	0,35
<i>Bifidobacterium spp.</i>	15	46,88±1,67**	0,16**	15	75,0	0,26
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	4	12,50	0,04	-	-	-

Примітка (тут і далі): достовірність різниці показників відносно контрольної групи * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$.

Результати мікробіологічного дослідження, проведеного у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології, демонструють характерні зміни у видовому складі анаеробної та аеробної автохтонної, факультативної й алохтонної мікрофлори носоглотки, яка значно відрізняється від показників видового складу мікрофлори носоглотки здорових осіб. У пацієнтів з хронічним епіфарингітом ЕБВ етіології основну частину мікрофлори носоглотки становлять лакто-, біфідобактерії, слинні стрептококи. Однак частота виявлення та індекс постійності цих облигатних мікроорганізмів значно нижчі, ніж у контрольній групі. Фізіологічно корисні лактобактерії

повністю елімінують з носоглотки у 40,62 % хворих, біфідобактерії – у 28,12 %, слинні стрептококи – у 20,62 %. На цьому фоні відбувається контамінація слизової оболонки носоглотки алохтонними бактеріями – збільшується відсоток пацієнтів, у яких висівали патогенні піогенні стрептококи (більше 30 %) та умовно-патогенний золотистий стафілокок (більше 50 %). Крім того, з'являються особи, в яких висівали мікрофлору, що не виявляється у здорових: дріжджоподібні гриби роду *Candida*, умовно-патогенні і патогенні бактерії (ешерихії, клебсієли, псевдомонади, пневмокок, гемофільні бактерії). Проте умовно-патогенні мікроорганізми можуть

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

реалізовувати свій негативний вплив на організм людини тільки при значному підвищенні їх концентрації у носоглотці на фоні зниження кількості фізіологічно корисних облигатних бактерій. Цей факт зумовив необхідність визначення популяційного рівня (як найбільш інформативного показника стану мікробіоценозу) усіх життєздатних мікроор-

ганізмів, що висівалися зі слизової оболонки носоглотки у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології. Популяційний рівень мікроорганізмів носоглотки у пацієнтів досліджуваної групи характеризували, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки носоглотки у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології ($M \pm m$)

Мікроорганізм	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=20)	
	ІП (%)	Популяційний рівень, Ig КУО/мл	ІП (%)	Популяційний рівень, Ig КУО/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	56,25±2,11	4,25±0,08*	30,0	2,76±0,10
<i>S. epidermidis</i>	9,38±0,18	3,04±0,25	15,0	2,70±0,08
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31,25±0,98	4,26±0,08*	5,0	3,01±0,06
<i>S. viridans</i>	3,13±0,09	3,65±0,09*	5,0	2,58±0,06
<i>S. salivarius</i>	34,38±1,24	5,42±0,28	55,0	6,78±0,32
<i>Pneumococcus pneumoniae</i>	3,13±0,09	3,86±0,07	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,13±0,09	3,99±0,01	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,25±0,12	4,56±0,25	-	-
<i>Escherichia coli</i>	18,75±0,64	3,65±0,19	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,25±0,12	4,86±0,13	-	-
<i>Lactobacillus spp.</i>	59,38±2,45	5,72±0,31*	100,0	7,75±0,20
<i>Bifidobacterium spp.</i>	46,88±1,67	4,25±0,20*	75,0	5,72±0,18
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	12,50	2,89±0,19	-	-

Найвищий популяційний рівень на слизовій носоглотки у всіх практично здорових осіб молодого віку, які входять до контрольної групи, мають лактобактерії, біфідобактерії, слинні стрептококи, які є основними представниками нормальної мікрофлори носоглотки. Так, лактобактерії виявляються у носоглотці на високому популяційному рівні – (7,75±0,20) Ig КУО/мл, дещо на меншому – слинний стрептокок – (6,78±0,32) Ig КУО/мл та біфідобактерії – (5,72±0,18) Ig КУО/мл. Ці мікроорганізми посідають провідне місце в мікробіоценозі слизової оболонки носоглотки. Другорядну роль у мікробіоценозі носоглотки здорових осіб відіграють золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, зеленавий стрептокок, про що свідчить їх низький популяційний рівень.

Отже, якісний та кількісний склад мікрофлори носоглотки осіб контрольної групи перебуває у фізіологічній рівновазі, тобто показники видового складу та популяційного рівня мікрофлори носоглотки практично здорових людей відповідають нормобіоценозу. На відміну від групи контролю, у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології спостерігали протилежну картину стосовно не

тільки якісних, але й кількісних показників мікрофлори носоглотки. Характерним для мікробіоценозу носоглотки у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології є значний дефіцит автохтонних лактобактерій, біфідобактерій та слинних стрептококів. Так, популяційний рівень лактобактерій знижується на 26,19 % – з (7,75±0,20) до (5,72±0,31) Ig КУО/мл, біфідобактерій – на 25,7 % – з (5,72±0,18) до (4,25±0,20) Ig КУО/мл, слинних стрептококів – на 20,06 % – з (6,78±0,32) до (5,42±0,28) Ig КУО/мл. Паралельно зі зниженням популяційного рівня лакто- і біфідобактерій та слинних стрептококів у носоглотці обстежених хворих зростає популяційний рівень факультативних умовно-патогенних мікроорганізмів – золотистого стафілокока, зеленавого стрептокока – відповідно на 35,06 % – з (2,76±0,10) до (4,25±0,08) Ig КУО/мл і 29,32 % – з (2,58±0,06) до (3,65±0,09) Ig КУО/мл та патогенних піогенних стрептококів – на 29,34 % – з (3,01±0,06) до (4,26±0,08) Ig КУО/мл. На фоні дефіциту захисних компонентів носоглоткового мікробіоценозу у пацієнтів з хронічним епіфарингітом ЕБВ етіології відбувається контамінація вмісту носоглотки умов-

но-патогенними ентеробактеріями (ешерихіями, клебсієлами), грибами роду *Candida* і патогенною мікрофлорою (пневмококом, гемофільними бактеріями, псевдомонадами), що інтенсивно розмножуються і досягають високого популяційного рівня.

Таким чином, у хворих на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології спостерігається дисбаланс основних груп мікроорганізмів носоглотки зі зміною їх якісних і кількісних співвідношень. Отримані дані дозволяють стверджувати, що при ЕБВ інфекції у всіх хворих формується носоглотковий дисбактеріоз за рахунок елімінації та суттєвого дефіциту автохтонних лактобактерій, біфідобактерій та слинних стрептококів і контамінації носоглотки алохтонними патогенними (піогенними стрептококами, пневмококом, гемофільними бактеріями, псевдомонадами) та умовно-патогенними (стафілококами, зеленавим стрептококом, ентеробактеріями, грибами роду *Candida*) мікроорганізмами. Порушення видового та популяційного рівня мікрофлори носоглотки можуть знижувати імунний статус хворих, впливати на клінічні прояви епіфарингіту, ускладнювати його перебіг.

На підставі отриманих даних про зміни мікробіоценозу носоглотки шляхом аналізу бактеріограм у кожного хворого на хронічний епіфарингіт ЕБВ етіології був визначений ступінь дисбактеріозу носоглотки. Дисбактеріоз I ступеня виявили у 8 (25,00 %) пацієнтів. Він характеризувався незначними змінами мікробіоценозу слизової оболонки носоглотки за рахунок допорогового підвищення кількості одного виду умовно-патогенної мікрофлори (стафілококів, стрептококів) при збереженні нормального видового складу мікрофлори. Для дисбактеріозу II ступеня, який мав місце у 10 (31,25 %) хворих, властива наявність 2-3 видів умовно-патогенних мікроорганізмів на фоні зменшення частки симбіонтної мікрофлори, особливо лактобактерій, тобто відбувалося порушення не тільки кількісного, але й якісного складу мікрофлори носоглотки. Дисбактеріоз III і IV ступеня, діагностований відповідно у 9 (28,13 %) і 5 (15,62 %) хворих, характеризувався надмірною колонізацією слизової оболонки патогенними видами бактерій в асоціації з грибами роду *Candida* зі значним зниженням чи відсутністю представників симбіонтної мікрофлори. Отже, у 43,75 % випадків порушення мікробіоценозу носоглотки були настільки глибокими, що таким хворим було показано невідкладне комплексне лікування дисбактеріозу.

Висновки

1. У пацієнтів з хронічною ЕБВ інфекцією елімінують із носоглотки автохтонні облигатні анаеробні лактобактерії, біфідобактерії та слинний стрептокок, відбувається контамінація біотопу патогенними (піогенним стрептококом, пневмококом, гемофільними бактеріями) та умовно-патогенними (стафілококами, зеленавим стрептококом, ентеробактеріями, дріжджоподібними грибами роду *Candida*) мікроорганізмами.

2. Популяційний рівень деяких патогенних (піогенний стрептокок) та умовно-патогенних (золотистий стафілокок, псевдомонади, ентеробактерії – ешерихії, клебсієли) мікроорганізмів високий, що забезпечує їх етіологічну роль при розвитку бактерійних ускладнень.

3. Про глибину порушень мікробіоценозу носоглотки свідчила частота дисбактеріозу, I-II ступінь якого діагностовано у 56,25 %, а III-IV ступінь – у 43,75 % хворих.

4. Отримані результати є підставою для подальшого вивчення антибіотикочутливості виділених штамів патогенних та умовно-патогенних бактерій з метою розробки лікувальних заходів і профілактики бактерійних ускладнень у таких пацієнтів, а також для вивчення їх імунного статусу і вирішення питань імунореабілітації.

Література

1. Белобородова Н.В. О микрофлоре хозяина и её участии в ответе на инфекцию // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 9 (43). – С. 44-48.
2. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 7-13.
3. Вершигора А.Е., Овод В.В. Клеточные и молекулярные основы местного иммунитета // Успехи современной биологии. – 1991. – № 3 (91). – С. 393-408.
4. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. Лактофлора и колонизационная резистентность // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – № 3 (32). – С. 173-179.
5. Сидорук А.С. Мікробні асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів зів хворих на грип // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 10, № 1. – С. 67-70.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
7. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. – Л: Медицина, 1978. – 196 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 6. – С. 50-54.

9. Ходак Л.А. Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 42-45.

10. Straus S.E., Cohen J.I. et al. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management // Ann. Inter. Med. – 1993. – V. 118. – P. 45.

11. Cohen J.I. Epstein-Barr virus and immune system // JAMA. – 1997. – V. 278. – P. 510-514.

MICROBIOCENOSIS OF EPIPHARYNX MUCOUS MEMBRANE IN PATIENTS WITH CHRONIC EPIPHARYNGITIS OF EPSHTEIN-BARR VIRUS ETIOLOGY

O.B. Dyky, V.I. Popovych, H.B. Mateyko

SUMMARY. *The condition of epipharynx microbiocenosis has been studied in 32 patients with chronic epipharyngitis of EBV etiology. It has been revealed the essential deficit of lactobacteria, bifidobacteria and saliva streptococcus and contamination of epipharynx by pathogenical (pyogen streptococcus, pneumococcus, hemophilic bacteria, pseudomonas) and conditionally pathogenic (staphylococcus, streptococcus, enterobacteria, fungi from Candida family) microorganisms.*

Key words: chronic epipharyngitis, microbiocenosis, Epstein-Barr's virus.

© Москалюк В.Д., 2007
УДК 616.921.5:612.017.1]-085.282

В.Д. Москалюк

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГРИП В

Буковинський державний медичний університет

Встановлено, що у хворих на грип В пригнічуються функції клітинного імунітету. Застосування противірусного та імунотропного препарату лаферону в аерозолі супроводжується поліпшенням показників клітинного імунітету порівняно з базисною терапією. Найкращий ефект дало застосування лаферону в дозах 500 тис. МО та 1 млн МО, найменший – лаферону в дозі 200 тис. МО.

Ключові слова: грип В, лікування, лаферон, аерозоль.

Грип належить до найбільш поширених інфекційних хвороб людини, захворюваність на які протягом багатьох років залишається високою [1-3]. У зв'язку з цим в останні роки проводиться інтенсивний пошук лікувальних і профілактичних хіміопрепаратів проти грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), у тому числі противірусних та імунотропних засобів [4, 5].

Застосування інтерферонів проти вірусних інфекцій обґрунтовано етіологічно та патогенетично, оскільки інтерфероутворення є одним з механізмів природної резистентності організму, який забезпечує несприйнятливості до вірусу [4, 6, 7].

Останнім часом з'явилися публікації про застосування рекомбінантних інтерферонів для лікування хворих на ГРВІ, зокрема вітчизняного засобу – лаферону, однак його призначали ендоназально у краплях.

Метою дослідження було вивчити вплив інгалаційного застосування лаферону на показники клітинного імунітету у хворих на грип В.

Матеріали і методи

У 118 хворих військовослужбовців строкової служби, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні базового військового госпіталю м. Чернівці з діагнозом «грип В», вивчено динаміку показників клітинного імунітету. Усі хворі були розподілені на 4 підгрупи. Пацієнти 1-ї підгрупи (25) отримували базисну терапію (БТ), яка включала аскофен, альбуцид, нафтизин, відхаркувальні засоби, полівітаміни тощо. Пацієнти 2-ї підгрупи (31) разом з БТ приймали лаферон у дозі 200 тис. МО (Л-200) у вигляді інгаляцій. Пацієнти 3-ї підгрупи (31) отримували БТ з лафероном у дозі 500 тис. МО (Л-500) і пацієнти 4-ї підгрупи (31) – БТ з лафероном у дозі 1 млн МО (Л-1 млн).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення стану клітинного імунітету усім хворим у крові визначали кількість лейкоцитів (Лк) і лімфоцитів (Лф), рівні субпопуляцій Т-лімфоцитів: CD3, CD4 і CD8 із застосуванням моноклональних антитіл, розраховували також співвідношення CD4/CD8.

Усі підгрупи хворих були репрезентативними на основі практично однакового початкового (на момент початку терапії) рівня досліджуваних показників клітинного імунітету. Інгаляції лаферону здійснювали один раз на день упродовж перших трьох днів хвороби за допомогою компресорного небулайзера «Бореал», фірми «*Flaem Nuova*» (Італія). Етіологію грипу розшифровували за допомогою серологічного та імунофлюоресцентного методу.

Усі отримані результати статистично обробляли за програмою «*Statgraphics*».

Результати досліджень та їх обговорення

Застосування БТ у лікуванні хворих на грип В (табл. 1) не викликало значних відхилень абсолютної кількості CD3 та відносної кількості Лф і CD4 ($P>0,05$).

Поряд з цим, у крові достовірно збільшилася кількість Лк (на 15,73 %, $P<0,01$), абсолютна кількість Лф (на 29,55 %, $P<0,01$), відносний вміст CD3 (на 4,18 %, $P<0,05$). Значно зросла абсолютна кількість CD4 (на 68,00, $P<0,001$), абсолютна і відносна кількість CD8 (відповідно на 51,33 і 7,62 %, $P<0,001$).

Зазначені відхилення показників клітинного імунітету у хворих на грип В під впливом БТ не супроводжувалися суттєвою зміною співвідношення CD4/CD8.

Таблиця 1

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип В (n=25), яким застосована тільки базисна терапія ($M\pm m$)

Показник	При ушпиталенні	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк, Г/л	5,04±0,14	5,69±0,19	+15,73±5,79	<0,01
Лф, %	24,04±0,21	24,00±0,30	-0,01±1,44	>0,05
Лф, Г/л	0,54±0,03	0,67±0,03	+29,55±6,92	<0,01
CD3, %	54,08±0,45	56,24±0,89	+4,18±1,88	<0,05
CD3, Г/л	0,49±0,02	0,50±0,03	+4,06±7,22	>0,05
CD4, %	26,96±0,53	27,00±0,34	-1,44±2,98	>0,05
CD4, Г/л	0,32±0,02	0,49±0,02	+68,00±10,42	<0,001
CD8, %	23,48±0,30	25,20±0,35	+7,62±1,70	<0,001
CD8, Г/л	0,28±0,02	0,38±0,04	+51,33±18,66	<0,001
CD4/CD8	0,49±0,03	0,51±0,02	+12,91±8,39	>0,05

Застосування у комплексній терапії Л-200 хворих на грип В (табл. 2) супроводжувалося істотним збільшенням кількості Лк у крові (на 15,91 %, $P<0,01$), абсолютного і відносного числа Лф у крові (відповідно на 55,82 %, $P<0,01$ і 9,22 %, $P<0,001$), CD3 (на 41,72 і 6,06 %, $P<0,001$), відносної кількості CD4 (на 17,73 %, $P<0,001$).

Зазначені відхилення спричиняли підвищення співвідношення CD4/CD8 – на 40,02 % ($P<0,001$).

Зазначені відхилення спричиняли підвищення співвідношення CD4/CD8 – на 40,02 % ($P<0,001$).

Таблиця 2

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип В (n=31), у комплексну терапію яких входив Л-200 ($M\pm m$)

Показник	При ушпиталенні	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк, Г/л	5,15±0,13	5,91±0,18	+15,91±3,86	<0,01
Лф, %	22,52±0,24	24,52±0,27	+9,22±1,58	<0,001
Лф, Г/л	0,62±0,02	0,95±0,05	+55,82±7,42	<0,001
CD3, %	54,84±0,32	58,10±0,58	+6,06±1,26	<0,001
CD3, Г/л	0,56±0,03	0,74±0,03	+41,72±9,52	<0,001
CD4, %	26,39±0,34	30,94±0,54	+17,73±2,44	<0,001
CD4, Г/л	0,47±0,02	0,40±0,02	-9,89±5,33	<0,05
CD8, %	24,90±0,25	25,39±0,37	+2,27±1,84	>0,05
CD8, Г/л	0,30±0,01	0,33±0,03	+17,20±10,36	>0,05
CD4/CD8	0,51±0,02	0,69±0,02	+40,02±6,80	<0,001

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Збільшення добової дози лаферону до 500 тис. МО у комплексній терапії хворих на грип В (табл. 3), у свою чергу, викликало зростання усіх досліджуваних показників клітинного імунітету.

Так, кількість Лк у крові збільшилася на 24,10 % ($P<0,001$), майже удвічі підвищилася абсолютна

кількість CD3, CD4 і CD8 ($P<0,001$), їх відносне число збільшилось відповідно на 34,05, 60,76 і 54,47 % ($P<0,001$).

Із застосуванням Л-500 більше ніж у 3 рази зросло співвідношення CD4/CD8 ($P<0,001$).

Таблиця 3

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип В (n=31), у комплексну терапію яких входив Л-500 ($M\pm m$)

Показник	При ушпиталенні	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк, Г/л	4,99±0,11	6,09±0,10	+24,10±3,84	<0,001
Лф, %	22,87±0,24	36,22±0,25	+59,42±2,22	<0,001
Лф, Г/л	0,58±0,02	2,14±0,03	+281,30±14,90	<0,001
CD3, %	54,58±0,30	73,10±0,29	+34,05±0,93	<0,001
CD3, Г/л	0,53±0,02	1,49±0,02	+192,40±11,60	<0,001
CD4, %	26,71±0,34	42,74±0,31	+60,76±2,28	<0,001
CD4, Г/л	0,50±0,02	0,96±0,02	+105,70±10,50	<0,001
CD8, %	24,87±0,21	38,32±0,19	+54,47±1,67	<0,001
CD8, Г/л	0,33±0,02	0,77±0,02	+154,30±15,10	<0,001
CD4/CD8	0,45±0,02	1,42±0,01	+229,70±15,00	<0,001

Підвищення дози лаферону до 1 млн у комплексній терапії грипу В (табл. 4) викликало помірне підвищення кількості Лк у крові (на 9,98 %, $P<0,01$). Проте після зазначеної терапії значно збільшилось абсолютне кількісне значення інших показників клітинного імунітету. Так, абсолютне число Лф зросло більше ніж у 3 рази, CD3, CD4 і CD8 – більше ніж у 2 рази ($P<0,001$).

Так само відзначали значне підвищення відносних значень показників: Лф – на 55,71 %, CD3 – на 31,31 %, CD4 – на 51,10 %, CD8 – на 50,84 % ($P<0,001$).

Зазначені відхилення показників клітинного імунітету під впливом Л-1 млн зумовили більше ніж дворазове підвищення співвідношення CD4/CD8 ($P<0,001$).

Таблиця 4

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип В (n=31), у комплексну терапію яких входив Л-1 млн ($M\pm m$)

Показник	При ушпиталенні	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк, Г/л	5,51±0,12	5,97±0,10	+9,98±3,16	<0,01
Лф, %	23,71±0,22	36,84±0,34	+55,71±1,92	<0,001
Лф, Г/л	0,61±0,02	2,19±0,03	+278,40±17,80	<0,001
CD3, %	55,32±0,31	72,58±0,34	+31,31±0,90	<0,001
CD3, Г/л	0,64±0,03	1,50±0,02	+149,90±11,70	<0,001
CD4, %	29,03±0,39	43,58±0,28	+51,10±2,60	<0,001
CD4, Г/л	0,34±0,01	0,92±0,02	+190,00±15,50	<0,001
CD8, %	25,52±0,29	38,35±0,28	+50,84±1,95	<0,001
CD8, Г/л	0,27±0,02	0,75±0,02	+216,30±21,80	<0,001
CD4/CD8	0,53±0,03	1,41±0,01	+204,20±22,50	<0,001

Висновки

1. У хворих на грип В пригнічуються функції клітинного імунітету.

2. Застосування протівірусного та імунотропного препарату лаферону супроводжується покращенням показників клітинного імунітету порівняно з базисною терапією.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Найкращий ефект дало застосування лаферону в дозах 500 тис. МО і 1 млн МО, найменший – лаферону в дозі 200 тис. МО.

Література

1. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекції). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
2. Возіанова Ж.И., Ковалева Н.М. Дифференциальная диагностика респираторных инфекций // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 11-15.
3. Руденко А.А., Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журн. практичн. лікаря. – 2001. – № 4. – С. 39-41.
4. Воронцова А.Л. Фармакологические действия интерферона // Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних хворих: Матер. наук.-практ. конф. – Рівне, 1996. – С. 3-9.
5. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб: Гиппократ, 2000. – 180 с.

6. Москалюк В.Д. Використання лаферону в терапії ГРВІ // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 10-12.

7. Возіанова Ж.И., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.

EXPERIENCE OF TREATING PATIENTS WITH INFLUENZA B

V.D. Moskaliuk

SUMMARY. It has been established that a suppression of the function of cell-bound immunity is marked in patients with influenza B. The use of the antiviral and immunotropic drug – laferon is accompanied with a greater improvement of the indices of cell-bound immunity compared with basic therapy. The best effect was exerted by the use of laferon in doses 500 000 of IU and 1 000 000 of IU, the lowest effect – laferon in a dose of 200 000 IU.

Key words: influenza B, treatment, laferon, aerosol.

© Мельников О.Ф., 2007
УДК 616.211-002-022.8

О.Ф. Мельников

РОЛЬ ВІРУСІВ І КРІОГЛОБУЛІНІВ У ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

НДІ оториноларингології, м. Київ

Вивчено вплив епізоду гострої неускладненої вірусної респіраторної інфекції на перебіг алергічного риніту. Встановлено значнішу активацію алергічного риніту у хворих, які перенесли аденовірусну інфекцію. У більшості цих пацієнтів виявлено появу загальної кріолабільності та наявність кріоглобулінів у сироватці крові.

Ключові слова: алергічний риніт, віруси, кріоглобуліни.

В умовах екологічних катастроф і навантажень ксенобіотиками слизові оболонки залишаються чи не найуразливішим місцем організму людини [1], що веде до щорічного зростання розповсюдженості алергічних та імунodefіцитних захворювань. Алергічний риніт (АР) на сьогодні є однією з найак-

туальніших проблем оториноларингології і алергології. Це обумовлено як високою його розповсюдженістю (від АР страждає 20-30 % населення у розвинутих країнах), так і суттєвим зниженням якості життя у таких пацієнтів, включаючи працездатність і спроможність до навчання й відпочинку [2]. Крім того, АР часто асоціюється з синуситами, ураженням очей та інших органів, а у значної частини хворих згодом трансформується у бронхіальну астму [3]. Відповідно до Консенсусу Європейської асоціації алергологів і клінічних імунологів (EAACI, 2001), розкриття механізмів патогенезу алергії забезпечить основу її раціональної терапії, яка полягає у необхідності впливу передусім на комплекс запальних реакцій, а не лише на симптоми. Так, у більшості пацієнтів з

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тривалим анамнезом АР має більш чи менш виражений вазомоторний компонент, який суттєво підсилюється після перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій, загальних переохолоджень тощо.

Вже давно відзначено, що не всі епізоди респіраторних захворювань однаковою мірою впливають на загострення перебігу АР. На думку деяких зарубіжних дослідників [3], тісний зв'язок певних збудників респіраторних інфекцій зі значнішими загостреннями АР може бути патогенетично пов'язаний із синтезом в організмі термолабільних білків – кріоглобулінів.

Кріоглобуліни (КГ) – це гетерогенна група термолабільних імуноглобулінів, які здатні до аномальної преципітації або утворення гелю при температурі нижче 37 °С. Такі явища можуть відбуватися в судинах частин тіла, що легко охолоджуються (руки, ноги, кінчик носа, вушні раковини), внаслідок чого активується комплемент, розвивається васкуліт, ішемія тканин різного ступеня, аж до виникнення некрозу. Клінічно це проявляється крововиливами у шкіру, утворенням виразок, папул, пустул, геморагічних пухирів, холодовою кропивницею, часто артралгіями. Звичайно феномен кріоглобулінемії виникає при захворюваннях, які супроводжуються збільшенням концентрації імуноглобулінів у сироватці крові [4, 5].

До інших не розчинних на холоді сироваткових компонентів, які відрізняються від КГ біохімічними властивостями та механізмами формування преципітату, належать кріофібриноген, гепарин-преципітуючий білок, комплекси С-реактивного білка та альбуміну тощо. У формування кріопреципітату разом з КГ можуть бути втягнуті антигени вірусів гепатиту В і С, ДНК-вірусів і компоненти комплексу. Умови, за яких здійснюється кріопреципітація, залежать від типу білка. Найважливішими з них є температура, концентрація білка, рН, іонна сила. При фізіологічних умовах рН та іонної сили, концентрація білка – найважливіший фактор для визначення температури, за якої прискорюється кріопреципітація. Чим вища концентрація білка, тим вища температура, за якої утворюється осад. Критична температура для кріопреципітації дуже різна. За одних умов кріопреципітація може відбуватися при температурі, близькій до температури тіла, за інших – вона не відбувається навіть при 5 °С. Фізичні характеристики кріопреципітату також відрізняються залежно від складу його білків, у більшості випадків формується желатиновий осад, в інших – відбувається флокуляція, а в деяких ви-

падах він залишається прозорим. Швидкість преципітації в межах одного кріоглобуліну може змінюватися залежно від рН та іонних умов середовища.

Згідно з класифікацією Brouet та співавторів, за імунохімічними якостями кріоглобуліни можна розподілити на три основні типи [6].

До I типу належать КГ, які складаються тільки з моноклональних імуноглобулінів, головним чином IgM та IgG, рідше з IgA легких ланцюгів імуноглобулінів. Трапляється цей тип, головним чином, у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями.

До II типу належать змішані кріоглобуліни, які складаються з імуноглобулінів двох класів, один з яких є моноклональним. Ним, як правило, є IgM, що має активність ревматоїдного фактору (РФ), рідше IgA; інший універсальний компонент – поліклональний IgG, який проявляє себе як антиген до IgM чи IgA. Найчастіші причини цього типу кріоглобулінемій – HCV-інфекція, макроглобулінемія, синдром Шегрена.

До III типу належать змішані кріоглобуліни, які складаються з поліклональних імуноглобулінів, серед яких більш ніж в 90 % випадків знаходяться IgM РФ та IgG, а також IgM з низькою молекулярною масою. Цей тип кріоглобулінемій виявляється при багатьох вірусних, включаючи HCV, бактерійних і паразитарних інфекціях, а також при деяких аутоімунних та онкологічних захворюваннях.

Зараз побутує думка, що циркулюючі КГ безпосередньо пов'язані з гострою або хронічною формами вірусної інфекції. Відомо, що віруси, які зумовлюють гіперпродукцію певного типу КГ, можуть бути найрізноманітнішими – або гепатотропними, або лімфотропними, або одночасно і тими, й іншими [5]. Тому припускають, що під дією вірусної інфекції першою пошкоджується макрофагальна система, потім відзначається зниження кліренсу антигенів та імуноглобулінів, що включає активацію В-клітин і гіперпродукцію специфічних антитіл. Дефекти системи макрофагів сприяють накопиченню КГ у циркуляції.

Різноманітність клінічних форм вірусної інфекції обумовлена, передусім, реакцією імунної системи на антиген (збудник), здатністю В-клітин виробляти антитіла до цього антигену, періодом персистування збудника, швидкістю виведення вірусу і продуктів його катаболізму з організму. Утворення ІК є обов'язковою умовою в ланцюгу патогенезу вірусної інфекції. Частота виявлення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЦІК при цьому залежить в першу чергу від типу вірусної інфекції, ступеня активності процесу і реактивності імунної системи. Серед циркулюючих і персистуючих ІК певна їх частина припадає на ІК, що містять КГ.

КГ є «супутником» багатьох лімфотропних вірусів. В останні роки здебільшого проводиться дослідження КГ при інфекціях, зумовлених вірусами гепатитів В і С, Епштейна-Барр (ВЕБ), герпесів, при ретровірусних інфекціях людини, таких як ВІЛ-1 і Т-клітинній лейкозній інфекції людини (вірус HTLV-1). Проте серед тригерних факторів кріоглобулінемії може бути звичайна аденовірусна інфекція, збудники якої теж мають виражену лімфотропність.

Саме тому метою дослідження було вивчити зв'язок між перенесеними респіраторними вірусними інфекціями, феноменом кріоглобулінемії і перебігом АР.

Матеріали і методи

Для виконання завдання дослідження було обстежено 22 хворих на АР віком від 19 до 42 років. Хвороба у них тривала від 1 до 8 років. Усі пацієнти були обстежені до епізоду гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) (за 1-3 міс.) і через 2 тиж. після видужання. Яскравість клінічних симптомів (ринорея, чхання, свербіж, блокада, відчуття печіння у носі, закладання носа) оцінювали у балах за кожним симптомом зокрема і сумарно (0 – відсутність симптому, 1 – епізодична його поява, 2 – симптом відзначається більше половини дня).

Етіологію респіраторної інфекції встановлювали на підставі результатів реакції нейтралізації з мазків із ротоглотки і носа, проведеної у розпал інфекції. Рівень загального ІgЕ визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва фірми «Иммунолог». Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [2], принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С.

Результати досліджень та їх обговорення

До перенесеного епізоду ГРВІ усі 22 пацієнти отримували підтримуючі дози назонексу (мометазону фуорату) – по 50 мкг (1 дозі) у кожний носовий хід 1 раз на добу. Таким чином, сумарна добова доза становила 100 мкг на добу. Потреба у застосуванні топічних назальних деконгестантів у них виникала не частіше, як 1 раз на 1-2 доби.

На тлі ГРВІ суттєво зросла тяжкість симптомів риніту, погіршився загальний стан і самопочуття пацієнтів. У всіх включених до обстеження пацієнтів спостерігали неускладнений перебіг інфекції, загальна тривалість її становила від 3 до 5 діб. Серед збудників переважали аденовіруси, віруси парагрипу, риновіруси.

Жоден з хворих не отримував антибактерійної терапії. Вже через 6-7 діб після закінчення епізоду ГРВІ у значної частини хворих перебіг АР стабілізувався (табл. 1).

Таблиця 1

Симптоматика АР залежно від епізоду респіраторної інфекції, тривалість ($M \pm m$)

Симптом	До ГРВІ	Під час ГРВІ	Через 6-7 днів після видужання
Ринорея	$0,2 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,3^*$	$0,5 \pm 0,1^*$
Чхання	$0,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2^*$	$0,4 \pm 0,1$
Свербіж	$0,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2^*$	$0,6 \pm 0,1^*$
Блокада	$0,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3^*$	$0,4 \pm 0,1^*$
Печіння у носі	$0,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,1^*$
Закладання носа	$0,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,4^*$	$0,9 \pm 0,2^*$

Примітка. * – різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з тривалістю симптому до епізоду респіраторної інфекції.

При порівнянні симптомів у реконвалесцентів респіраторної інфекції нашу увагу привернула суттєва різниця між хворими, які перенесли аденовірусну інфекцію, та іншими пацієнтами. Саме тому для подальшого дослідження усі обстежувані були розділені на 2 групи. До I увійшли 10 пацієнтів після аденовірусної інфекції, до II – решта 11 хворих (табл. 2).

У більшості хворих на АР, які перенесли ГРВІ, протягом короткого часу суттєво зросла чутливість

до холодового фактора, а саме відбулось значне наростання симптомів риніту (ринорея, печіння і закладання носа) навіть при короточасному охолодженні (50 %), загальна мерзлякуватість (40 %), необхідність тепліше одягатися (40 %). Зважаючи на те, що крім локальних симптомів, характерних для АР, з'явилися загальні прояви підвищеної чутливості до впливу холоду, ми обстежили хворих на наявність кріоглобулінів у сироватці крові (табл. 3).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Тривалість симптомів АР через 6-7 днів після перенесеного епізоду респіраторної інфекції, доби ($M \pm m$)

Симптом	Усі хворі (n=22)	I група (n=10)	II група (n=12)
Ринорея	0,5±0,1	0,7±0,1	0,3±0,1*
Чхання	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1
Свербіж	0,6±0,1	0,9±0,1	0,4±0,1*
Блокада	0,4±0,1	0,4±0,1	0,3±0,1
Печіння у носі	0,5±0,1	0,8±0,1	0,3±0,1*
Закладання носа	0,9±0,2	1,2±0,1	0,7±0,1*

Примітка. * – різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з тривалістю симптому у хворих I групи.

Таблиця 3

Наявність кріоглобулінемії та її типи у хворих на АР після перенесеного епізоду респіраторної інфекції

Наявність кріоглобулінемії та її тип	I група (n=10)		II група (n=12)	
	абс. число	%	абс. число	%
Без кріоглобулінемії	1	10,0	10	83,3*
Кріоглобулінемія I	4	40,0	2	16,7*
Кріоглобулінемія II	5	50,0	0	0*
Кріоглобулінемія III	0	0	0	0
Разом	10	100,0	12	100

Примітка. * – різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з частотою симптому у хворих I групи.

Привертає увагу суттєва різниця як щодо частоти кріоглобулінемії у пацієнтів обох груп, так і щодо її виразності у цих хворих. Так, відсоток хворих без кріоглобулінемії у II групі у 8,3 разу вищий, ніж у I. Кріоглобулінемія 2-го типу у II групі взагалі не виявлялася, тоді як після перенесеної аденовірусної інфекції вона визначалася у половини обстежуваних. При цьому кріоглобулінемія 3-го типу не було у жодного хворого, незалежно від групи.

Однією з причин, яка може обумовлювати взаємозв'язок між перенесеною аденовірусною інфекцією, значнішим і тривалим загостренням АР, появою кріолабільності у таких пацієнтів, може бути наявність лімфотропних властивостей в аденовірусу. На сьогодні вважається встановленим факт індукції синтезу кріолабільних білків багатьма лімфотропними збудниками (вірус імунодефіциту людини, гепатиту С, цитомегалії, Епштейна-Барр тощо) [7, 8]. Є також окремі публікації про можливий зв'язок між аденовірусами і кріоглобулінемією [3].

Без сумніву, виявлений вплив перенесеної аденовірусної інфекції на перебіг АР і формування кріоглобулінемії потребує подальших досліджень.

Висновки

1. За умов адекватного лікування і відсутності ускладнень, перебіг АР стабілізувався вже через

6-7 діб після закінчення епізоду ГРВІ у значній частині хворих.

2. У випадку аденовірусної інфекції не вдається забезпечити контроль більшості симптомів АР навіть через тиждень після закінчення епізоду інфекції.

3. Після перенесеної аденовірусної інфекції у 40 % хворих на АР з'являється підвищена чутливість до впливу холодового фактора, у 90 % – виявляються кріоглобуліни в сироватці крові.

Література

1. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах. – Киев, 2003. – 28 с.
2. Гушин И.С. Аллергия – аллергены, индукция и регуляция синтеза IgE // Пат. физиол. и эксперим. мед. – М.: Медицина, 1999. – С. 24-32.
3. Corren J. The connection between allergic rhinitis and bronchial asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2007. – V. 13. – P. 13-18.
4. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serologic features and survival in 231 patients // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2004. – V. 33, N 6. – P. 355-374.
5. Ramos-Casals M., Font J. Cryoglobulinemia mixta. Esencial? // Med. Clin. (Barc.) – 1999. – V. 113, N 15. – P. 577-578.

6. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – V. 19, N 6. – P. 617-621.

7. Мороз Л.В. Поширеність кріоглобулінемії та інших позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 4. – С. 71-74.

8. Scotto G., Cibelli D.C., Palumbo E. Crioglobulinemia mista in pazienti con infezione da HCV e con coinfezione HCV/HIV // Infez. Med. – 2004. – V. 12, N 2. – P. 101-107.

THE ROLE OF VIRUSES AND CRYOGLOBULINES IN COURSE OF ALLERGIC RHINITIS

O.F. Melnykov

SUMMARY. *The influence of acute uncomplicated viral respiratory infection on the course allergic rhinitis has been studied. More severe exacerbation of allergic rhinitis after adenoviral infection has been established. In most of the patients the general thermolability and cryoglobulines appearance in blood serum were determined.*

Key words: *allergic rhinitis, viruses, cryoglobulins.*

© Козько В.М., Юрко К.В., Бондаренко А.В., 2007
УДК 616.34-022-036.11-085.28

В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко

ТЕРАПІЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ НОРБАКТИНОМ

Харківський державний медичний університет

Наведено результати клініко-лабораторних обстежень 112 хворих на гострий шигельоз і сальмонельоз. Виявлено дисбіотичні зміни у всіх хворих. Спостерігали великий спектр антибіотикорезистентності штамів збудників до антибіотиків у м. Харків. Для емпіричної етіотропної терапії гострих кишкових інфекцій (ГКІ) рекомендовані фторхінолони (норфлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин) і цефалоспорины (цефотаксим і цефтриаксон). Відзначено високу ефективність норбактину в лікуванні ГКІ.

Ключові слова: *гострі кишкові інфекції, норбактин, лікування, дисбіоз.*

Питання раціональної терапії ГКІ досі залишаються одними з актуальних проблем медицини. Певні труднощі етіотропної терапії пов'язані, по-перше, з постановкою етіологічного діагнозу в ранні терміни недуги і вибором відповідних хіміопрепаратів; по-друге, з широким розповсюдженням антибіотикостійких штамів збудників і, по-третє, з дисбіотичними змінами, які передують хворобі або розвиваються в результаті інфекційного процесу, у тому числі і в ході здійснюваної антибактерійної терапії [1, 2].

ГКІ з діарейним синдромом розділяють на дві групи: водянисті діареї (секреторні, осмотичні та моторні), а також інвазивні.

Водяниста діарея є незапальним процесом, що виникає внаслідок порушення всмоктування, травлення, посилення моторики кишечника і/або збільшення секреції рідини в тонкій кишці. Частиною збудниками водянистої діареї є *V. cholerae* та ентеротоксигенні штами *E. coli*, віруси, зокрема ротавіруси. Внаслідок цього при водянистій діарей не відбувається інвазії тканин, і патологічний процес обумовлений дією токсинів або викликається вірусами, антимікробна терапія не ефективна. Основний підхід до лікування водянистої діареї – призначення регідраційних розчинів, що компенсують втрату рідини і запобігають розвитку дегідrataції.

У відповідь на проникнення мікроорганізмів, що спричиняють інвазивний тип діарей, розвивається локальний і системний запальний процес, який супроводжується деструкцією епітеліального шару [3, 4]. Лікування інвазивної (кров'яної) діареї залежить від географічного розташування регіону, де вона виникла, що обумовлене антибіотикорезистентністю мікроорганізмів. У багатьох

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

країнах, що розвиваються, найчастішими збудниками є шигели і сальмонели, тому призначається відповідна емпірична терапія [1, 3-5].

У зв'язку з тим, що виділення та ідентифікація збудника зазвичай займає не менше 48 год, значення результату мікробіологічного дослідження для вибору терапії і потенційний вплив самої антимікробної терапії на перебіг хвороби помітно знижуються. Бактеріологічна і серологічна діагностика в практичній охороні здоров'я нашої країни має ретроспективний характер. У таких випадках лікування починається емпірично, тобто до встановлення збудника і його чутливості до антибіотиків. У керівництві ВООЗ з лікування ГКІ в даний час також рекомендується саме такий підхід, препаратами вибору є фторхінолони [1, 3, 5].

Великий клінічний досвід застосування фторхінолонів свідчить про високу їх ефективність при лікуванні різноманітних інфекцій. Фторхінолони є препаратами широкого антимікробного спектру, що охоплює грампозитивні і грамнегативні, аеробні та анаеробні мікроорганізми. У багатьох випадках препарати проявляють активність щодо множинно-резистентних штамів мікроорганізмів. Високочутливими до фторхінолонів є більшість штамів *E. coli* (штами, чутливі до налідиксової кислоти), *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Acinetobacter spp.* До чутливих мікроорганізмів належать *E. coli* (штами, стійкі до налідиксової кислоти), *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Bordetella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Serratia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, деякі штам *Clostridium (C. perfringens)*. Серед штамів *Pseudomonas*, зокрема *P. aeruginosa*, а також *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (зокрема *S. pneumoniae*), *Listeria*, *Providencia*, *Serratia*, є як чутливі, так і помірно чутливі штам [6-9].

Механізм антимікробної дії фторхінолонів полягає в пригніченні ними ДНК-гірази, ключового ферменту бактерійної клітини, відповідального за процес нормального синтезу ДНК.

Основне клінічне значення фторхінолонів визначається їх ефективністю при інфекціях, спричинених штамми мікроорганізмів, стійкими до інших антибактерійних препаратів. Важливою перевагою є їх висока біодоступність при прийомі всередину, яка дозволяє застосовувати препарати при тяжких, зокрема генералізованих, інфекціях. Перевагою фторхінолонів є можливість ефективної емпіричної терапії при тяжких генералізованих інфекціях до постановки мікробіологічного діагнозу [8-10].

Метою нашої роботи було обґрунтувати застосування норбактину при шигельозі та сальмонельозі.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 112 пацієнтів, які лікувалися в Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні в 2005-2006 рр. З них хворих на шигельоз було 68 осіб, а хворих на гострий сальмонельоз – 44. *S. enteritidis* виділена у 42 пацієнтів, *S. newport* – у 2, у 37 осіб була виділена *S. flexneri* 2a, у 31 – *S. sonnei*. У дослідженні брали участь хворі віком від 16 до 65 років, серед них жінок – 63, чоловіків – 49.

Діагноз сальмонельозу і гострого шигельозу встановлювали на підставі відповідних клініко-епідеміологічних даних і загальноприйнятих бактеріологічних методів дослідження.

Залежно від здійснюваної терапії хворі на шигельоз середнього і тяжкого ступеня і хворі на сальмонельоз, які мали відповідні показання (тяжкий і середній ступінь хвороби з гемоколітом, наявність індивідуальних обтяжливих обставин), були розділені на 2 групи.

Першу групу склали 30 хворих, які як етіотропну терапію отримували норбактин (норфлуксацин) виробництва компанії «Ранбаксі» по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 3-5 днів залежно від ступеня тяжкості хвороби. З них хворих на сальмонельоз було 10 і хворих на гострий шигельоз – 20 осіб. Друга група включала 30 хворих, які як етіотропну терапію отримували поліміксин по 500 000 ОД 4 рази на добу протягом 3-5 днів. З них хворих на сальмонельоз було 10 і хворих на гострий шигельоз – 20 осіб. Крім цього, хворі отримували дезінтоксикаційну терапію, пробіотики, ентеросорбенти, ферменти за показаннями.

За статтю, віком, клінічним діагнозом, тяжкістю захворювання і преморбідним фоном групи були репрезентативними.

Контроль ефективності терапії здійснювали, оцінюючи динаміку клінічних даних (терміни зникнення гарячки, синдрому інтоксикації, нормалізації випорожнень, зникнення больового синдрому) і складу мікрофлори кишечника.

Результати досліджень та їх обговорення

Гастроентеритний варіант сальмонельозу спостерігали у 22 хворих, гастроентероколітний – у 20. Шигельоз переважно характеризувався середньотяжким ступенем у 64,6 % хворих і гастроентероколітним варіантом – у 58,7 %, тоді як типовий колітний варіант спостерігали лише у 12,8 % пацієнтів.

Хворі на шигельоз скаржились на загальну слабкість, болі в животі, біль голови, нудоту, блю-

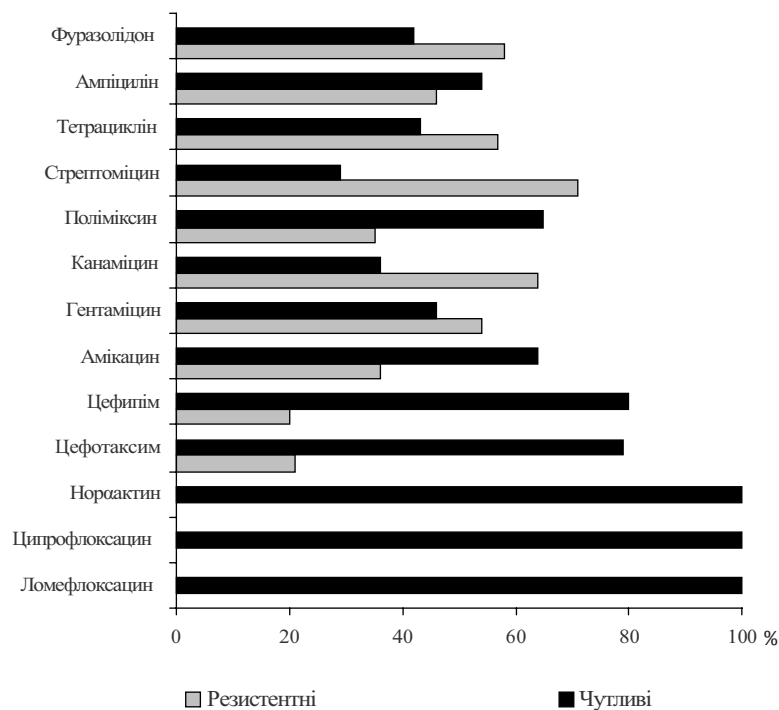
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

воту, озноб. Болючість і спазм сигмоподібної кишки мали 24 пацієнти, тенезми і несправжні поклики – 19, на розлитий біль по всьому животу скаржились 19 хворих, біль за ходом тонкої кишки – 14, а за ходом тонкої і товстої кишки – 29. Випорожнення з домішкою слизу були у 5 осіб, з домішкою крові та слизу – у 3.

Основними скаргами хворих на сальмонельоз були: загальна слабкість, нудота, блювота, біль голови, озноб. Найбільш характерними симптомами захворювання були діарея і болі в животі (в основному в навколупупковій ділянці). Болючість і спазм сигмоподібної кишки при пальпації спостерігали у 9 хворих, домішки слизу в калі були у 8 пацієнтів, домішок крові не було.

Для ефективної антибактерійної терапії хворих на ГКІ важливо мати у своєму розпорядженні регіональні дані про чутливість збудників до анти-

біотиків. Як свідчать результати наших досліджень, більшість вивчених штамів збудників були резистентними до дії більшості антибіотиків, які визнані активними щодо грамнегативних бактерій. Спостерігається порівняно висока чутливість до норбактину, ломефлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, цефазоліну, цефтриаксону, цефотаксиму (мал. 1). Відзначається широкий спектр резистентності до антибіотиків за рахунок штамів, одночасно резистентних до 8-10 і навіть 15 антибактерійних препаратів. Збудники шигельозу і сальмонельозу одночасно були резистентними до стрептоміцину, тетрацикліну, ампіциліну, амікацину, гентаміцину, неоміцину, канаміцину і поліміксину-М. Отже, в схему емпіричної терапії ГКІ повинні включатися препарати з групи фторхінолонів (норбактин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин) і цефалоспоринів (цефотаксим, цефтриаксон).



Мал. 1. Антибіотикочутливість шигел і сальмонел.

У клінічній картині хвороби у переважного числа хворих, які отримували норбактин, значно раніше (у перші 2-3 дні прийому препарату) відзначалося поліпшення загального стану, що було пов'язано зі зменшенням загальної інтоксикації та абдомінального болювого синдрому. Як видно з таблиці 1, у хворих I групи швидше знижувалася кратність діареї. Так, на 4-у добу частота випорож-

нень у представників I групи становила $1,6 \pm 0,7$, а у хворих II групи – $4,8 \pm 1,2$. Нудота, блювота і порушення апетиту у пацієнтів, які отримували поліміксин, тривали відповідно $(4,1 \pm 1,5)$, $(3,5 \pm 0,7)$ та $(3,9 \pm 1,1)$ доби, а у хворих, які отримували норбактин, – $(2,9 \pm 1,3)$, $(2,3 \pm 1,2)$, і $(2,8 \pm 0,8)$ доби відповідно.

Дисбактеріозу належить суттєва роль у патогенезі та клінічній картині ГКІ. Численні досліджен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня стану мікробіоценозу кишечника, проведені зокрема в нашій клініці, дозволили встановити, що вже в початковому періоді ГКІ (2-3-я доба недуги)

в 90-100 % випадків мають місце дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника того або іншого ступеня.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних симптомів у хворих на гострий шигельоз і сальмонельоз залежно від терапії ($M \pm m$)

Клінічні дані	Норбактин (I група, n=30)	Поліміксин М (II група, n=30)
Частота діареї (разів на добу) до лікування	15,8±2,0	16,2±2,3
4-а доба терапії	1,6±0,7*	4,8±1,2
Тривалість, доби		
біль у животі	3,2±1,1	4,3±1,3
слабкість	4,3±1,0*	7,2±1,5
гарячка	3,0±0,6	4,4±1,2
блювота	2,3±1,2	3,5±0,7
нудота	2,9±1,3	4,1±1,5
порушення апетиту	2,8±0,8	3,9±1,1

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з хворими II групи ($P < 0,05$).

При вивченні мікрофлори кишечника (табл. 2) у всіх хворих на шигельоз і сальмонельоз були виявлені дисбіотичні зміни, які характеризувалися порушенням кількісного та якісного складу мікрофлори – як аеробної, так і анаеробної, що супроводжувалося зниженням кількості біфідо- і лак-

тобактерій, а також лактозопозитивних ешерихій. У той же час наростав рівень лактозонегативних і гемолітичних кишкових паличок, ентерококів, грибів роду кандиди. З представників ентеробактерій у біоценозі хворих на шигельоз частіше виявляються клебсієла, протей та ентеробактер.

Таблиця 2

Якісна і кількісна характеристика мікрофлори фекалій хворих, які отримували поліміксин М і норбактин (у Іг КУО/г, $M \pm m$)

Група мікроорганізмів	Норбактин (I група, n=30)		Поліміксин М (II група, n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,8±0,3	8,2±0,8	7,6±0,8	7,1±0,5
<i>Lactobacterium spp.</i>	5,4±0,2	5,9±0,6	5,3±0,6	5,5±0,6
<i>E. coli (lac +)</i>	8,6±0,3	7,5±1,2	8,6±1,2	6,9±1,0
<i>E. coli (lac -)</i>	4,9±0,3	5,2±1,0	4,2±1,0	5,4±0,8
<i>S. aureus</i>	3,9±0,2	2,8±0,5	4,2±0,5	3,4±0,9
<i>Streptococcus spp.</i>	4,7±0,8	2,6±0,8	4,6±0,8	3,7±1,0
<i>Candida spp.</i>	3,1±0,6	2,7±0,6	2,9±0,6	3,3±0,5
Умовно-патогенні ентеробактерії	3,6±0,4	2,2±0,6	3,4±0,7	3,7±0,5

Примітки: КУО – колонієутворювальні одиниці, *lac+* – лактозопозитивні, *lac-* – лактозонегативні.

Норбактин всмоктується з травного каналу і проявляє загальну дію, тоді як поліміксин М не всмок-

тується і діє локально, що приводить до значнішого пригнічення нормальної флори кишечника.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При повторному бактеріологічному обстеженні фекалій хворих, лікованих поліміксином, виявляється тенденція до зниження рівня біфідо- і лактофлори. Підвищився рівень клібсіел, фекальних стрептококів, стафілококів і грибів роду кандиди. Ентерококи володіють високою резистентністю до цього препарату, тому спостерігається переважання ентерокової флори і пригнічення вмісту ентеробактерій.

При застосуванні в комплексній терапії норбактину збільшується кількість анаеробної флори і зменшується кількість умовно-патогенних мікроорганізмів.

Таким чином, наведені дані свідчать про високу терапевтичну ефективність норбактину в лікуванні хворих на ГКІ.

Висновки

1. У схему емпіричної терапії гострого шигельозу і сальмонельозу повинні бути включені такі препарати, як фторхінолони (норфлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин) і цефалоспорини (цефотаксим і цефтриаксон).

2. У 90-100 % хворих на ГКІ спостерігаються дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника того або іншого ступеня.

3. Виявлено високу терапевтичну ефективність норбактину в комплексній терапії хворих на інші ГКІ.

Література

1. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики // Лечение и диагностика. – 2001. – № 2. – С. 21-30.
2. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные дисбиозы. – Киев: Здоров'я, 1998. – 418 с.
3. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. – М., 1995. – 30 с.

4. Козько В.М., Краснов М.И., Копча В.С., Юрко К.В. Клинико-микробиологическая эффективность терапии острого шигеллеза пробиотиками // Инфекционные болезни. – 2003. – № 4. – С. 45-48.

5. Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 1. – С. 23-28.

6. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. – М.: Биоинформ, 1995. – 208 с.

7. Яковлев В.П. Клиническая фармакология новых фторхинолонов // Человек и лекарство: Росс. нац. конгр. (библиотечка конгресса). – М., 1997. – Вып. 1 «Антибиотики». – С. 78-86.

8. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Клиническая фармакология фторхинолонов // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – Т. 3, № 2. – С. 53-58.

9. Hooper D.C., Wolfson J.S. Fluoroquinolone antimicrobial agents // New Engl. J. Med. – 1991. – V. 324. – P. 384-394.

10. Neu H.C. Quinolone antimicrobial agents // Ann. Rev. Med. – 1992. – V. 43. – P. 465-486.

NORBACTIN THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V.M. Kozko, K.V. Yurko, A.V. Bondarenko

SUMMARY. Results of clinical and laboratory investigation of 112 patients with acute shigellosis and salmonellosis are discussed. Wide spectrum of antibiotic resistance pathogen strains were detected in Kharkiv. Disbiotic disturbances were found in all patients with acute intestinal infections. Fluoroquinolones (norfloxacinum, ciprofloxacinum, lomefloxacinum) and cephalosporins (cefotaximum, ceftriaxonum) were recommended as empiric etiotropic therapy of acute shigellosis and salmonellosis. A good therapeutic effectiveness of norbactin was shown in the treatment of shigellosis and salmonellosis.

Key words: acute intestinal infections, norbactin, treatment, disbiosis.

І.І. Незгода, О.В. Боднарюк

РОТАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ДІТЕЙ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Представлені результати застосування препарату «Ентерол 250», виробництва «Біокодекс» (Франція), у комплексному лікуванні дітей з ротавірусним гастроентеритом. Встановлено, що за допомогою цього препарату швидко зникають симптоми інтоксикації, ознаки диспепсичного і діарейного синдромів, а також скорочується тривалість застосування інфузійної терапії. Це дозволяє зменшити строки перебування хворих у стаціонарі на 2,3 доби.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, діти, ентерол 250, лікування.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ), незважаючи на успіхи медицини, в усіх країнах світу залишаються однією із серйозних проблем сучасної інфектології [1-5]. За поширеністю вони поступаються лише гострим респіраторним вірусним інфекціям. Найвищий рівень захворюваності та смертності від ГКІ реєструється в країнах, що розвиваються, але епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що і в індустріально розвинених країнах проблема ГКІ залишається актуальною [1, 3, 5-9].

На сьогодні етіологічний чинник ГКІ вдається розшифрувати у 56-80 % випадків. Встановлено, що за останні роки значно збільшилась (до 48-70 %) частка збудників, які зумовлюють секреторний тип діареї. Це віруси (рота-, аде-но-, астро-, каліци-, реовіруси, віруси Норфолку, кишкові коронавіруси); бактерії (холерний вібріон, ентеропатогенні та ентеротоксигенні ешерихії), а також найпростіші (криптоспоридії, мікроспоридії, балантидії, ізоспори). Серед них провідне місце належить ротавірусній інфекції (РВІ) [1-5].

За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється до 125 млн випадків РВІ, з яких 600-900 тис. закінчуються летально, що становить практично одну четверть від усіх смертельних випадків серед хворих на діарею. У структурі ГКІ ротавірус (РВ) займає 60-80 % [1, 3, 5, 6].

РВІ досить широко розповсюджена та високо контагіозна хвороба. Встановлено, що на РВІ хворіють переважно діти віком від 6 до 23 міс. [3, 7, 9]. Джерелом збудника є інфіковані люди, які переносять маніфестні або безсимптомні форми недуги. Доведено, що людина, яка переохворіла на РВІ, здатна виділяти ротавірус з фекаліями протягом 30 і більше діб після клінічного одужання. Найчастішим джерелом збудника для дітей першого року життя є інфіковані ротавірусом матері та медичний персонал; для дорослих і дітей старшого віку – діти, хворі на гастроентерит, або вірусоносії, які виділяють збудника з фекаліями. Значний внесок у розповсюдженні РВІ належить безсимптомним формам хвороби (20-40 %) Можливість зараження від тварин не доведена [1-4, 6].

Основний механізм передачі РВІ фекально-оральний, який переважно реалізується водним і харчовим шляхом. При внутрішньогоспітальному розповсюдженні інфекції превалює контактно-побутовий шлях. У деяких публікаціях обговорюється можливість повітряно-крапельного механізму передачі РВ [5, 7].

РВІ має чітку сезонність. Захворюваність зростає в осінні місяці та зберігається на високому рівні в зимові [1, 2, 4, 6, 8].

Основними ланками патогенезу РВІ є: вторинна дисахаридазна недостатність, головним чином лактазна, яка призводить до накопичення в просвіті кишечника нерозщеплених вуглеводів, і підвищення осмотичного тиску. Як результат цього виникає порушення реабсорбції води та електrolітів з діарейним синдромом. Крім цих механізмів у розвитку РВІ має значення зниження кількості секреторного імуноглобуліну А та інгібітора трипсину, які забезпечують захист кишечника від РВ, інших патогенних та умовно-патогенних збудників. Також має місце зменшення активності лужної фосфатази, яка зумовлює пристінкове

травлення та покращує обмінні процеси в стінці кишечника [1, 6, 10].

Особливості клінічної маніфестації РВІ достатньо висвітлені в літературі [1, 3, 4, 6, 10].

Верифікація діагнозу здійснюється за допомогою сучасних вірусологічних, серологічних та експрес-методів діагностики. На сьогодні найбільш поширеними є дослідження фекалій за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА), реакції непрямої гемаглютинації (РНГА), реакції латекс-аглютинації (РЛА), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імунохроматографічного аналізу (ІХА) [1, 6, 10-12].

Але, незважаючи на добре вивчені особливості клініки, патогенезу РВІ та сучасні методи діагностики, питання лікування на сьогодні залишається серйозним та актуальним у зв'язку зі зростанням кількості тяжких форм і летальних вислідів РВІ.

Так, у США серед дітей віком від 1 до 4 років реєструється понад 1 млн тяжких ротавірусних діарей, з яких 125-150 випадків на рік закінчуються летально. В Європі з приводу РВІ за допомогою звертається близько 25 млн пацієнтів молодших 5 років. З них 2 млн госпіталізуються. Це завдає значного удару по якості життя інфікованих дітей та їх батьків, а також призводить до значних економічних витрат [5, 8, 9, 13].

Незважаючи на значний арсенал лікарських засобів, які використовуються для лікування РВІ, а саме: застосування етіотропних середників (КІПу, сандоглобуліну, антиротавірусного імуноглобуліну, рекомбінантних інтерферонів) та патогенетичних засобів (сорбентів, еубіотиків та препаратів для оральної регідратації), залишається нагальною потреба пошуку лікарських засобів, які могли б покращити стан хворого та прискорити процес одужання [1, 4, 14-20].

Враховуючи патогенетичні механізми розвитку ротавірусного гастроентериту, нас зацікавив препарат «Ентерол 250», виготовлений «Біокодекс» (Франція), який на українському ринку представлений бельгійською фірмою «Брюфармекс-порт». Цей препарат належить до групи самоелімінуючих пробіотиків природного походження. Містить лікувальні дріжджі *Saccharomyces boulardii*, виділені з тропічної рослини ліхеї (Індокитай). Ці мікроорганізми конкурують з представниками нормальної мікрофлори кишечника. У той же час для них характерний прямий мікробний антагонізм щодо патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів і грибів, які порушують мікробіоценоз кишечника. Крім антимікробної дії, препарат володіє

іншими надзвичайно важливими властивостями, які дозволили використати його для лікування саме ротавірусних діарей. Це підвищення ферментативної активності за рахунок зростання активності дисахаридаз тонкої кишки (лактази, сахарази, мальтази), посилення неспецифічного імунного захисту в результаті збільшення продукції секреторного імуноглобуліну А та секреторних компонентів інших імуноглобулінів. Разом з цим ентерол володіє антитоксичною дією, зумовленою продукцією протеаз, що розщеплюють токсини; покращує трофіку слизової оболонки тонкої кишки в результаті вивільнення сперміну та спермідину, а також забезпечує антисекреторний ефект шляхом зниження утворення цАМФ в ентероцитах [18, 21].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування ентеролу в комплексному лікуванні хворих на ротавірусний гастроентерит.

Матеріали і методи

На стаціонарному лікуванні в обласній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниця за період з січня 2005 по травень 2006 рр. перебувало 62 дітей (34 хлопчики та 28 дівчаток) з моно-РВІ. З них 5 дітей (8,1 %) мали тяжкий ступінь захворювання, 57 (91,9 %) – середній. Вікова структура обстежених була наступною: до 1 року – 17 дітей (27,4 %), з них до 6 міс. – 5 (8,1 %) та старше 6 міс. – 12 (19,3 %); від 1 до 2 років – 20 дітей (32,3 %); від 2 до 3 років – 18 (29,0 %); старші 3 років – 7 дітей (11,3 %).

Більша частина обстежених, а саме 55 дітей (88,7 %), – це пацієнти перших трьох років життя. Серед хворих грудного віку переважали діти другого півріччя.

У більшості хворих (72,6 %) захворювання перебігало на обтяженому преморбідному фоні. Найчастіше спостерігалась залізодефіцитна анемія (24 хворих, 38,7 %), у 18 дітей (29,0 %) був обтяжений алергологічний анамнез, у 4 (6,5 %) мали місце прояви рахіту, 5 хворих (8,1 %) перебували на диспансерному обліку як такі, що часто хворіють.

У значної кількості пацієнтів (90,3 %) захворювання розпочиналось гостро. Вся симптоматика розвивалась у повному об'ємі в перші 2 доби недуги. Всі обстежені були госпіталізовані в ранні строки (у перші години від початку хвороби або протягом перших двох діб). 6 дітей (9,3 %) у зв'язку з поступовим розвитком РВІ були госпіталізовані на 3-4-у добу захворювання.

При ушпиталенні всім дітям проводились загальноклінічні обстеження, здійснювали копроцитограму, традиційні бактеріологічні дослідження калу на *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* та на умовно-патогенну флору кишечника. Також досліджували фекалії на наявність РВ. Виявлення РВ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

здійснювали за допомогою тест-систем *CITO TEST* для експрес-діагностики. Тест-системи були надані медичною компанією «Фармаско» (виробництво *ACON Laboratories, USA*). Паралельно, як контроль, проводили РНГА з ротавірусним діагностиком («Ротатест», що випускається НДІ «Темп-2», м. Ростов-на-Дону) на базі Вінницької обласної вірусологічної лабораторії. Забір матеріалу проводили в перші дві доби після госпіталізації хворих, але не пізніше 5-ї доби недуги.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні обстежуваний контингент хворих був розподілений на 2 групи. Першу (контрольну) групу склали 30 дітей, які при госпіталізації отримували базисну терапію, що включала дієтичне низьколактозне харчування, застосування сорбентів (силікс, смекта, оптисмект), ферментів (креон, мезим-форте, панкреатин), еубіотиків (біфі-форм, йогурт, біфацил, лінекс), препа-

ратів для оральної регідратації (регідрон, ORS-200), а також кишковий антисептик ніфуроксазид у вікових дозах. Другу (основну) групу склали 32 дитини, які отримували крім базисної терапії ентерол. Препарат застосовували з першого дня госпіталізації відповідно до віку: діти до року отримували по 1/2 пакетика 2-3 рази на день, діти старші року – по 1 пакету 2 рази на день. Тривалість застосування ентеролу коливалась від 3 до 5 днів. Препарат відміняли через 2 доби після нормалізації випорожнень.

Досліджувані групи за віком і тяжкістю стану були репрезентативними.

Ефективність призначених схем лікування оцінювали за регресією основних клінічних симптомів РВІ: гарячки, блювання, нормалізації апетиту, зникненням ознак токсикозу та ексикозу, динамікою нормалізації випорожнень, а також даних копроцитограми та тривалості застосування інтенсивної терапії (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних симптомів РВІ у дітей залежно від терапії (доби, $M \pm m$)

Критерій ефективності	Основна група, n=32	Контрольна група, n=30	P
Інтоксикація	2,40±0,51	4,10±0,63	<0,05
Гарячка	2,60±0,87	4,20±1,11	>0,05
Блювота	1,90±0,67	2,90±0,77	>0,05
Нормалізація апетиту	3,60±1,12	5,50±1,34	>0,05
Ексикоз	2,10±0,46	3,60±0,69	>0,05
Діарея	3,10±0,68	6,20±0,84	<0,01
Тривалість інтенсивної терапії	1,45±0,51	3,20±0,71	<0,05
Тривалість госпіталізації	5,10±0,73	7,40±0,82	<0,05

Порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що у дітей основної групи швидше, ніж у представників контрольної групи, зникали симптоми інтоксикації та ознаки диспепсичного й діарейного синдромів. Так, у дітей основної групи підвищення температури тіла тривало протягом (2,60±0,87) доби, тоді як у пацієнтів контрольної групи температурна реакція зберігалась впродовж (4,20±1,11) доби.

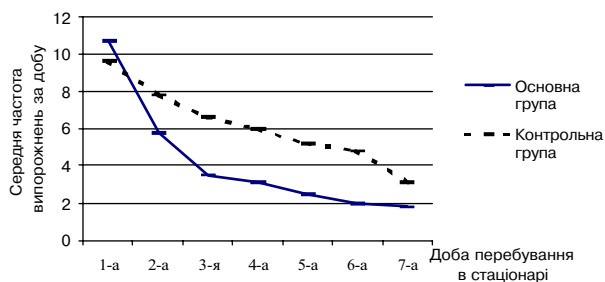
У хворих, які отримували ентерол, блювота зникла на добу раніше, ніж у дітей контрольної групи (1,90±0,67 проти 2,90±0,77). Крім цього, кратність блювоти значно зменшувалась вже за першу добу прийому препарату у 78,1 % хворих, у той час як у контрольній групі такі зміни спостерігались тільки у 36,7 % пацієнтів. У більшості дітей основної групи (75 %) вже на третю добу лікування нормалізувався апетит та вдалося відновити адекватну оральну регідратацію, в той час як у

дітей контрольної групи тільки у 13 хворих (43,3 %) спостерігалась подібна динаміка. Середня тривалість ексикозу серед представників основної групи становила (2,10±0,46) проти (3,60±0,69) доби у пацієнтів контрольної групи, що на 1,5 доби менше. Ознаки інтоксикації у хворих основної групи зникали на 2 доби швидше порівняно з пацієнтами контрольної групи (2,40±0,51 проти 4,10±0,63, $P < 0,05$). Привертає увагу те, що середня тривалість діарейного синдрому на фоні прийому ентеролу з високою достовірністю ($P < 0,01$) скоротилась майже в 2 рази у пацієнтів основної групи порівняно з хворими контрольної групи. Вона становила (3,10±0,68) доби у хворих основної групи проти (6,20±0,84) – у пацієнтів контрольної групи.

У хворих основної групи протягом перших 3 днів лікування ентеролом частота випорожнень значно зменшувалась і становила 4 рази порівня-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

но з контрольною групою, в якій кількість випорожнень зменшувалась поступово і становила 7-8 разів. На 6-у добу перебування в стаціонарі у дітей основної групи частота випорожнень нормалізувалась і становила 2 рази на добу, тоді як у хворих контрольної групи порушення частоти випорожнень тривали ще й на 7-у добу лікування (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка частоти випорожнень у хворих на ротавірусний гастроентерит при різних схемах лікування.

Паралельно з покращанням клінічних проявів спостерігалась динаміка з боку лабораторних показників. Так, при оцінці копроцитограми в першу добу госпіталізації у хворих з ротавірусним гастроентеритом не було ознак запального процесу, але мали місце ознаки ферментативної недостатності, а саме: підвищений вміст крохмалю, неперетравленої клітковини та нейтрального жиру. У 22 пацієнтів (68,8 %), які отримували ентерол, нормалізація показників копроцитограми відбулась до 4-ї доби лікування, в той час як ознаки ферментативної недостатності в контрольній групі дітей нормалізувались лише у 12 пацієнтів (40 %).

Порівняльний аналіз ефективності запропонованих схем лікування показав, що лише в 11 осіб (34,3 %) основної групи застосовувалась інфузійна терапія, тривалість якої становила $(1,45 \pm 0,51)$ доби, в той час як у дітей контрольної групи інфузійну терапію отримували 50,0 % пацієнтів, при цьому її тривалість досягала $(3,20 \pm 0,71)$ доби ($P < 0,05$). Застосування ентеролу дозволило зменшити час перебування хворих у стаціонарі з $(7,4 \pm 2,4)$ доби у контрольній групі до $(5,2 \pm 1,6)$ – в основній. Ентерол добре переноситься хворими, зручний у дозуванні, побічних ефектів при його використанні не виявлено.

Висновки

1. ГКІ є однією з важливих проблем сучасної інфектології. Серед них переважають секреторні діареї, де РВІ є провідним етіологічним чинником.

2. Призначення ентеролу при лікуванні дітей з ротавірусним гастроентеритом приводить до швидшого покращення загального стану хворих, нормалізації апетиту, скорочення тривалості гарячки, блювоти, інтоксикації та діарейного синдрому, а також зменшення у дітей основної групи тривалості інфузійної терапії в 2 рази порівняно з контрольною групою. Це дозволяє скоротити строки перебування в стаціонарі на 2,3 доби порівняно з групою дітей, які отримували базисну терапію.

3. Препарат добре переноситься хворими, зручний у дозуванні та застосуванні, відмови від прийому або інших небажаних ефектів при його використанні не було.

Література

1. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусная инфекция. – СПб.: Лань, 2000. – 272 с.
2. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції: Методичні рекомендації / Дзюблик І.В., Задорожна В.І., Гавура В.В. та ін. – Київ, 2003. – 22 с.
3. Крамарев С.А., Благодатний В.М., Палатна Л.О. Клініко-епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей раннього віку // Проблеми медицини. – 1998. – № 3. – С. 28-29.
4. Минков И.П., Михайлова А.М., Борисова Г.А. и др. Клиника, диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей // Перинатология та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 29-33.
5. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – V. 9. – P. 565-572.
6. Дзюблик І.В., Шунько Є.Є., Катоніна С.П., Крамарев С.О. Ротавірусна інфекція: Навчально-методичний посібник. – К., 2004. – 116 с.
7. Тарасов В.Н., Балашина О.В., Звездин С.М. и др. Эпидемиологический анализ кишечных инфекций у детей первых 2 лет жизни // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 48-49.
8. Glass R.I., Kilgore P.E., Holman R.C. et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States // J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174. – P. 5-12.
9. Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V. et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – V. 25, N 1. – P. 12-19.
10. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей. – Л.: Спец Лит, 2006. – С. 364-367.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції: Метод. рекомендації / Гирін В.Н., Дзюблик І.В., Шунько Є.Є. та ін. – К., 2002. – 34 с.

12. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції в умовах вірусологічної лабораторії: Метод. рекомендації / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Ковалюк О.В. та ін. – К., 2003. – 20 с.

13. Lepage Philippe. Rotavirus infection in Europe: Time for effective prevention? // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – V. 25, N 1. – P. 5-6.

14. Алешкин В.А., Борисова И.В., Феклисова Л.В. Оральное применение комплексного иммуноглобулинового препарата при лечении детей, больных острыми кишечными инфекциями // *Педиатрия.* – 1992. – № 2. – С. 73-76.

15. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Кирюшин М.А. Современные подходы к лечению острых кишечных инфекций у детей // Там же. – 1996. – № 3. – С. 54.

16. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Тунда І.П. Ротавірусна інфекція в пологовому будинку за даними вірусологічного обстеження // *Український медичний часопис.* – 2000. – № 5(19). – С. 48-52.

17. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Тунда І.П., Старенька С.Я. Сучасні підходи до лікування ротавірусної інфекції у новонароджених // *Перинатологія та педіатрія.* – 2001. – № 1. – С. 55-59.

18. Cartwright-Shamoon J., Dickson G.R., Dodge et al. Uptake of yeast (*Saccharomyces boulardii*) in normal and rotavirus treated intestine // *Gut.* – 1996. – V. 39, N 2. – P. 204-209.

19. Guarino A. et al. Per-oral use of γ -globulin in the treatment of rotavirus gastroenteritis // *Pediatrics.* – 1994. – V. 93. – P. 2-6.

20. Sarker Sh.A., Casswall Th.H., Dilip Mahalanabis et al. Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17. – P. 1149-1154.

21. Сироштан А. Энтерол 250 – скорая помощь кишечника в трудную минуту // *Еженедельник АПТЕКА.* – 2005. – № 24. – С. 3.

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN, CURRENT THERAPEUTIC STRATEGIES

I.I. Nezhoda, O.V. Bodnaryuk

SUMMARY. *The results of complex treatment of children with rotavirus gastroenteritis with «Enterol 250» (manufactured by «Bioedex», France) are presented. The results of the study show quick reduction of the intoxication, the signs of dyspepsia and diarrhoea and the duration of infusion therapy as well. It allows to shorten the duration of hospital treatment for 2,3 days.*

Key words: *rotavirus infection, children, enterol 250, treatment.*

В.В. Кубацький

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ДЕСКВАМОВАНИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Шляхом обстеження 30 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) встановлено підвищення вмісту циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин (ДЕК) у крові таких осіб, що вказує на наявність у них пошкодження ендотеліальної вистилки судин. Реактивація ХГС призводила до зростання концентрації ДЕК, що можна використати для оцінки активності гепатиту. Вміст циркулюючих ДЕК був вищим у пацієнтів із кріоглобулінемією й корелював з активністю аланінамінотрансферази (АлАТ).

Ключові слова: хронічний гепатит С, циркулюючі десквамовані ендотеліоцити, кріоглобулінемія.

НСV-інфекція продовжує залишатись найчастішою причиною виникнення хронічних захворювань печінки [1]. Проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнтів уперше звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях хвороби. Малосимптомний перебіг ХГС, тривале прогресування з подальшим розвитком термінального ураження печінки, висока частота позапечінкових проявів обумовлюють необхідність вдосконалення існуючих методів діагностики цього захворювання.

Для встановлення ступеня активності та стадії перебігу хронічного гепатиту, згідно рекомендацій, прийнятих на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.), використовують біохімічні та гістологічні критерії. Оскільки морфологічне дослідження біоптатів печінки на сьогодні продовжує залишатись недоступним для широкого впровадження у систему практичної охорони здоров'я, більшість лікарів у повсякденній діяльності користуються біохімічними критеріями, з яких основним є активність АлАТ у сироватці крові [2].

Суттєвим недоліком цього методу є те, що визначення активності ферментів цитолізу, в т.ч. АлАТ, не повною мірою відображає некробіотичний процес у тканині печінки, оскільки характеризує пе-

реважно рівень руйнування гепатоцитів, не висвітлюючи патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на ХГС осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапарантна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику [1]. Тому значний інтерес для дослідників становить пошук нових шляхів неінвазивної оцінки активності хронічного гепатиту. Зокрема заслуговує уваги визначення у крові вмісту циркулюючих ДЕК, кількісний показник яких використовується для оцінки інфекційних та імунологічних уражень судинної стінки [3].

Метою дослідження була оцінка клініко-патогенетичного значення вмісту циркулюючих ДЕК у крові хворих на ХГС, а також порівняння їх вмісту в пацієнтів з наявністю кріоглобулінемії та без неї.

Матеріали і методи

Обстежено 30 хворих на ХГС, з них 21 чоловік (70 %) та 9 жінок (30 %), віком від 17 до 64 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці інфекційних хвороб м. Тернополя. Осіб із супутнім HBV- та ВІЛ-інфікуванням чи соматичними захворюваннями, які б могли призвести до судинних уражень, у дослідження не включали.

Діагноз ХГС встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних та лабораторних даних, етіологічне підтвердження здійснювали за допомогою кількарязового виявлення у пацієнтів сумарних антитіл до вірусу ГС (метод ІФА, тест-системи виробництва НВО "Диагностические системы", Росія) і маркерів реплікації (анти-HCVcor IgM і в частини хворих RNA-HCV).

Хворі були поділені на 2 групи відповідно до загальноприйнятих критеріїв [1]: 1-а група включала 14 пацієнтів з латентним перебігом ХГС, 2-а – 16 пацієнтів з реактивацією гепатиту. Контрольну групу склали 10 здорових людей, у яких не виявлено маркерів HCV і HBV.

Кров для дослідження забирали перед початком лікування. Активність АлАТ визначали стандартним колориметрич-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ним методом. Наявність кріоглобулінемії встановлювали спектрофотометричним методом [4].

Кількість циркулюючих ДЕК у руслі крові визначали за методикою Hladoves, за формулою:

$$\text{ДЕК} = n \times 10^4 / \text{л},$$

де n – число десквамованих ендотеліальних клітин, підрахованих у двох сітках камери Горяєва [5].

Статистичний аналіз цифрових даних проводили з допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel», з використанням критерію Ст'юдента та лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх хворих виявлено підвищення концентрації циркулюючих ДЕК у крові, порівняно з контрольною групою, у пацієнтів з реактивацією ХГС (2-а група) ці показники були вищими, ніж у хворих з латентним перебігом гепатиту (1-а група). Статистично встановлено наявність позитивного зв'язку середньої сили між кількістю циркулюючих ДЕК та активністю АлАТ в обох групах, причому в 2-й групі він був суттєво вищим, ніж в 1-й. Результати вимірювань наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

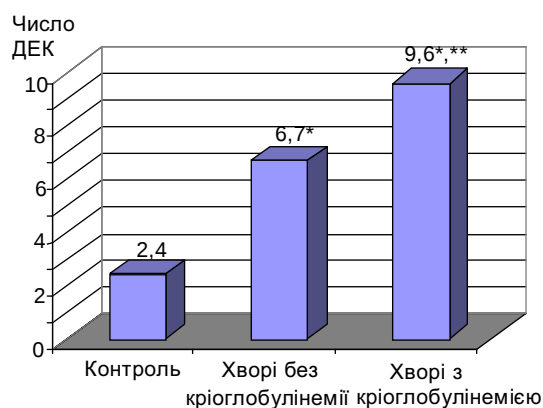
Вміст циркулюючих ДЕК і АлАТ у крові хворих на ХГС ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (контроль), $n=10$	1-а група (ХГС, латентна фаза), $n=14$	2-а група (ХГС, фаза реактивації), $n=16$
АлАТ, ммоль/(л×год)	$0,54 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,11^*$	$2,75 \pm 0,20^{*,**}$
Циркулюючі ДЕК, $10^4/\text{л}$	$2,40 \pm 0,41$	$5,07 \pm 0,32^*$	$10,63 \pm 0,62^{*,**}$
Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	-	0,34	0,55

Примітки: * – різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з нормальними показниками, ** – між показниками 1-ї і 2-ї груп; r – коефіцієнт кореляції між кількістю циркулюючих ДЕК та активністю АлАТ.

Збільшення вмісту ДЕК у крові хворих, ймовірно, спричинене HCV-індукованим ураженням стінки як печінкових гемокапілярів, так, можливо, й інших судин, що підтверджує опубліковані нами раніше дані про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС [6]. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок HCV-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр [7] та взаємодію імунокомпетентних клітин із судинною стінкою [8]. Проте більш вірогідною причиною є пошкоджуюча дія циркулюючих імунних комплексів, у т.ч. кріоглобулінів [9]. На користь останнього припущення говорять результати визначення циркулюючих ДЕК у крові хворих на ХГС із кріоглобулінемією, яких у нашому дослідженні було 14 (46,7 %). Як показано на малюнку 1, вміст ДЕК у крові пацієнтів з кріоглобулінемією був достовірно вищим, ніж у решти хворих.

Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто є у крові хворих на гепатит С та пов'язані із кріоглобулінемією [10].



Мал. 1. Кількість циркулюючих ДЕК ($10^4/\text{л}$) у крові хворих на ХГС з кріоглобулінемією.

Примітки: * – показник достовірності порівняно з контролем, ** – з групою без кріоглобулінемії ($P < 0,05$).

Висновки

1. У крові хворих на ХГС реєструється підвищений вміст циркулюючих ДЕК, що вказує на наявність у них пошкодження ендотеліального моношару судинної стінки.

2. Концентрація ДЕК зростає у фазу реактивації ХГС та корелює з активністю АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.

3. Вміст циркулюючих ДЕК вищий у пацієнтів з кріоглобулінемією, що підтверджує ймовірну роль імунотоксичного ураження судинної стінки при HCV-інфекції.

Література

1. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая): клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Київ, 2005. – 292 с.
2. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С: Метод. реком. / Андрейчин М.А., Колесник Ю.М., Рябоконь О.В. – Київ, 2005. – 32 с.
3. Dignat-George F., Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept // Eur. J. Haematol. – 2000. – V. 65, N 4. – P. 215-220.
4. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови // Клин. лабор. диагн. – 2001. – № 1. – С. 50-52.
6. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 29-33.

7. Cormier G.E., Durso J.R., Tsamis F. et al. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus // PNAS. – 2004. – V. 101, N 39. – P. 14067-14072.

8. Rosser G.B., Gores J.G. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications // Gastroenterology. – 1995. – V. 108. – P. 252-275.

9. Naides J.S. Known infectious causes of vasculitis in man // Clev. Clin. J. Med. – 2002. – V. 69, Suppl. 2. – P. 15-19.

10. Cacoub P., Ghillani P., Revelen R. et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia // J. Hepatol. – 1999. – V. 31, N 4. – P. 598-603.

RESEARCH OF CIRCULATING DESQUAMATED ENDOTHELIAL CELLS IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.V. Kubatsky

SUMMARY. The increased level of circulating desquamated endothelial cells (CEC) in blood of 30 patients with chronic hepatitis C has been established, that indicates the presence of vessel endothelial layer damage. Reactivation of chronic hepatitis C promotes the increase of CEC concentration, which can be used for hepatitis activity evaluation. The content of CEC is increased in patients with cryoglobulinemia and it correlates with alaninaminotransferase activity.

Key words: chronic hepatitis C, circulating desquamated endothelial cells, cryoglobulinemia.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Савула М.М., Похилик С.М., Сливка Ю.І., 2007
УДК 616.24-002.5-085.361

М.М. Савула, С.М. Похилик, Ю.І. Сливка

ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРЕПАРАТ «ЕРБІСОЛ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Показано, що при торпідному перебігу репаративних процесів у хворих на туберкульоз легень призначення поряд з хіміотерапією препарату ербісол сприяє підвищенню ефективності лікування: краще розсмоктуються масивні інфільтрати, округлі, чітко оформлені фокуси у легенях. Призначення ербісолу дозволяє провести повноцінну антимікобактерійну терапію при супутніх захворюваннях печінки, цукровому діабеті.

Ключові слова: туберкульоз легень, лікування, ербісол.

Сучасні антимікобактерійні препарати діють бактериостатично (окремі – бактерицидно) на збудника туберкульозу, проте вони не здатні позитивно впливати на репаративні процеси в ураженому органі, які залежать від особливостей морфологічних змін при туберкульозі, стану імунного захисту організму. Тому оправдане використання поряд з хіміотерапією імуномодуючих засобів [1]. Серед них заслуговує на увагу вітчизняний препарат ербісол, який є комплексом небілкових низькомолекулярних органічних сполук, отриманих з тваринної ембріональної тканини. Він має імуномодулювальні, репаративні та гепатопротекторні властивості [2, 3]. Вплив на імунні процеси проявляється передусім через дію на макрофагальну ланку, відповідальну за репарацію пошкоджених клітин і відновлення функціональної активності органів і тканин, а також через N- та T-кілери, які відповідальні за знищення пошкоджених клітин, не здатних до регенерації. Важливою є здатність ербісолу до посилення процесів резорбції. З урахуванням його поліпотентної активності (оптимізація процесів регенерації, антиоксидантна і мембраностабілізуюча дія, гепатопротекторний ефект, поліпшення мікроциркуляції, потенціювання дії антибіотиків) стає очевидною доцільність застосування цього препарату в лікуванні хворих на туберкульоз легень, особливо з торпідним перебігом. У літературі є окремі публікації про доцільність застосування ербісолу в ліку-

ванні туберкульозу у дітей [4] і дорослих [5], для профілактики уражень печінки при поліхіміотерапії туберкульозу легень [6].

Метою дослідження було вивчення доцільності використання поряд з антимікобактерійними препаратами ербісолу у хворих на туберкульоз легень зі сповільненим зворотним розвитком легеневого процесу.

Матеріали і методи

Ербісол призначали на фоні антимікобактерійної терапії 41 хворому віком від 19 до 70 років (середній вік – $(37,6 \pm 2,2)$ року). Вперше діагностований туберкульоз легень був у 38 осіб (2 з них були ушпиталені після попереднього неефективного лікування), рецидиви – у 2 і хронічний туберкульоз – в 1. На час госпіталізації інфільтративну форму туберкульозу легень встановлено у 32 пацієнтів, дисеміновану – у 7, казеозну пневмонію – у 2. Бактеріовиділення було у 38 осіб, деструктивні зміни в легенях – у 37. На фоні інших специфічних змін у пацієнтів при госпіталізації виявлено сформовані округлі фокуси типу туберкульом, ще у 3 вони утворилися під час антимікобактерійного лікування до призначення ербісолу. Резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів встановлена у 10 хворих: до стрептоміцину – у 2, до рифампіцину – в 1, до піразинаміду – в 1, в інших 6 хворих – до 2-5 препаратів, у т.ч. у 2 – мультирезистентність.

Різні супутні захворювання або ускладнення туберкульозу діагностовані у 10 хворих (цукровий діабет – 2, хронічний гепатит – цироз печінки – 1, токсичний гепатит – 2, алкоголізм – 1, хронічне обструктивне захворювання легень – 1, легенево-серцева недостатність – 2, виснаження – 2).

Результати досліджень та їх обговорення

Підставою для призначення ербісолу у 30 хворих була сповільнена регресія легеневого процесу на фоні попереднього лікування (в т.ч. у 2 – ускладненого токсичним гепатитом), прогресування на фоні лікування – 3, наявність сформо-

ваних округлих утворів або їх формування на фоні хіміотерапії – 6, відсутність тенденції до загоєння каверн впродовж тривалого часу – 2. Враховуючи ці фактори, ербісол призначали в терміни від 2 міс. до 2 років від початку хіміотерапії (найчастіше після 3-6 міс.). Хворі отримували від 10 до 50 внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл ербісолу на фоні адекватного антимікобактерійного лікування.

Після проведеного комплексного лікування у всіх хворих настала абактерійність, підтверджена культуральним методом. Значне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігали у більшості осіб. Із 37 пацієнтів, у яких до призначення ербісолу визначали деструкції в легенях, у 29 хворих вони загоїлися після комплексної терапії із застосуванням ербісолу, у 8 каверни лише зменшилися за розмірами, стінки їх стали тонкими, процес стабілізувався. Аналізуючи причини недостатнього клініко-рентгенологічного ефекту у цих 8 осіб можна стверджувати, що у 3 пацієнтів після попереднього антимікобактерійного лікування на час призначення ербісолу сформувалися фіброзні стінки каверн, у трьох були великі (більше 4 см) або гігантські порожнини (більше 6 см), 2 хворих на початковому етапі (в одному випадку амбулаторно) лікувалися неповноцінно. Крім того, в одного пацієнта з полікавернозним процесом був супутній рак шлунка, в іншого – цукровий діабет. В одному випадку встановлено резистентність мікобактерій до стрептоміцину і рифампіцину. Двом хворим, в яких після консервативного лікування сформувалися тонкостінні кістоподібні залишкові порожнини, було виконане оперативне втручання.

У той же час слід відзначити, що одужання досягнуто у хворого з поширеним дисемінованим туберкульозом легень з деструкцією і супровідним цирозом печінки, ускладненим асцитом, а також у пацієнтки, в якій протягом 2 років не загоювалася каверна. Майже повністю розсмоктався масивний інфільтрат з множинними дрібними деструкціями, що поширювався на дві частки, при якому на фоні традиційного лікування починалася циротизація легень. Призначення ербісолу в 2 пацієнтів дозволило провести повноцінну антимікобактерійну терапію після перенесеного на фоні лікування токсичного гепатиту.

Особливої уваги заслуговують 6 хворих, в яких крім вогнищево-інфільтративних змін в легенях визначали округлі фокусні тіні типу туберкульом. 3 з них сформувалися під час попереднього антимікобактерійного лікування, інші 3 пацієнти були госпіталізовані вже зі сформованими, чітко окрес-

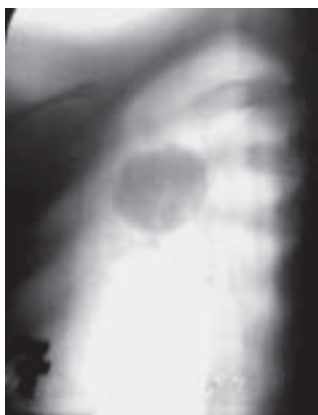
леними туберкульомами. Деструкції (в одного хворого поза межами туберкульоми) і бактеріовиділення були у всіх пацієнтів. У 3 з них встановлено резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів (до ізоніазиду – 1, рифампіцину, піразинаміду і етамбутолу – 1, до всіх препаратів першого ряду – 1). Ін'єкції ербісолу у цих хворих починали в терміни від 2 до 7 міс. від початку антимікобактерійної терапії. Дуже добрі результати комплексного лікування отримано у 3 осіб. У них спостерігали майже повне розсмоктування округлих утворів з мінімальними залишковими змінами, в тому числі у пацієнтки з хронічним мультирезистентним туберкульозом, у якій в результаті неодноразових загострень процесу сформувалися 2 округлі утвори (один з них – з деструкцією), які не піддавалися тривалій хіміотерапії із застосуванням препаратів I і II ряду, в поєднанні з вітамінами, гепатопротекторами, рослинними імунomodуляторами, лазерним опроміненням у проекції патологічного процесу. Ще у 2 хворих під впливом лікування округлі утвори зменшилися наполовину. В обох встановлено стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів: в одного – до піразинаміду, у другого – до рифампіцину, піразинаміду і етамбутолу. Один пацієнт до призначення ербісолу переніс токсичний гепатит. Лише в 1 пацієнта з 6, в якого встановлено первинний туберкульоз з хронічним перебігом (з ураженням легень, колінного суглоба і периферичних лімфатичних вузлів) і вже при ушпиталенні були чітко сформовані туберкульоми значної інтенсивності, розміри їх зменшилися незначно, хоча припинилося бактеріовиділення і перестала визначатися деструкція в одному з округлих фокусів.

Таким чином, враховуючи морфологічні особливості процесу і сповільнену позитивну динаміку на фоні традиційної антимікобактерійної терапії, клініко-рентгенологічні результати комплексного лікування із застосуванням ербісолу слід розглядати як добрі: у всіх пацієнтів значно розсмокталися інфільтративні тіні, каверни перестали визначатися у 29 із 37 хворих з деструкціями, а з 6 пацієнтів з округлими інкапсульованими фокусами в легенях у 5 відзначена значна позитивна динаміка. Наводимо одне з наших спостережень.

Хворий П., 37 років, поступив із діагнозом вперше діагностованого туберкульозу верхньої частки правої легень (інфільтративного), деструкція+, МБТ+, резистентні до стрептоміцину. Призначено лікування протитуберкульозними препаратами згідно зі стандартною схемою для цієї категорії пацієнтів. Крім того, от-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

римував вітаміни, розсмоктувальні засоби. Загальний стан хворого поліпшився, розміри інфільтрату дещо зменшилися, але він набув чітких контурів округлої форми, значної інтенсивності з просвітленням у центрі (мал. 1). Ще після 7 міс. терапії культуральним методом отримано ріст МБТ. Від хірургічного втручання відмовився. З огляду на це, хворому на фоні антимікобактерійної терапії проведено курс внутрішньом'язових ін'єкцій ербісолу по 2 мл протягом 20 днів. При черговому рентгенологічному обстеженні відзначено значне розсмоктування округлої тіні, на її місці залишилася невелика ділянка ущільненої легеневої тканини на фоні збагаченого легеневого малюнка (мал. 2). Триразові дослідження харкотиння культуральним методом дали негативний результат. Хворий випи-



Мал. 1. Томограма хворого П. (зріз 7 см) після 7 міс. хіміотерапії (до призначення ербісолу).



Мал. 2. Томограма хворого П. (зріз 7 см) на час закінчення комплексного лікування.

саний, допущений до роботи вчителем у школі.

Враховуючи дані про імуномодулювальні властивості ербісолу, у хворих за результатами загального аналізу крові вираховували абсолютну кількість лімфоцитів, яка є інтегральним показником стану імунного захисту організму та «індексу резистентності» (співвідношення між відсотком лімфоцитів і сегментоядерних гранулоцитів). Ці показники визначали до призначення ербісолу і після його відміни. Із 41 пацієнта, який лікувався із застосуванням ербісолу, підвищення абсолютного числа лімфоцитів спостерігали у 26 хворих, «індексу резистентності» – у 27 осіб. Це підтверджує позитивний вплив ербісолу на імунний стан організму.

Висновки

1. Призначення вітчизняного препарату «Ербі-

сол» на фоні стандартної антимікобактерійної терапії хворим з торпідним перебігом туберкульозу легень сприяло підвищенню ефективності лікування, зокрема значному розсмоктуванню масивних інфільтратів, округлих чітко контурованих фокусів, загоєнню порожнин розпаду малого і середнього розміру.

2. У хворих з великими і гігантськими кавернами зменшувалися їх розміри, стоншувалися стінки, стабілізувався процес.

3. Включення ербісолу в комплексну терапію хворих на туберкульоз особливо показане особам із супутніми захворюваннями печінки, цукровим діабетом, у разі значного зниження абсолютної кількості лімфоцитів у периферичній крові.

Література

1. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – Київ: Здоров'я, 2002. – 903 с.
2. Інструкція для медичного застосування препарату «Ербісол». – 1999. – 25 с.
3. Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол // Новый украинский препарат Эрбисол: Тез. докл. – Киев, 1994. – С. 4-9.
4. Цимбаліста О.Л., Козак З.Я., Голубчак О.Б. та ін. Використання ербісолу в комплексному лікуванні туберкульозу легень у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 45-49.
5. Савула М.М., Похиліак С.М. Ербісол у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень // Актуальні проблеми фтизіатрії і пульмонології: Матеріали наукового симпозиуму. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 44-45.
6. Клочков О.Е. Ефективність комбінації ербісолу та глутаргіну для профілактики уражень печінки при поліхіміотерапії туберкульозу легень // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 1. – С. 69-71.

DOMESTIC PRODUCED DRUG «ERBISOL» IN COMPLEX TREATMENT OF LUNG TUBERCULOSIS

M.M. Savula, S.M. Pohylyak, Yu.I. Slyvka

SUMMARY. It has been shown that in case of torpid reparative processes in patients with lung tuberculosis, administration of erbisol simultaneously with chemotherapy increases the efficacy of treatment. The result of this is significant resorption of massive infiltrates and clear round shapes in the lungs. Prescription of erbisol allows to count the valuable antibacterial therapy in case of concomitant liver diseases and diabetes mellitus.

Key words: lung tuberculosis, treatment, erbisol.

© П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Корнага Н.В., 2007
УДК 616.24-002.5+616.15-097]-085-036.8

І.Т. П'ятночка, С.І. Корнага, Н.В. Корнага

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ РІЗНІЙ ГРУПОВІЙ ТА РЕЗУС-ПРИНАЛЕЖНОСТІ КРОВІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проведено аналіз ефективності лікування 1 721 хворого на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від групової та резус-приналежності крові. Кращі результати лікування спостерігалися у хворих з В (III), найнижчі – у пацієнтів з А (II) групою крові. Загоєння каверн наставало значно частіше в осіб з Rh(-)-приналежністю.

Ключові слова: туберкульоз легень, групи крові, резус-фактор, лікування.

Сучасна епідемія туберкульозу в Україні невинно прогресує. На початок 2006 р. захворюваність на туберкульоз становила 84,1 на 100 тис. населення, а смертність – 23,4 на 100 тис. [1]. Ефективність лікування невтішна, що зумовлено різними чинниками, у тому числі генетичними. Згідно із сучасними уявленнями, в основі розвитку будь-якого патологічного процесу є взаємодія генотипу людини і факторів довкілля, у зв'язку з чим все ширше проводиться вивчення асоціацій між захворюваннями і різними генетичними маркерами, такими як антигени груп крові, антигени основної системи тканинної сумісності людини – HLA, сироватковий білок – гаптоглобулін [2, 3]. Генетичні механізми, які контролюються генами HLA, відіграють роль одного з факторів, що мають регулюючий вплив на перебіг туберкульозу [4].

Дані про частоту, перебіг та ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень різної групової та резусної приналежності є суперечливими, стосуються нечисленних і неоднотипних груп хворих. Тому це питання потребує більш достеменного вивчення.

Матеріали і методи

Проаналізовано 1 721 історію хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному протитуберкульозному диспансері у 2001-2004 рр. Вік пацієнтів становив від 3 до 78 років. Хво-

рих чоловічої статі було 1 241 (72,1 %), жіночої – 480 (27,9 %); мешканців міста – 694 (40,3 %), села – 1 027 (59,7 %).

За клінічними формами туберкульозу хворі розподілялися таким чином: первинні форми, зокрема туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів й первинний туберкульозний комплекс, відповідно 69 (4,0 %) і 14 (0,8 %); дисемінований – 353 (20,5 %); вогнищевий – 365 (21,2 %); інфільтративний – 707 (41,1 %); казеозна пневмонія – 10 (0,6 %); туберкульома – 26 (1,5 %); фіброзно-кавернозний – 29 (1,7 %) і туберкульозний плеврит – 148 (8,6 %). Порожнини розпаду констатовані у 696 (40,4 %), мікобактерії туберкульозу виділяли 746 (43,4 %) хворих.

З ускладнень дихальна недостатність спостерігалася у 284 (16,5 %), хронічне легеневе серце – у 109 (6,3 %), плеврит – у 105 (6,1 %), міокардіодистрофія – у 52 (3,0 %), легеневі геморагії – у 39 (2,3 %), гіпохромна анемія – у 37 (2,2 %), туберкульоз гортані – у 36 (2,1 %), спонтанний пневмоторакс – у 29 (1,7 %) тощо.

Супутня патологія: ішемічна хвороба серця була у 110 (6,4 %), цукровий діабет – у 68 (4,0 %), ХОЗЛ – у 76 (4,4 %), гіпертонічна хвороба – у 62 (3,6 %), виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки – у 49 (2,9 %), хронічний алкоголізм – у 44 (2,6 %), хронічний гепатит – у 42 (2,4 %), НЦД/ВСД – у 26 (1,5 %), рак легень – у 11 (0,6 %), ВІЛ/СНІД і наркоманія – по 9 (0,5 %) пацієнтів.

Розподіл вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень за групою приналежності крові наведено в таблиці 1.

Антимікобактерійну терапію проводили згідно із сучасними стандартними режимами.

Цифровий матеріал обробляли статистично з вирахуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Із загальної кількості хворих особи чоловічої статі становили 72,1 %, жіночої – 27,9 %. Серед чоловіків найбільше було хворих віком від 21 до 60 років – 74,0 %; жінок – від 21 до 40 років – 44,6 %. Це зумовлено особливостями жіночого організму, передусім дітородною функцією з відповідними її наслідками.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У жінок переважали легші форми туберкульозу, ніж у чоловіків. Зокрема, дисемінований туберкульоз встановлено у 12,3 % представників жіночої статі та у 23,6 % – чоловічої ($P<0,05$), інфільтративний – відповідно у 37,1 і 42,6 % ($P>0,05$), а вогнищевий – у 28,8 і 12,3 % ($P<0,001$). Це пояснюється менш дбайливим ставленням чоловіків до свого здоров'я, пізнім виявленням специфічного процесу, шкідливими звичками та частішою супутньою патологією. Ексудативний плеврит як самостійна форма туберкульозу переважав у хворих жінок, відповідно 12,1 і 7,3 % ($P>0,05$).

У хворих жінок деструктивний процес і бактеріовиділення спостерігали рідше, ніж у чоловіків, відповідно у 30,0 і 44,5 % та 31,0 і 48,1 % ($P<0,001$). Це простежувалося у хворих з різною групою приналежності крові.

Під впливом антимікобактерійної терапії зі 1 721 хворого на вперше діагностований туберкульоз легень значне покращання настало у 58,1 % осіб, покращання – у 23,9 %, без позитивної динаміки – у 15,0 %, померло 3,0 % пацієнтів. Порожнини розпаду загоїлися у 48,1 %, бактеріовиділення припинилося у 78,4 % хворих.

У хворих жіночої статі значне покращення спостерігалось значно частіше, ніж у чоловіків, відповідно у 68,8 і 51,0 % ($P<0,001$). Незадовільні результати лікування, зокрема у хворих чоловіків, зумовлені переважно несвоєчасним виявленням туберкульозу, поширеністю процесу, частими ускладненнями і супутньою патологією, а також недисциплінованістю.

Ефективність лікування хворих з різними групами крові наведено в таблиці 2.

Таблиця 1

Розподіл хворих за групою приналежності крові за системою АВ0

Стать	Група крові								Разом	
	0 (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
чол.	395	23,0	470	27,3	258	15,0	118	6,9	1 241	72,2
жін.	160	9,3	183	10,6	109	6,3	28	1,6	480	27,8
Разом	555	32.3	653	37.9	367	21.3	146	8.5	1 721	100.0

Таблиця 2

Результати лікування у хворих з різною групою приналежності крові за системою АВ0 (%)

Результат лікування	Група крові				Разом
	0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)	
Значне покращання	57,1	57,4	61,3	56,8	58,1
Покращання	25,6	23,3	24,0	20,6	23,9
Без позитивної динаміки	14,6	16,2	12,0	18,5	15,0
Померли	2,7	3,1	2,7	4,1	3,0
Загоєння порожнин розпаду	48,5	44,0	52,9	50,0	48,1
Припинення бактеріовиділення	78,1	75,7	83,9	77,4	78,4

З наведеної таблиці видно, що в цілому кращі результати лікування були у хворих B(III) групи крові й, передусім, за рахунок осіб жіночої статі ($P<0,05$), найнижчі – у пацієнтів A(II) групи ($P>0,05$).

Із загальної кількості вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень з Rh (+) було 1 434 (83,3 %), з Rh (-) – 287 (16,7 %) осіб. Порожнини розпаду у хворих з Rh (-) крові спостерігалися у 34,4 %, у пацієнтів з Rh (+) – у 41,6 % ($P<0,02$); мікобактерії туберкульозу відповідно у 38,3 і 44,4 % ($P<0,05$).

Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від

резус-приналежності представлено в таблиці 3. Загалом кращі результати лікування спостерігали у хворих з Rh (-) порівняно з пацієнтами з Rh (+) приналежності крові. В осіб з Rh (-) порожнини розпаду загоїлися у 57,6 %, у той час як у хворих з Rh (+) крові – у 46,6 % ($P<0,05$), зокрема чоловіків – відповідно у 58,5 і 46,6 % ($P<0,05$), а жінок – у 52,7 і 46,5 % ($P>0,05$). До речі, така резус-залежність достовірно підтвердилася лише у хворих з 0 (I) групою крові, тобто в осіб з Rh (-) порівняно з Rh (+) крові загоєння порожнини розпаду спостерігалось відповідно у 66,0 і 44,1 % ($P<0,01$).

Таблиця 3

Ефективність лікування хворих залежно від резус-приналежності (%)

Результат лікування	Резус-фактор	
	Rh (+)	Rh (-)
Значне покращання	57,7	60,3
Покращання	24,0	23,7
Без позитивної динаміки	15,3	13,2
Померло	3,0	2,8
Загоєння порожнин розпаду	46,6	57,6
Припинення бактеріовиділення	78,3	79,1

Висновки

1. У хворих жіночої статі деструктивний процес і бактеріовиділення спостерігалися рідше, ніж у чоловіків. Це констатовано у хворих усіх чотирьох груп крові. Проте бактеріовиділення і порожнини розпаду значно частіше були у пацієнтів з Rh (+), порівняно з особами з Rh (-) приналежністю крові.

2. Кращі результати антимікобактерійної терапії відзначено у хворих з В (III) групою крові, найгірші – у пацієнтів з А (II) групою крові. Загоєння порожнин розпаду достовірно частіше наставало у хворих з Rh (-) порівняно з Rh (+)-приналежністю крові.

3. При плануванні та проведенні комплексного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень разом з факторами довкілля слід враховувати групову і резус-приналежність крові хворого.

Література

1. Мельник В.П., Світлична Т.Г. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз в поєднанні з ВІЛ-інфікуванням та СНІДом // Укр. пульмонолог. журнал. – 2006. – № 2. – С. 34-36.

2. Мажак К.Д., Павленко О.В., Бабак Я.П. та ін. Роль генетичних факторів у виявленні схильності до розвитку туберкульозної інфекції у контактних осіб // Укр. медичні вісті. – 2001. – Т. 4, № 1. – С. 68.

3. Дочкина Н.Л., Барбараш Н.А. Взаимосвязь групповой принадлежности крови и факторов риска сердечно-сосудистой патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 (5). – С. 89-93.

4. Туберкулёз органов дыхания: Руководство для врачей /А.Г. Хоменко, М.М. Авербах, А.В. Александрова и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 576 с.

EFFICIENCY OF TREATMENT OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS AT DIFFERENT BLOOD GROUP AND RH-FACTOR

I.T. Pyatnochka, S.I. Kornaha, N.V. Kornaha

SUMMARY. The analysis of efficiency of medical treatment of 1 721 first diagnosed lung tuberculosis patients depending on blood group and Rh-factor. The best results of medical treatment were observed at patients with B (III) blood group, the lowest ones – at patients with A (II) blood type. Cicatrization of cavities came considerably more frequent at patients with the Rh (-) factor.

Key words: lung tuberculosis, blood groups, Rh-factor, treatment.

О.В. Прокопів, С.А. Лищенко, В.І. Ковалишин

ВПЛИВ ДИФТЕРІЙНОГО ТОКСИНУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ВЕГЕТАТИВНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДИФТЕРІЙНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

В умовах експерименту встановлено, що через 24 год після введення морським свинкам 1/4 дози DLmip дифтерійного токсину в безмієлінових нервових волокнах серцевого м'яза та стегновому нерві суттєво змінюється ультраструктура клітинних елементів. Зазначені зміни утримувалися навіть в кінці 4-го місяця, що свідчить про повільний регрес порушень, спричинених дифтерійним токсином.

Ключові слова: експеримент, дифтерійний токсин, вегетативна і периферична нервова система, ультраструктура.

Відносне епідемічне благополуччя з дифтерії в Україні та інших країнах колишнього Радянського Союзу, що передувало епідемії 90-х років минулого століття, послаблювало пильність щодо цієї тяжкої інфекційної хвороби. Це позначалося і на тематиці наукових досліджень. Вивченню різних аспектів багатогранної проблеми дифтерії відводилося надто мало уваги. І лише значна інтенсифікація епідемічного процесу з дифтерії стала потужним індукуючим чинником проведення відповідних різнопланових наукових досліджень, що продовжуються досі.

Попри значні досягнення щодо вивчення епідеміологічних особливостей та різних варіантів клінічного перебігу сучасної дифтерії, удосконалення методів діагностики, численні патогенетичні аспекти багатогранної проблеми дифтерії залишаються нез'ясованими. Поглибленого вивчення вимагає, зокрема, з'ясування інтимних механізмів ураження дифтерійним токсином життєво важливих органів і систем як підґрунтя для розробки оптимальних методів корекції пошкоджувальної дії дифтерійного токсину – визначальної передумови підвищення ефективності лікування дифтерії.

Узагальнення клінічного досвіду, набутого впродовж епідемії дифтерії та наступного періоду спорадичної захворюваності, дає змогу стверджувати таке. Перебіг та наслідки дифтерії в осіб всіх

вікових груп визначаються ступенем гемодинамічних розладів [1-4], зумовлених передусім розвитком дифтерійного міокардиту (ДМ) [5-8]. Власне ДМ є найчастішою безпосередньою причиною смерті при дифтерії як у дорослих, так і у дітей [9, 10]. При автопсії виявляють значні структурні зміни всіх клітинних елементів серцевого м'яза [11].

Дані клінічних спостережень та ЕКГ-моніторингу свідчать про неоднозначний ступінь ураження при ДМ різних клітинних елементів серцевого м'яза. Характерні для ДМ розлади провідності та вегетативної регуляції серцевої діяльності [12-14] віддзеркалюють значну чутливість до дифтерійного токсину (ДТ) клітинних елементів системи автоматизму, а також екстра- та інтракардіальних безмієлінових нервових волокон. Залишаються водночас практично не вивченими ступінь ураження морфологічно неоднорідних клітинних елементів серцевого м'яза до ДТ та генез розвитку наступних змін. Це обмежує можливості розробки оптимальних методів корекційного лікування та визначає необхідність проведення відповідних експериментальних досліджень.

На увагу заслуговує також з'ясування механізмів розвитку типових неврологічних ускладнень дифтерії, морфологічним субстратом яких є ураження рухових і чутливих гілок периферичної нервової системи (ПНС). Йдеться про ранні моно- чи полінейропатії та пізні полінейропатії (ПНП). Різні терміни появи при дифтерії перших симптомів ураження ПНС, вибірковість ділянок ураження при ранніх ПНП, істотно більша частота розвитку пізніх ПНП у дорослих [15, 16] порівняно з дітьми [17, 18], неоднозначна поширеність та глибина патологічного процесу віддзеркалюють, очевидно, мультикомпонентно детермінований генез ураження ПНС.

З'ясувати на ультраструктурному рівні безпосередні наслідки пошкоджувальної дії ДТ на ве-

гетативну нервову систему (ВНС) та ПНС можна в умовах моделювання експериментальної дифтерійної інтоксикації, що й визначило мету нашої роботи.

Мета роботи – вивчити ультраструктуру вегетативної та периферичної нервової системи в умовах експериментальної дифтерійної інтоксикації.

Матеріали і методи

Експериментальну дифтерійну інтоксикацію викликали шляхом підшкірного введення 1/4 DL_{min} дифтерійного токсину (виробник підприємство «Біолік», м. Харків) 20 морським свинкам, середня маса яких становила $(642,40 \pm 18,02)$ г. Контроль – 2 інтактні морські свинки.

На послідовних етапах експериментальних досліджень – через 24 год, 7 днів та 4 міс. після введення морським свинкам ДТ, на тлі знеболення здійснювали декапітацію тварин та проводили забір матеріалів для проведення ультраструктурних досліджень. Морфологічним субстратом для вивчення стану ВНС були безмієлінові нервові волокна стінки міокарда лівого шлуночка, ПНС – стеговий нерв на рівні верхньої третини.

Тканини міокарда та стегового нерва зразу ж після забору поміщали в 2 % розчин чотириокису осмію на 0,1 М-фосфатному буфері (рН 7,36). Фіксацію матеріалу здійснювали протягом 2 год при температурі танення льоду. Зафіксовані кусочки міокарда та стегового нерва спочатку промивали в охолодженій дистильованій воді, потім зневоднювали у дедалі більш концентрованих розчинах етилового спирту та ацетону. Зневоднений матеріал заливали в суміш смол епону і аралдиту [19]. Ультратонкі зрізи міокарда та стегового нерва, отримані на ультрамікромомі УМТП-3М, послідовно проконтрастовані в розчинах уранілацетату [20] та цитрату свинцю [21], вивчали та фотографували з допомогою електронного мікроскопу УЕМВ-100К (Україна).

Для одержання контрольної електронномікроскопічної картини стінки лівого шлуночка міокарда та стегового нерва відповідні дослідження за зазначеною методикою проведені у двох здорових морських свинок масою 650 і 780 г. Вибір зазначеної ділянки міокарда як для одержання контрольних показників, так і проведення експериментальних досліджень зумовлений найбільшою уразливістю власне цієї ділянки міокарда за умов інтоксикації.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у здорових морських свинок основна маса тканини міокарда стінки лівого шлуночка представлена кардіоміоцитами середньої електронної щільності та сполучною тканиною. Наявні у сполучній тканині гемокапіляри запов-

нені дрібнозернистою плазмою та поодинокими еритроцитами. Часто гемокапіляри супроводжують пучки безмієлінових нервових волокон. Розгалуження їх своїми термінальними частинами контактують із поверхнею кардіоміоцитів. У дрібнозернистій основній речовині сполучної тканини інколи виявляються фіброласти.

Периферичні ділянки стегового нерва здорової морської свинки на ультраструктурному рівні представлені головним чином периневрієм, що складається із плоских видовженої форми та середньої електронної щільності клітин. Клітини тісно прилягають одна до одної і утворюють при цьому посмугованість, що складається із шести і більше шарів. Вузькі міжклітинні простори між клітинами периневрію вміщують значні скупчення колагенових та еластичних волокон.

У міру віддалення від периневрію до середини нерва міжклітинні простори вміщують поодинокі видовженої форми фіброласти, що належать до ендоневрію. Ендоневрій включає також фіброласти, що знаходяться на близькій відстані від пучків мієлінових і безмієлінових нервових волокон, гемокапіляри. Ближче до периневрію переважають пучки мієлінових нервових волокон, до центру нерва – безмієлінових. Мієлінові нервові волокна складаються із аксона, що оточений мієліновою оболонкою, від якої в бік ендоневрію знаходиться нейролемоцит.

Нейролемоцити вміщують середньої електронної щільності цитоплазму та значних розмірів ядро. Плазматична мембрана нейролемоцитів, як і осьового циліндра аксонів, є чіткою. Поверх плазматичної мембрани нейролемоцитів тонким суцільним шаром простягається базальна мембрана. Доцільно відмітити, що центральний осьовий циліндр аксонів мієлінових нервових волокон вміщує поодинокі впорядковані нейрофіламенти, мікротубули, а також мітохондрії із чітко контурованими кристами, окремі лізосоми.

Пучки безмієлінових нервових волокон мають середню електронну щільність та обмежені чітко контурованою плазматичною мембраною. Центральний осьовий циліндр безмієлінових нервових волокон вміщує значну кількість дрібних мітохондрій, окремі мікроміхурці та нейротубули, нейрофіламенти.

При електронній мікроскопії препаратів стінки лівого шлуночка серцевого м'яза морської свинки, одержаних через 24 год після введення ДТ, безмієлінові нервові волокна, що знаходяться між дезорганізованими гемокапілярами та кардіомі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

оцитами, представлені центральними осьовими циліндрами із майже гомогенною нейроплазмою, розпушеними плазматичними мембранами. Базальна мембрана, як і цитоплазма нейролемоцитів, дезорганізовані (мал. 1а). Дезорганізація безмієлінових нервових волокон, що йдуть в складі пучків та поблизу гемокапілярів, вказує на ранню та значну пошкоджувальну дію ДТ.

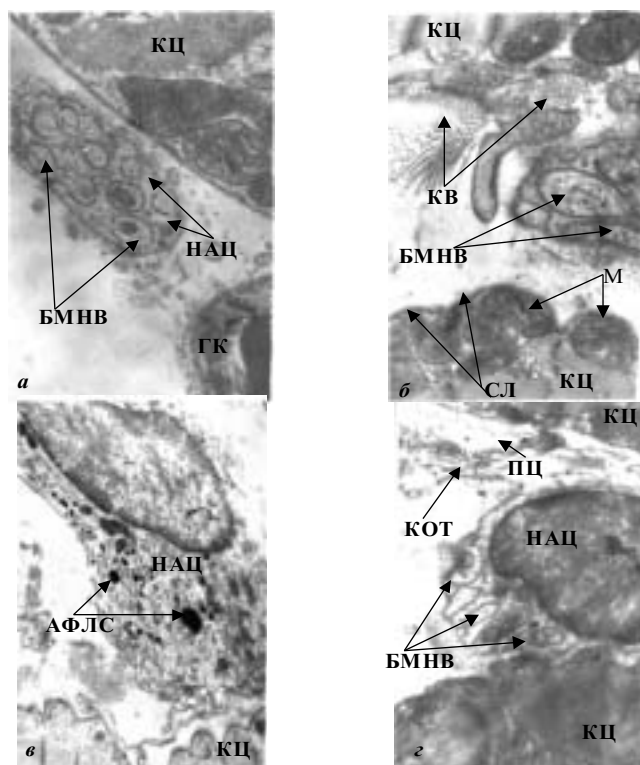
Безмієлінові нервові волокна, що знаходяться на близькій відстані від кардіоміоцитів, мають більшу кількість мікротрубочок, нейротубул, нейрофіламентів, мітохондрій та автофаголізосом (мал. 1б). Формування таких ультраструктур, пов'язаних із системою безмієлінових нервових волокон, може свідчити про компенсаторні варіанти іннервації кардіоміоцитів вже на найбільш ранніх етапах ураження ДТ.

Плазматична мембрана термінальних закінчень безмієлінових нервових волокон є первною, місцями розпушена. Цитоплазма таких аксонів безмієлінових нервових волокон дезорганізована, вміщує дрібні вакуолі, автофаголізосомі і мітохондрії, що перебувають на стадіях розпаду.

Ураження безмієлінових нервових волокон на 7-у добу дифтерійної інтоксикації проявляються дезорганізацією цитоплазми аксонів і нейролемоцитів, наповненням її великою кількістю автофаголізосом та вакуоль (мал. 1в). Ці зміни безмієлінових нервових волокон і нейролемоцитів можуть бути інтерпретовані як провідники порушень провідності. Цитоплазматичні органи кардіоміоцитів на 7-у добу дифтерійної інтоксикації мають переважно знижену електронну щільність і є гіпертрофованими, мітохондрії вакуолізовані. Ці зміни ультраструктури кардіоміоцитів свідчать про недостатнє забезпечення їх енерговмісними речовинами.

Наприкінці 4-го міс. експериментальної дифтерійної інтоксикації пучки безмієлінових нервових волокон, що супроводжують гемокапіляри, незважаючи на їх дезорганізованість, зберігають цілісність, окремі осьові циліндри вміщують скупчення дрібних мікротрубочок. Ці безмієлінові нервові волокна контактують із поверхнею електроннощільних кардіоміоцитів у ділянках найближчого контакту останніх із нейролемоцитами (мал. 1г). Часткова дезорганізованість безмієлінових нервових волокон серцевого м'яза відображає функціональне та структурне перевантаження нервової тканини, що утримується навіть на віддалених етапах експериментальної дифтерійної інтоксикації. Термінальні закінчення безмієлінових нервових волокон представлені оголеними аксонами малого діаметра, плазматична

мембрана яких здебільшого є розпушеною, а в окремих місцях навіть переривається. Поверхневі шари кардіоміоцитів, що контактують із ушкодженими безмієліновими нервовими волокнами, згладжені, в їх цитоплазмі збільшена кількість автофаго-



Мал. 1. Ультраструктура міокарда стінки лівого шлуночка морської свинки в умовах експериментальної дифтерійної інтоксикації: а – дезорганізовані безмієлінові нервові волокна, що супроводжують гемокапіляром (24 год інтоксикації). Зб. $\times 15\,000$; б – безмієлінові нервові волокна, цитоплазма яких має підвищену кількість мікротрубочок (24 год інтоксикації). Зб. $\times 10\,000$; в – нейролемоцит, цитоплазма якого перебуває в стані лізису (7-а доба інтоксикації). Зб. $\times 4\,500$; г – ушкоджені безмієлінові нервові волокна, близько розташовані до поверхні електронно щільного кардіоміоцита (4 міс. інтоксикації). Зб. $\times 9\,000$.

Умовні позначення: КЦ – кардіоміоцит, СЛ – сарколема, ПЦ – преципітат, КОТ – коагулят, ГК – гемокапіляр, БМНВ – безмієлінові нервові волокна, НЛЦ – нейролемоцит, М – мітохондрія, КВ – колагенові волокна, АФЛС – автофаголізосома.

лізосом та гіпертрофованих органел. Це свідчить про стійкість пошкоджувальної дії ДТ стосовно безмієлінових нервових волокон серцевого м'яза. Неминучі при цьому розлади іннервації кардіоміоцитів, ушкоджених ДТ.

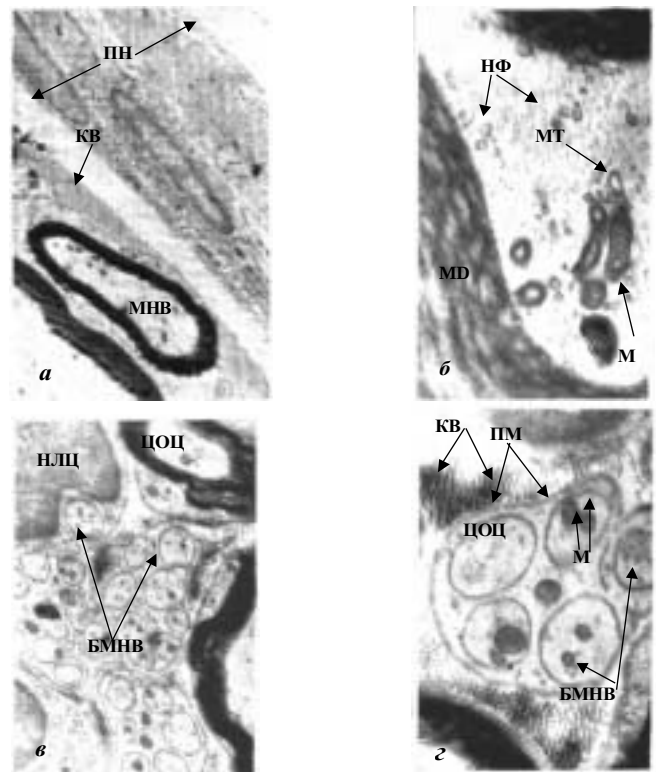
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стосовно змін ультраструктури стегового нерва через 24 год після введення ДТ констатовано наступне. Електронна щільність цитоплазми і ядер клітин периневрію є зниженою. Цитоплазма цих клітин дезорганізована, містить дегранульований ендоплазматичний ретикулум, гіпертрофовані комплекс Гольджі, поодинокі дрібні мітохондрії із розпушеними кристами. Плазматична мембрана в окремих ділянках розпушена або відсутня. Базальні мембрани, що супроводжують плазматичну мембрану цих клітин, дезорганізовані (мал. 2а). Ендоневрій, що простягається від периневрію вглиб нерва, вміщує основну речовину сполучної тканини підвищеної електронної щільності, гомогенної консистенції та щільно впаковані пучки колагенових волокон. Ознаки набряку субпериневрального простору можуть свідчити про порушення обмінних та транспортних процесів у клітинах периневрію, зумовлених токсичною дією ДТ.

Плазматична мембрана нейролемоцитів дезорганізована. В ділянках міжвузлових перетяжок мієлінових нервових волокон цитоплазма нейролемоцита стоншена, плазматична мембрана часто нечітка. При великих збільшеннях електронного мікроскопа спостерігаємо, що дезорганізовані осьові циліндри мієлінових нервових волокон вміщують значну кількість хаотично орієнтованих нейрофіламентів, дезорганізовані електроннощільні мітохондрії, поодинокі нейротубули та електроннощільні мікроміхурці, що поєднані із дезорганізованою плазматичною мембраною та завитками мезаксону нейролемоцитів (мал. 2б). Безмієлінові нервові волокна мають знижену електронну щільність цитоплазми (мал. 2в). Осьові циліндри безмієлінових нервових волокон обмежені дезорганізованою плазматичною мембраною. В цитоплазмі осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон часто виявляються значних розмірів електроннощільні дезорганізовані мітохондрії, значна кількість мікроміхурців, що заповнені гомогенними масами підвищеної електронної щільності (мал. 2г). Ці морфологічні зміни можуть бути ознаками порушень метаболічних процесів.

На 7-у добу після введення дифтерійного токсину клітини периневрію мають низьку електронну щільність і між собою часто утворюють розширені простори. Такі міжклітинні простори заповнені основною речовиною сполучної тканини, яка перебуває в стані набряку. Ендоневрій, що простягається від периневрію в глибину нерва, заповнений значними кількостями пучків волокон

колагену. Мієлінові нервові волокна є дезорганізованими, а їх нейролемоцити мають стоншену цитоплазму. Безмієлінові нервові волокна, що знаходяться в безпосередній близькості до периферичних ділянок нерва, мають лізовану цитоплазму центральних осьових циліндрів. Їх плазматична мембрана розпушена і зливається із розпушеною плазматичною мембраною нейролемоцита (мал. 3а). Зміни ультраструктури стегового нерва, що зводяться до появи преци-



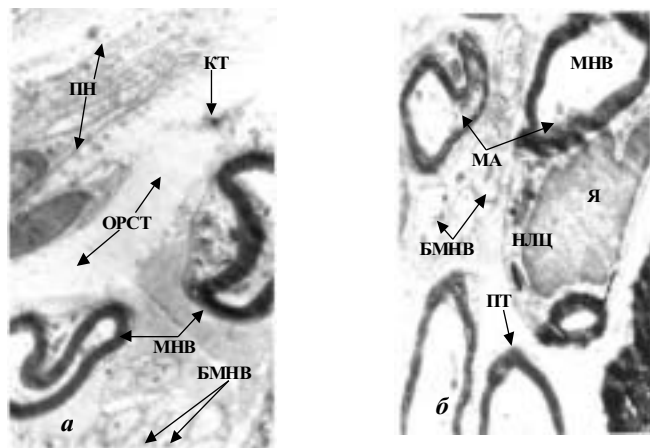
Мал. 2. Ультраструктура стегового нерва морської свинки через 24 год після введення дифтерійного токсину: а – дезорганізований периневрій та насиченість міжклітинних просторів і ендоневрію пучками колагенових волокон. 3б. $\times 2\,000$; б – фрагмент дезорганізованого центрального осьового циліндру мієлінового нервового волокна. 3б. $\times 30\,000$; в – безмієлінові нервові волокна зниженої електронної щільності. 3б. $\times 7\,000$; г – електроннощільні мітохондрії та мікроміхурці в цитоплазмі центральних осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон. 3б. $\times 23\,000$.

Умовні позначення: ЦОЦ – центральний осьовий циліндр, М – мітохондрія, НФ – нейрофіламент, МТ – мікротубула, ПМ – плазматична мембрана, МО – мієлінова оболонка, БМНВ – безмієлінове нервово волокно, МНВ – мієлінове нервово волокно, НЛЦ – нейролемоцит, ПН – периневрій, КВ – колагенове волокно.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пітатів і коагулятів, можуть свідчити про порушення структурно-функціонального гомеостазу.

Ядра ряду нейролемоцитів мієлінових нервових волокон утворюють пальцеподібні вирости, формуючи при цьому передапоптичні тіла. Мієлінові оболонки, що знаходяться на близькій відстані від пальцеподібних виростів ядра, порівняно з віддаленими, більш дезорганізовані та пошкоджені. Характерними для мієлінових нервових волокон ультраструктурними змінами є розпушеність плазматичної мембрани аксона, що зливається із дезорганізованими мезаксонами мієлінової оболонки (мал. 3б).



Мал. 3. Ультраструктура стегового нерва морської свинки на 7-у добу дифтерійної інтоксикації: а – розшарованість периневрію, набряк та заповнення масами пучків колагенових волокон ендоневрію. Зб. $\times 3500$; б – дезорганізовані мієлінові та безмієлінові нервові волокна. Зб. $\times 5000$.

Умовні позначення: МА – мезаксон, ПТ – преципітат, КТ – коагулят, Я – ядро, ЕН – ендоневрій, ОРСТ – основна речовина сполучної тканини. Інші позначення такі ж, як на мал. 2.

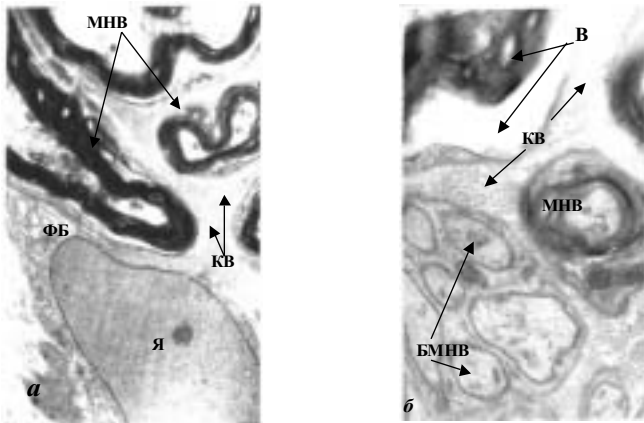
Констатований на 7-му добу дифтерійної інтоксикації лізис цитоплазми нейролемоцитів та центральних осьових циліндрів як мієлінових, так і безмієлінових нервових волокон вказує на глибокі порушення метаболізму, що супроводжуються інтенсивною продукцією колагеноподібних білків і втратою специфічних властивостей електропровідності; ядра нейролемоцитів набувають водночас властивостей, характерних для апоптозу.

Через 4 міс. після введення дифтерійного токсину клітини периневрію стегового нерва морської свинки є розшарованими між собою і знаходяться на близькій відстані від пучків мієлінових

нервових волокон. Ендоневрій при цьому насичений електроннощільною основною речовиною сполучної тканини та колагеновими волокнами. Ендоневрій містить значних розмірів фібробласти. Поверхневі шари цих фібробластів разом із колагеновими волокнами, що відходять від них, тісно прилягають до цитоплазми нейролемоцитів. У ділянках, що містять фібробласти, цитоплазма нейролемоцитів є пошкодженою, тобто представлена вакуолями, преципітатами і коагулятами. Мієлінові нервові волокна, що супроводжуються такими нейролемоцитами, мають часто розшаровану мієлінову оболонку із розпушеними мезаксонами. Останні утворюють конгломерати скупчень різної електронної щільності. Центральні осьові циліндри мієлінових нервових волокон вміщують цитоплазму, яка насичена вакуолями, преципітатами і коагулятами, ушкодженими мітохondріями (мал. 4а). Центральні осьові циліндри безмієлінових нервових волокон (мал. 4б) пронизані густою сіткою нейрофіламентів, поодинокими нейротубулами. Плазматична мембрана центральних осьових циліндрів є розпушеною і часто зливається із розпушеною плазматичною мембраною нейролемоцита, що його огортає. Виявлені окремі осьові циліндри безмієлінових нервових волокон, що насичені великою кількістю мікротрунців і контурованою плазматичною мембраною. Збереженими є переважно плазматичні мембрани центральних осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон, що розташовані поблизу мітохondрій. Зменшена кількість мієлінових і безмієлінових нервових волокон у складі стегового нерва свідчить про зміни дегенеративного характеру, що виявляються навіть через 4 місяці після введення морським свинкам $1/4$ DLmin ДТ.

Беручи до уваги результати експериментальних досліджень, вважаємо водночас доречним звернути увагу на наступне. При аналізі численних публікацій, в яких висвітлені клінічні прояви сучасної дифтерії, в плані безпосередніх наслідків нейротропної пошкоджувальної дії ДТ чільне місце відводиться ураженням ПНС – раннім і пізнім ПНП. Щодо клінічного значення уражень ВНС при дифтерії на увагу заслуговують фундаментальні праці Н.К. Розенберга і С.В. Висковського [22], проведені впродовж 20-30-х років минулого століття. Вражає патогенетична аргументація констатованих ними при дифтерії розладів діяльності внутрішніх органів, що розвиваються внаслідок безпосереднього ураження ДТ ВНС. Суттєва роль відводилася вод-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 4. Ультраструктура стегового нерва морської свинки через 4 міс. після введення дифтерійного токсину: а – фібробласт, що має велике ядерно-цитоплазматичне співвідношення, в оточенні колагенових волокон та ушкоджених мієлінових нервових волокон. Зб. $\times 3\,000$; б – центральні осьові циліндри безмієлінових нервових волокон, заповнені нейрофіламентами. До пучка безмієлінових нервових волокон прилягають колагенові волокна та мієлінові нервові волокна на етапах вакуолізації та розпаду. Зб. $\times 15\,000$.

Умовні позначення: В – вакуоля. Інші позначення такі ж, як на мал. 2, 3.

ночас авторами проявам ураження ПНС при дифтерії.

У наступні роки та дотепер, на нашу думку, клініко-патогенетичному значенню ураження при дифтерії нервової системи, особливо її вегетативного відділу, відводиться недостатньо уваги. Це обмежує можливості розроблення оптимальних варіантів патогенетичного лікування дифтерії з використанням широкого арсеналу сучасних високоефективних медикаментозних засобів цілеспрямованої дії. Відтак вважаємо певною мірою вагомими результати проведених нами експериментальних досліджень щодо вивчення впливу ДТ на ультраструктуру вегетативної та периферичної нервової систем.

Висновок

Результати проведених експериментальних досліджень підтверджують нейротропність ДТ стосовно вегетативного та периферичного відділів нервової системи. Виявлення у піддослідних тварин уже через 24 год після введення ДТ істотних змін ультраструктури клітинних елементів безмієлінових нервових волокон серцевого м'яза

свідчить про значну чутливість вегетативного відділу нервової системи до пошкоджувальної дії ДТ. У ці терміни в стеговому нерві після введення еквівалентних доз ДТ виявлені лише порушення обмінних та транспортних процесів у клітинах периневрію. Йдеться, очевидно, про більшу чутливість ВНС до пошкоджувальної дії ДТ порівняно з ПНС. Результати експериментальних досліджень, проведених на 7-у добу після введення піддослідним тваринам ДТ, співзвучні з результатами попередніх досліджень і підтверджують більшу глибину морфологічних змін клітин ВНС. У ці терміни попри доцентрову спрямованість ультраструктурних пошкоджень, виявлених у стеговому нерві, апоптичний характер констатованих змін можна вважати прогностно сприятливою ознакою. Результати віддаленого етапу експериментальних досліджень, проведених через 4 міс., свідчать про повільний регрес морфологічних змін безмієлінових нервових волокон серцевого м'яза, стійкість проявів дегенеративних процесів у мієлінових і безмієлінових нервових волокнах стегового нерва.

Література

1. Дорошенко В.А., Бодакіна І.Г., Виговська О.В., Головач О.В. Диференціальна діагностика локалізованої дифтерії мигдаликів та ангіни у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 4. – С. 48-50.
2. Дуда О.К. Клініко-функціональні зміни з боку серця у хворих на дифтерію з різними варіантами перебігу захворювання // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 17-21.
3. Москалюк В.Д., Марусин Г.П., Балабаш В.М. та ін. До питання розвитку міокардиту при дифтерії // Хіміотерапія та імунотерапія інфекційних хвороб: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (30 травня – 1 червня 2005 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 289-291.
4. Bethel D.B., Nguyen Minh Dung, Ha Thi Loan et al. Prognostic value of elektrocardiographic monitoring of patient with severe diphtheria // Clin. Infect. Dis. – 1995. – V. 20, N 5. – P. 1259-1265.
5. Малий В.П., Полукчи А.К., Волобуєва О.В., Рыспаева Д.Э. Клинико-биохимические, иммунологические и электрофизиологические изменения у больных дифтерийным миокардитом // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 12-24.
6. Ткаченко Л.О. Дифтерійний міокардит: особливості функціонального стану міокарда, клінічний перебіг та віддалені наслідки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 23 с.
7. Ющук Н.Д., Филиппов П.Г. Поражение миокарда у больных дифтерией // Терапевт. архив. – 1997. – № 11. – С. 10-14.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Reiderman M.I. Cardiac complications in adult diphtheria: analysis of 212 cases // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 1996. – V. 85, N 51-52. – P. 1647-1651.

9. Зінчук О.М., Тітов М.Б., Вергун О.Я. Клініко-патоморфологічна характеристика летальних випадків дифтерії: деякі аспекти лікування // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 3. – С. 20-22.

10. Савчук А.І., Михайлова А.М. Клініко-морфологічна характеристика сучасної дифтерії у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 45-47.

11. Цинзерлинг А.В. Дифтерия // Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб, 1993. – С. 178-181.

12. Гуревич М.Г., Янковская М.О. Дифтерийный миокардит (вопросы патогенеза, клиники, лечения) // Росс. мед. журн. – 1996. – № 1. – С. 18-21.

13. Макарова В.И., Щепина И.В., Титова Л.В., Меньшикова Л.И. Изменения вегетативной регуляции сердечной деятельности при дифтерийном поражении миокарда у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 2. – С. 35-38.

14. Нікіфорова Т.О., Грижак І.Г., Кобрин Т.З., Гуровська Н.П. Електрокардіографічна характеристика дифтерійних міокардитів // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15 травня 2003 р., Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 156-158.

15. Венгеров Ю.Я., Мигманов Т.Э., Еремина О.Ф., Рослый И.М. Поражение нервной системы при дифтерии у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 37-42.

16. Голубовская О.А., Чепилко К.И. Особенности клинического течения ранних и поздних дифтерийных полинейропатий // Сучасні інфекції. – 2001. – № 2. – С. 39-42.

17. Скрипченко Н.В. Современные позиции клинической диагностики и лечения инфекционных полинейропатий у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у де-

тей: Матер. II конгресса педиатров России (8-10 декабря 2003 г., Москва). – СПб, 2003. – С. 177-178.

18. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Железникова Г.Ф., Мельникова А.В. Особенности течения дифтерийных полинейропатий у детей с разными типами иммунного реагирования // Педиатрия. – 1997. – № 2. – С. 30-33.

19. Glauert A. Practical methods in electron microscopy. – North-Holland (American Elsevier), 1975. – 207 p.

20. Stempac J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell Biol. – 1964. – V. 22. – P. 697-701.

21. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // Ibid. – 1963. – N 17. – P. 208-212.

22. Розенберг Н.К., Висковский С.В. Дифтерия // Инфекционные болезни с основами эпидемиологии. – Москва-Ленинград: ОГИЗ, 1934. – С. 269-324.

INFLUENCE OF DIPHTHERIA TOXIN ON METASTRUCTURE OF VEGETATIVE AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIPHTHERITIC INTOXICATION

O.V. Prokopiv, S.A. Lyshenyuk, V.I. Kovalyshyn

SUMMARY. *It is set in the conditions of experiment, that through 24 hour after introduction the guinea-pigs of 1/4 doses of DLmin of diphtherial toxin in non-myelinated nerve fibrils of cardiac muscle and in femoral nerve substantial changes of cellular elements metastructure were registered. These changes were contained even at the end of 4th month, which testifies to slow regress of violations, caused a diphtheria toxin.*

Key words: *experiment, diphtheria toxin, vegetative and peripheral nervous system, ultrastructure.*

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

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський державний медичний університет

Висвітлено роль цитокінів при деяких вірусних, бактерійних і паразитарних захворюваннях. Дослідження рівнів цих медіаторів у комплексі з імунологічними показниками сьогодні є необхідним і допомагає сучасному практикуючому лікарю уточнити патогенез алергічних, інфекційних, автоімунних захворювань, контролювати ефективність призначеної терапії, прогнозувати перебіг недуги.

Ключові слова: цитокіни, патогенез, імунітет, інфекційні захворювання.

Останнім часом увагу дослідників привертають медіатори імунних реакцій – цитокіни. Цитокіни утворюються практично всіма клітинами організму для міжклітинної взаємодії та регуляції біохімічних процесів у самій клітині. Важливе значення в патогенезі інфекційних і неінфекційних захворювань надається порушенню балансу цитокінів [1-4].

Характерними особливостями цих медіаторів є: плейотропність дії, наявність дублюючих і перекриваючих ефектів, каскадність взаємодії в єдиній регуляторній мережі. При цьому створюються умови, коли один цитокін індукуює продукцію іншого та підвищує або знижує експресію цитокінових рецепторів. У зв'язку з цим характер їх взаємодії може бути антагоністичним або, навпаки, синергічним [5-7].

Цитокіни беруть участь у процесі регуляції специфічної імунної відповіді. Від того, які з цитокінів перебувають в оточенні Т-лімфоцитів під час контакту з патогеном, залежить за яким типом (клітинним або гуморальним) відбуватиметься подальший процес імунної відповіді організму [2, 8-12].

Визначення рівнів цитокінів при різних захворюваннях людини базується на таких положеннях:

1) цитокіни є ключовими факторами імунопатогенезу запальних, інфекційних, автоімунних та алергічних захворювань;

2) цитокіни можуть індукувати небажані системні ефекти у людей, які отримують цитокінову терапію;

3) поповнення відсутніх цитокінів може корегувати дисбаланс, який існує при різних імунодефіцитних станах;

4) нейтралізація ендогенних цитокінів у деяких випадках призводить до зменшення виразності клінічних проявів захворювання [3, 8, 9, 13].

Одним з ключових регуляторів імунної та запальної відповіді є інтерлейкін-1 (IL-1). Відомі два типи цього цитокіну – IL-1 β та IL-1 α , гомологія між якими складає менше 30 %. Якщо IL-1 α перебуває переважно в клітині, то IL-1 β в основному секретується клітиною назовні. IL-1 секретується макрофагами, моноцитами, кератиноцитами, Т- і В-лімфоцитами та іншими клітинами. IL-1 володіє понад 50 різними біологічними функціями. Мішенями для нього є клітини практично всіх органів і тканин. IL-1 β одним з перших включається до відповідної захисної реакції при дії патогенних факторів [5, 7, 13, 14]. Цей цитокін індукуює продукцію IL-2, IL-3, IL-6, інтерферону- γ (IFN- γ) та фактору некрозу пухлин (TNF).

IL-1 є головним медіатором розвитку як місцевої запальної реакції, так і гострофазової відповіді на рівні організму. Дія IL-1 спрямована на стимуляцію комплексу захисних реакцій, що призводить до обмеження розповсюдження інфекції, елімінації патогенів, які проникли усередину організму, та відновлення цілісності ушкоджених тканин [1, 2, 6, 9].

Слід враховувати, що гіперпродукція IL-1 супроводжується симптомами запалення й може бути центральною ланкою патогенезу неінфекційних (ревматоїдний артрит, серцева недостатність) та інфекційних захворювань [9, 13, 14]. За результатами проведених досліджень, активація продукції IL-1 та TNF відіграє важливу роль у розвитку інфекційно-токсичного шоку, спричиненого ендотоксинами *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* та *Neisseria meningitidis*. Також встановлено підвищення концентрації IL-1, TNF та IL-6 у спинномозковій рідині при бактерійних менінгітах, яке залежало від тяжкості захворювання [1, 3, 15, 16].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Цікаві дослідження, згідно з якими IL-1 володіє прямою противірусною активністю та сприяє пригніченню реплікації РНК-вмісних вірусів, зокрема вірусу гепатиту С. Крім того, цей цитокін пригнічує активність позаклітинної регуляторної кінрази та опосередковано стимулює синтез IFN. IL-1 також бере участь у механізмах формування фіброзної тканини в печінці хворих на вірусні гепатити за рахунок стимуляції продукції колагену [17-19].

Підвищення концентрації IL-1 та IL-8 відмічено у вогнищі деструкції у пацієнтів з флегмонами щелепно-лицевої ділянки. Високий вміст IL-1, TNF та IFN- α виявлено в слізній рідині та сироватці крові хворих на офтальмогерпес [13, 20, 21].

У літературі з'явилися неоднозначні дані, які стосуються вивчення концентрації IL-1 β у хворих на туберкульоз легень. Так, наведено дані про посилення продукції IL-1 β клітинами крові хворих, зниження здатності до синтезу цього цитокіну, відсутність змін його рівня при наявності туберкульозного процесу в легенях [13, 22, 23].

Одним з основних факторів регуляції захисних механізмів організму людини є IL-6. Хоча початково його вважали прозапальним цитокіном, то зараз відомі й протизапальні функції IL-6 [2, 5, 9].

IL-6 виробляється не лише клітинами імунної системи та допоміжними клітинами, що володіють імунною функцією (моноцити, макрофаги, лімфоцити, ендотеліоцити, астроцити, клітини мікроглії), а також іншими клітинами (остеобласти, клітини стромы кісткового мозку, кератиноцити, синовіальні клітини, епітеліоцити тонкої кишки, клітини Лейдига в яєчниках, клітини трофобласту, гладко-м'язові клітини кровоносних судин тощо), які не належать до імунної системи [5, 9, 24].

Особлива увага лікарів до IL-6 пов'язана з різноманітним характером дії цього цитокіну. Він має суттєвий вплив на різні органи і системи організму: кров, печінку, імунну, ендокринну системи, обмін речовин. IL-6 діє як активатор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної системи, стимулює секрецію соматотропного гормону, пригнічує секрецію тиреотропного гормону та знижує концентрацію ліпідів у крові. Крім того, секреція IL-6 посилюється під впливом стресу. Підвищення рівня IL-6 у крові спостерігається при синдромі відміни кортикостероїдів, при тяжких запальних процесах, інфекціях, травмах, оперативних втручаннях, коли порушується секреція вазопресину [1, 2, 5, 9].

Введення IL-6 один раз на добу протягом 7 днів призводить до значного збільшення наднир-

кових залоз, подібно до того, що розвивається після тривалого активуючого впливу АКГ при хворобі Кушинга [1, 2, 9].

Підвищення концентрації IL-6 супроводжується клінічними та лабораторними ознаками – кахексія, гарячка, стомлення, розлад сну (з перевагою сонливості вдень), лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення в крові рівня білків гострої фази запалення, зниження рівня альбуміну. Виявлено, що введенням IL-6 можна знизити смертність при септичному та токсичному шоку. Висока концентрація IL-6 відмічена при ревматоїдному артриті, червоному вовчаку. Доведена роль IL-6 в патогенезі хвороби Педжета, мієломної хвороби, тиреотоксикозу, мезангіального проліферативного гломерулонефриту, при синдромі МакК'юна-Олбрайта тощо [9-11, 25-27].

IL-6 бере участь у процесах фіброзоутворення у хворих на хронічний гепатит В і С. Встановлено, що підвищення концентрації цього цитокіну у таких пацієнтів прямо пропорційне ступеню розвитку фіброзу в печінці [28-31].

IL-6 є одним з факторів росту при саркомі Капоші. Дослідження на лабораторних тваринах вказують на можливу роль цього цитокіну в розвитку нейродистрофії та гліоми, які характерні для енцефалопатії, обумовленої СНІДом, та хвороби Альцгеймера [1, 8, 9].

IL-8 є основним та найкраще вивченим α -хемокіном. IL-8 здатний «притягувати» нейтрофіли до вогнища запальної або імунної реакції, а також збуджувати їх бактерицидні властивості. Ця здатність IL-8 обумовлює його призначення як активного учасника гострої запальної реакції в місцях проникнення патогенів [4, 5, 9, 13].

IL-8 опосередковано через хемотаксис діє на деякі Т-лімфоцити, NK-клітини. Первинна функція IL-8 – активація виділення базофілами таких медіаторів анафілактичної реакції, як гістамін і лейкотрієн, залучення нейтрофілів до місця запалення. IL-8 продукується мононуклеарними фагоцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, ендотеліальними клітинами та іншими типами клітин, під впливом ендотоксину, IL-1, TNF та вірусів [3, 9, 13].

Підвищення концентрації IL-8 у біологічних рідинах виявлено при різних захворюваннях, які супроводжуються нейтропенією та/або нейтрофільною інфільтрацією тканин вогнища запалення. Описано високий вміст IL-8 у сироватці крові хворих на сепсис, абсцес легень, емпієму плеври. При сепсисі, спричиненому *Pseudomonas*

pseudomallei, високий рівень цього цитокіну вказує на несприятливий прогноз [25-27, 32].

Також IL-8 здатний активувати клітини у вогнищі запалення, посилювати адгезію та дегрануляцію нейтрофілів, активувати викид супероксидних радикалів, внаслідок чого зростає активність фагоцитозу. Можливо, за рахунок підвищення продукції IL-8 при терапії рекомбінантним IL-1 β у пацієнтів з гнійними захворюваннями відбувається швидше завершення фази запалення та перехід у фазу утворення грануляційної тканини [1, 4, 13].

Підвищений рівень IL-8 також відмічено у бронхо-альвеолярних лаважах у хворих на легеневу інфекцію, спричинену *Mycobacterium avium* [13, 33, 34].

IL-12 виділяється макрофагами, дендритними клітинами, кератиноцитами, гранулоцитами і мастоцитами. IL-12 спрямовує диференціацію CD4 $^{+}$ Т-лімфоцитів у бік Th1-лімфоцитів. IL-12 є стимулятором функцій NK-клітин, стимулює функціональне дозрівання CD8 $^{+}$ цитотоксичних лімфоцитів. IL-12 здатний опосередковано стимулювати синтез IFN- γ та TNF. Введення IL-12 спричиняє гранулоцитопенію, лімфопенію, анемію і тромбоцитопенію. Можливо, цей ефект обумовлений дією IFN- γ та TNF, які виробляються під впливом IL-12. Відомо, що IL-12 здатний активувати виділення деяких підкласів IgG та гальмувати виділення IgE. На моделях солідних пухлин лабораторних тварин встановлено протипухлинний механізм дії цього цитокіну [1, 9, 35].

TNF є одним з найяскравіших прозапальних цитокінів. Продукується макрофагами, моноцитами, опасистими клітинами, лімфоцитами, кератиноцитами, фібробластиками, мастоцитами. Рецептори до TNF виявлено на поверхні всіх ядерних клітин організму. TNF має безпосереднє відношення до мобілізації клітин у вогнище інфекції. Цей цитокін розглядають як прототип родини молекул, які, з одного боку, відіграють важливу роль у регуляції нормальної диференціації, росту та метаболізму різних клітин, а з іншого – виступають в ролі медіаторів патологічних імунзапальних процесів при різних захворюваннях людини [1, 9, 13, 36].

Разом з IL-6, TNF посилює проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів, а разом з IL-2 та IL-6 – проліферацію Т-лімфоцитів. TNF посилює цитотоксичність моноцитів і макрофагів, є одним з головних медіаторів цитотоксичності NK-клітин. Він активує нейтрофіли шляхом збільшення їх фагоцитарних властивостей та прискорює їх вивільнен-

ня з кісткового мозку [5, 37, 38].

TNF володіє широким спектром регуляторної активності. Наявність цього цитокіну в крові відмічено на ранішніх етапах розвитку патологічного процесу. Він володіє вираженою плейотропною дією, залучається як до ефекторної, так і до гуморальної ланки імунної реактивності людини [9, 39-41].

TNF індукує вивільнення багатьох цитокінів лімфоцитами та макрофагами. Цей елемент цитокінової мережі відіграє важливу роль у відторгненні алогенних трансплантатів, а також у регуляції «трансплантат проти хазяїна». Слід врахувати, що вплив TNF на імунну систему не є лише активуючим: у результаті багаторазового його введення відбувається супресія клітинної відповіді та зниження активності NK-клітин [9, 37, 42, 43].

Введення TNF людині призводить до розвитку септичного стану, гарячки, лейкопенії, збільшення активності печінкових ферментів і коагулопатії. TNF здатний викликати дисфункції внутрішніх органів, подібні до таких при сепсисі [13, 40, 41].

TNF є важливим елементом протиінфекційного захисту організму від деяких найпростіших, а також у противірусній резистентності (вірогідно, за рахунок стимуляції синтезу IFN- β та IFN- γ). Однак, при ряді інфекційних захворювань (малярія, менінгококова інфекція) висока концентрація TNF у сироватці крові пацієнтів є ознакою несприятливого перебігу хвороби. TNF разом з іншими факторами відповідають за розвиток кахексії при ревматоїдному артриті, хронічних інфекційних захворюваннях і новоутвореннях [9, 14, 37, 41, 44].

Доведено роль TNF у патогенезі таких захворювань, як ревматоїдний артрит, інсулінозалежний цукровий діабет, системний червоний вовчак, мієломна хвороба, хронічний обструктивний бронхіт, при коронарному атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, хронічній нирковій недостатності. Встановлено підвищення рівня TNF при інфекційному ендокардиті та його зниження при застосуванні імунопротекторів на фоні нормалізації показників імунного статусу [14, 39, 44-47].

Численними дослідженнями встановлено протипухлинну дію TNF. Вона здійснюється шляхом безпосереднього впливу цього цитокіну на клітини новоутворень; індукції змін у кровоносних судинах новоутвору; збудження протипухлинної імунної відповіді. TNF здатний індукувати апоптоз і диференціацію пухлинних клітин, пригнічувати їх проліферацію. Описано, що у міру прогресування

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

захворювання у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами концентрація TNF у сироватці крові підвищується [13, 42, 48].

TNF також бере участь в розвитку патологічного процесу при гепатиті В і С, у механізмах формування хронічного гепатиту. Низька концентрація TNF та IL-2 при хронічному гепатиті С свідчить про недостатню імунну відповідь, яка супроводжується тривалою циркуляцією вірусу та його активною реплікацією [30, 36, 43, 49-51].

У пацієнтів з бактерійними менінгітами встановлено пряму кореляційну залежність тяжкості недуги від концентрації TNF у цереброспінальній рідині [52, 53]. При вивченні різних форм лепри було встановлено, що моноцити, отримані від хворих з лепроматозною формою, продукують більше TNF порівняно з пацієнтами з іншими формами захворювання [13, 54, 55].

Високий рівень TNF відмічено й у хворих на рецидивну герпетичну інфекцію, у пацієнтів з мікром та при псоріазі [13, 42].

Якщо в сироватці крові хворого знайдено знижену концентрацію TNF, лікарю слід думати про розвиток важкого atopічного синдрому [13, 37, 42].

До групи протизапальних цитокінів належить IL-4. Відомо, що IL-4 виділяється збудженим антигеном або мітогеном, Th-лімфоцитами та опасистими клітинами. За сучасними даними, IL-4 у комплексі з IFN- γ є ключовим фактором, що визначає тип імунної відповіді [5, 9, 56]. Він бере участь у зміні класів синтезованих антитіл з IgM на IgE, а також деяких підкласів IgG. IL-4 посилює експресію основного комплексу гістосумісності (MHC) I та II класів на В-лімфоцитах, стимулює проліферацію Т-лімфоцитів. IL-4 активує макрофаги і моноцити, посилює їх цитотоксичність стосовно злоякісних клітин, здатний стимулювати фагоцитоз і знищення паразитів (наприклад, деяких різновидів *Trypanosoma cruzi*). IL-4 разом з IL-10 гальмує виділення IFN- γ Th1-лімфоцитами, і обидва ці цитокіни можуть пригнічувати деякі компоненти відповіді клітинного типу [1, 2, 5, 9, 13].

У крові здорових осіб IL-4 практично не визначається. Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовою в розвитку алергопатології [13, 57, 58].

У хворих на гельмінтози встановлено підвищення рівня IgE, який корелює з підвищеною концентрацією IL-4 [13, 59].

Вміст IL-4 у периферичній крові також підвищується у хворих на хронічний гепатит В і С у період загострення захворювання. Під час ремісії рівень IL-4 знижується, особливо на фоні лікуван-

ня з використанням рекомбінантного IL-2 [60-62].

У дослідженнях ряду авторів відмічено підвищення рівня IL-4 в сироватці крові хворих на герпетичну інфекцію, при посттравматичному остеомієліті довгих трубчастих кісток [13, 63, 64].

Зниження продукції IL-4 встановлено при хронічній нирковій недостатності та в онкологічних хворих на фоні підвищення рівня прозапальних цитокінів. Серед інших функціональних особливостей IL-4 *in vitro* стимулює згортання крові та активує фібриноліз [9, 44, 45].

IL-10 продукується Th1- та Th2-лімфоцитами, В-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами та опасистими клітинами. Володіє протизапальною, імуномодуючою та імуносупресивною дією. IL-10 здатний гальмувати продукцію цитокінів Th1-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Одною з його функцій є стимуляція росту і диференціації активованих В-лімфоцитів, Тс-лімфоцитів та активація NK-клітин [1, 9, 65, 66].

Виявлено, що один з генів вірусу Епштейна-Барр подібний до гена для IL-10. Доведено, що IL-10 бере участь у механізмах фіброзування печінкової тканини. Висока концентрація цього цитокіну в сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити пов'язується з підвищеним ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми [36, 67, 68].

Трансформуючий фактор росту (TGF- β) належить до факторів, які зворотно регулюють імунну відповідь. Він виділяється, зокрема, збудженими Т- і В-лімфоцитами, макрофагами, нейтрофілами. TGF- β гальмує проліферацію В- і Т-лімфоцитів та NK-клітин, пригнічує виділення багатьох цитокінів. Також він гальмує експресію молекул MHC II класу. Встановлено терапевтичний ефект його дії при деяких експериментальних автоімунних хворобах. TGF- β відомий у трьох різновидах: β 1, β 2 та β 3. Виявлено зв'язок між збільшенням концентрації TGF- β й активацією фіброзу в печінці хворих на хронічні вірусні гепатити [1, 9, 36, 38, 69].

Таким чином, дослідження рівнів цитокінів у комплексі з імунологічними дослідженнями сьогодні є необхідним і допомагає сучасному практикуючому лікарю уточнити патогенез алергічних, інфекційних, автоімунних захворювань, контролювати ефективність призначеної терапії, прогнозувати перебіг недуги.

Література

1. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
2. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина. – Здоровье, 2003. – 240 с.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.
4. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
5. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В., Дьякова В.В. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении // Терра Медика Нова. – 1996. – № 3. – С. 11-14.
6. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 5-14.
7. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford: University Press, 1994. – 284 p.
8. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-17.
9. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
10. Dinarello C. Inflammatory cytokine antagonist. – Philadelphia, 1994. – P. 1-20.
11. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – London: Academic Press, 2000. – 2015 p.
12. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии // Вопросы вирусологии. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 44-47.
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. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы (по материалам читательской конференции РМЖ) // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 3-25.
15. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 431-438.
16. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. – 1996. – V. 87. – P. 2095-2147.
17. Zhu H., Liu C. Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway // J. Virol. – 2003. – V. 77, N 9. – P. 5493-5498.
18. Fan X., Liu W., Li C. Determination of serum cytokines in individuals with HCV infection // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2001. – V. 14, N 12. – P. 145-147.
19. Tambur A.R., Ortegel J.W., Ben-Ari Z. et al. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients // Transplantation. – 2001. – V. 71, N 10. – P. 1475-1480.
20. Franks W.A., Limb G.A., Stanford M.R. et al. Cytokine in human intraocular inflammation // Curr. Eye Res. – 1992. – Suppl. 11. – P. 187-191.
21. Wakefield D., Mc Cluskey, Roche N. Aqueous humor cytokine profile in patient with chronic weits // Aus. Ocul. Immunol. Inflamm. – 1995. – V. 33. – P. 203-208.
22. Kurosawa T., Shimocala K. Cooperation on between accessory cells and T lymphocytes in patients with tuberculosis pleurisy // Chest. – 1991. – V. 100. – P. 1046-1052.
23. Friedland J.S., Hartley J.S., Hartley C.G. et al. Inhibition of ex vivo proinflammatory cytokine secretion in fatal Mycobacterium tuberculosis infection // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – V. 100. – P. 233-238.
24. Camargo C.A., Madden J.F., Gao W. et al. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia / reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1513-1520.
25. Danner R.L., Suffredini A.F., Van Dervot A.L. et al. Detection of interleukin 6 (IL-6) and interleukin 8 (IL-8) during septic shock in humans // Clin. Res. – 1990. – V. 38. – P. 352A.
26. Friedland J.S., Suputtangkol Y., Remick D.G. et al. Plasma interleukin-6, interleukin-8 and mortality in systemic and localized Gram-negative infection // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – V. 100. – P. 233-238.
27. May L.T., Viguet H., Kenney J.S. et al. High levels of «complexed» interleukin 6 in human blood // J. Biol. Chem. – 1992. – V. 267. – P. 19698-19704.
28. Kido M., Kumagai N., Toda K. et al. Differential induction of serum interleukin-6 and -12 by interferon-alpha and -beta administration in chronic hepatitis C patients // Hepatol. Res. – 2003. – V. 27, N 2. – P. 101-108.
29. Koziel M.J. Cytokines in viral hepatitis // Semin. Liver. Dis. – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.
30. Song W., Zhang F., Li Z. A quantative analysis of IL-6 mRNA expression of peripheral blood monocyte cell in patients with chronic hepatitis B // Shonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – V. 8, N 6. – P. 346-347.
31. Malaguarnera M., Di F., Romeo M.A. et al. Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus // J. Gastroenterol. – 1997. – V. 32. – P. 211-215.
32. Marty C., Misset B., Tamion F. et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin // Crit. Care Med. – 1994. – V. 22. – P. 673-679.
33. Friedland J.S., Shattock R.J., Johnson J.D. et al. Differential cytokine gene expression and secretion after phagocytosis by human monocytic cell line of Toxoplasma gondii compared with Mycobacterium tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. – 1993. – V. 91. – P. 282-286.
34. Yamazaki Y., Kubo K., Sekiguchi M. et al. Analysis BAL fluid in Mycobacterium avium-intracellular infection in individuals

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

without predisposing lung diseases // *Eur. Respir. J.* – 1998. – V. 11. – P. 1227-1231.

35. Пичугина Л.В., Ильинская А.Н., Черноусов А.Д., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика Th1-зависимых иммунодефицитов // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 17-18.

36. Савалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Жуков Н.А. и др. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // *Гепатология.* – 2005. – № 1. – С. 4-7.

37. Недоспасов С.А., Туманов А.В., Гривенников С.И., Купраш Д.В. Физиологические функции фактора некроза опухолей и лимфотоксина, продуцируемых отдельными типами клеток иммунной системы – макрофагами, гранулоцитами и лимфоцитами // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1-8.

38. Osawa Y., Nagaki M., Banno Y. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase // *Infect. Immun.* – 2002. – V. 70, N 11. – P. 6294-6301.

39. Громова Е.Г. Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-2 при гемодиализе у больных с хронической почечной недостаточностью // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 61-62.

40. Van der Poll T., Buller H.R., ten Cate H.T. Activation of coagulation after administration to TNF to normal subjects // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – V. 322. – P. 1622-1627.

41. Strieter R.M., Kunkel S.L., Bona R.C. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease after states and inflammation // *Crit. Care Med.* – 1993. – V. 21. – P. 447-463.

42. Кубанова А.А. и др. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли α при различных дерматозах // *Иммунология.* – 1998. – № 2. – С. 47-49.

43. Barrett S., Colins M., Kenney M. et al Polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection // *J. Med. Virol.* – 2003. – V. 71, N 2. – P. 212-218.

44. Тугуз А.Р. Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 59-61.

45. Славянская Т.А. Особенности активности цитокинов у больных хроническим бронхитом (ХБ) // *Int. J. Immunorehabilitation.* – 1999. – V. 1, N 12. – С. 144.

46. Славянская Т.А., Чихладзе М.В. Цитокиновый статус у больных хроническим бронхитом // *Аллергология и иммунология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 81.

47. Оранский С.П. Содержание фактора некроза опухоли α - и β -интерферона у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью // *Там же.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 156.

48. Серебряная Н.Б., Новик А.А., Волошин С.В. и др. Кли-

ническое значение некоторых цитокинов при злокачественных неходжкинских лимфомах // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 21-26.

49. Bozkaya H., Bozdayi M., Turkyilmaz R. et al. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and activity of liver disease // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – V. 47, N 36. – P. 1675-1679.

50. Song le H., Binh V. Q., Duy D.N. et al. Serum cytokine profiles associated with clinical presentation in Vietnamese infected with hepatitis B virus // *J. Clin. Virol.* – 2003. – V. 28, N 1. – P. 93-103.

51. Гаврилова Н.И. Уровень ФНО- α в сыворотке крови у детей с моно- и сочетанными формами хронических вирусных гепатитов // *Аллергология и иммунология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 133.

52. Arditi M., Manogue K.R., Caplan M., Yogev R. Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor- α and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 162. – P. 139-147.

53. Mustafa M.M., Lebel M.H., Ramilo O. et al. Correlation in interleukin-1 β and cachectin in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis // *J. Pediatr.* – 1989. – V. 115. – P. 208-213.

54. Barnes P.F., Cattrerjee D., Brennan P. et al. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy // *Infect. Immun.* – 1992. – V. 60. – P. 1441-1446.

55. Silva C.L., Foss N.T. Tumor necrosis factor in leprosy patients // *J. Infect. Dis.* – 1989. – V. 159. – P. 787-789.

56. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77-79.

57. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // *Там же.* – 1993. – № 5. – С. 11-18.

58. Romagnani S. T cells, cytokines, and IgE regulation in allergic disease // *Progress in allergy and clinical immunology.* – Stockholm, 1994. – V. 3. – P. 5-13.

59. Rousset F., Robert J., Andary M. et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-production by T cells of patients with elevation IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – V. 87. – P. 58-69.

60. Дьяченко А.А. Пролиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах // *Аллергология и иммунология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 108.

61. Курамшин Д.Х. Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите С и сочетанной форме инфекции С+В // *Там же.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 107.

62. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином 2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 43-46.

63. Соловьева Ю.А. Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорригирующей терапии // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 34.

64. Хавинсон В.Х. Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 22-26.

65. Витковский Ю.А. и др. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro // Там же. – 2001. – Т. 22, № 1. – С. 43-46.

66. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.

67. Ji W., Wang H., Feng C. Interleukin-10 (IL-10) levels in serums and culture supernatants of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 1999. – V. 7, N 4. – P. 211-213.

68. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma // Hum. Mol. Genet. – 2003. – V. 12, N 8. – P. 901-906.

69. Murawaki Y., Nishimura Y., Ikuta Y. et al. Plasma transforming growth factor beta-1 concentrations in patients with chronic viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – V. 13, N 7. – P. 680-684.

ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF INFECTIOUS DISEASES

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

SUMMARY. *The role of cytokines is shown at some viral, bacterial and vermin diseases. Research of these mediators levels in complex with immunological indexes is necessary today and it helps modern practicing doctor to specify pathogenesis of allergic, infectious, autoimmune diseases, to control efficiency of the prescribed therapy, to forecast the course of disease.*

Key words: *cytokines, pathogenesis, immunity, infectious diseases.*

© Вяльцева Ю.В., 2006
УДК 616.9+616-018.1-092

Ю.В. Вяльцева

РОЛЬ АПОПТОЗУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБАХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Висвітлено захисну функцію апоптозу проти багатьох інфекційних захворювань. Проте в деяких випадках цей механізм сприяє виживанню патогенів. Попри велику різноманітність механізмів впливу збудників на апоптоз, вони реалізуються переважно в двох напрямках – посилення або уповільнення апоптозу.

Стверджується, що вивчення ролі апоптозу в патогенезі різних інфекційних захворювань дозволить не тільки впливати на інфекційний процес, але й розробити цілеспрямовані ефективні терапевтичні дії.

Ключові слова: *апоптоз, патогенез, інфекційні хвороби.*

У сучасному уявленні апоптоз – це активна форма загибелі клітини, яка запрограмована генетично і вимагає витрат енергії та синтезу білка [1, 2]. Морфологічно він виявляється зменшенням розміру клітини, конденсацією і фрагментацією хроматину з подальшим розпадом клітини на оточені мембраною апоптозні тільця [3-6].

Вперше термін «апоптоз» (від грецького слова *apoptosis* – обпадання листя) був запропонований у 1972 р. онкологами J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie і A.R. Currie [4]. Про важливу роль апоптозу в життєдіяльності організмів свідчить те, що за дослідження в галузі генетичної регуляції апоптозу молекулярним біологам S. Brenner, J. Sulston і R. Horvitz у 2002 р. була присуджена Нобелівська премія [7].

У розвитку апоптозу виділяється 3 етапи: етап індукції, який викликається внутрішніми (пошкодження ДНК) або зовнішніми (TNF- α , ГКС, Fas-ліганд) чинниками; етап передачі сигналу до розвитку апоптозу та ефекторний етап, який представляє регульовану деградацію ДНК, зміну мембран і фрагментацію клітини [1, 5, 6, 8-11].

Останніми роками спостерігається зростаючий інтерес біохіміків і клініцистів до процесу запрограмованої загибелі клітини, що викликано взаємозв'язком більшості захворювань з порушеннями регуляції апоптозу клітини [12].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

До теперішнього часу можна виділити два типи хвороб, при яких спостерігається або активація апоптозу, або, навпаки, його гальмування.

Встановлено, якщо прискорення апоптозу в багатьох типах клітин відбувається в період ембріогенезу, то звичайно розвиваються несумісні з життям стани, що призводять до внутрішньоутробної загибелі плоду. Проте, якщо такі зміни локальні, то формуються дефекти на кшталт «мінус-тканина» (наприклад, вовча паша). Прискорення апоптозу клітин в уже сформованому організмі часто призводить до розвитку різного роду аплазій і дегенеративних процесів [13]. Відомо, що прискорення апоптозу лежить в основі таких патологічних станів, як захворювання системи крові, автоімунні та імунодефіцитні стани, а також ішемічна хвороба серця і нейродегенеративні процеси [14-22].

Разом з тим, нездатність клітин, що діляться, перейти до апоптозу або його гальмування є важливою патогенетичною ланкою при розвитку ряду захворювань, передусім, онкологічних [5, 12, 15, 23, 24].

Особливий інтерес становить також участь апоптозу в патогенезі інфекційних захворювань, оскільки їх збудники мають різний вплив на програмовану загибель клітин – стимулювальний або пригнічувальний [2, 25-29].

Встановлено, що, з одного боку, апоптоз інфікованих клітин господаря є захисною реакцією макроорганізму на вкорінення збудника, а прискорена загибель інфікованих клітин спрямована на швидку елімінацію збудника клітинами імунної системи. Макроорганізм таким чином запобігає розповсюдженню інфекційного процесу [24, 30]. З другого боку, багато бактерійних ендотоксинів грамнегативних бактерій і екзотоксини грампозитивних збудників можуть виступати як індуктори апоптозу [30, 31], а у вірусів і внутрішньоклітинних паразитів виявлено фактори, які індукують або й пригнічують апоптоз [29].

Біологічна доцільність впливу мікроорганізмів на апоптоз еукаріотичних клітин визначається їх місцезнаходженням щодо клітини: позаклітинним, факультативним або внутрішньоклітинним.

Багато позаклітинних збудників підсилюють апоптоз, спричиняючи цитоліз клітин, що є невід'ємним етапом інфекційного процесу. У той же час внутрішньоклітинні паразити не зацікавлені в тотальній загибелі клітин-мішеней, оскільки загибель клітини господаря означає втрату для них середовища персистування. Тому більшість вірусів

і облигатних внутрішньоклітинних бактерій гальмує програму апоптозу клітин господаря [29, 32]. Факультативні внутрішньоклітинні паразити здатні як індукувати, так і пригнічувати апоптоз, підтримуючи оптимальні умови існування організму.

Механізми, що використовуються бактеріями і вірусами для впливу на програму апоптозу, найрізноманітніші. Так, до вивчених механізмів індукції апоптозу відносять секрецію бактеріями інгібіторів білкового синтезу; вироблення протеїнів, що порушують цілісність мембран; молекули, активуючі апоптоз шляхом впливу на ендogenousні сигнальні шляхи інфікованих клітин, а також взаємодію різних клітинних суперантигенів з ліпополісахаридом. У гальмуванні апоптозу беруть участь переважно 2 групи механізмів. До першої з них належить механізм безпосереднього впливу на апоптозні шляхи клітини, а до другої групи – опосередкований, через здатність різних молекул деяких збудників підвищувати резистентність клітин до апоптозних імпульсів [25, 30, 31].

Таким чином, незважаючи на різноманітність механізмів впливу на апоптоз, в основному він реалізується в наступних напрямках: посилення апоптозу з цитолізом клітин, уповільнення апоптозу в інфікованих клітинах, а також обмеження системної запальної відповіді.

Залежно від виду збудника процес апоптозу може змінюватися в різних клітинах, проте більшою мірою це стосується імунокомпетентних клітин [30, 33, 34].

Відомо, що в патогенезі бактерійних інфекцій провідна роль відводиться клітинам фагоцитарної ланки (макрофагам і нейтрофілам). Саме вони виконують першорядну роль в імунній відповіді на мікробну інвазію, елімінуючи чужорідний матеріал завдяки внутрішньоклітинним ферментним системам і здійснюючи генерацію активних метаболітів кисню в міжклітинне середовище. Індукція апоптозу в цих клітинах захищає бактерії від фагоцитозу і сприяє їх виживанню [33].

На прикладі бактерій, що виробляють екзотоксини, таких як *Corynebacterium diphtheriae*, *Pseudomonas spp*, *Actinobacillus actinomycetem comitans* і *Bacillus anthracis*, можна спостерігати, що апоптоз є єдиним інструментом цитолізу клітин [30]. Ці бактерії прискорюють апоптоз макрофагів на ранніх стадіях інфекційного процесу, перешкоджаючи повноцінному фагоцитозу збудників. Так, прискорення апоптозу макрофагів, виникаюче під впливом аденілатциклазного гемолізіну *Bordetella pertussis*, на стадії колонізації дозволяє

бактерії вижити на початкових етапах інфекційного процесу. Проте продукція мікроорганізмом екзотоксину припиняється зразу ж після колонізації ним епітелію слизової оболонки дихальних шляхів, що готує основу для подальшої дисемінації збудника [34].

Індуктором апоптозу в макрофагах можуть бути не тільки екзо-, але й ендотоксини, включаючи ліпополісахариди грамнегативних бактерій. Вони є консервативними патоген-асоційованими молекулами, що розпізнаються клітинами природної імунної системи (моноцитами, гранулоцитами), оскільки ліпополісахарид, що проникає всередину клітини, блокує роботу рибосом. Крім того, посилення апоптозу макрофагів є невід'ємною ланкою інфекційного процесу при інфекціях, викликаних такими грамнегативними бактеріями, як *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pestis* і *Y. pseudotuberculosis* [2, 33, 35, 36].

У перерахованих вище збудників механізми апоптозу реалізуються за допомогою функціональної системи секреції III типу [37]. Завдяки цій системі білкові молекули бактерій транспортуються в еукаріотичну клітину господаря, де безпосередньо впливають на сигнальні шляхи, таким чином передчасно запускаючи апоптоз.

Відомо, що білки IpaB [30, 35, 38], які виробляються *S. flexneri*, і SipB [39], які продукуються *S. typhimurium*, проникаючи в макрофаги, здатні зв'язуватися з каспазою 1 і активуючи її, запускають каскадний механізм апоптозу, який призводить клітину до передчасної загибелі. Крім того, каспаза 1, будучи активатором деяких цитокінів, сприяє виходу ІЛ-1 і розвитку запального процесу [32, 33].

Проте, незважаючи на високу гомологічність білків IpaB і SipB та схожий механізм активації апоптозу, час секреції збудниками цих білків відрізняється, що значною мірою і визначає особливості патогенезу цих двох інфекцій [35]. Клінічно це підтверджується дослідженнями І.З. Карімова [2], в яких показано, що при легкому перебігу сальмонельозної інфекції в гострому періоді захворювання питома частка лейкоцитів, схильних до апоптозу, вища, ніж при інших кишкових інфекціях, включаючи шигельоз.

На відміну від шигел і сальмонел, ерсинії експресують два білки – YopP (*Y. enterocolitica*) і YopJ (*Y. pestis* і *Y. pseudotuberculosis*), які відповідальні за індукцію апоптозу макрофагів. Крім того, ерсинії здатні запускати апоптоз як у результаті безпосе-

редньої активації апоптозних шляхів, так і в результаті блокування антиапоптозних факторів еукаріотичних клітин [40].

Посилення апоптозу епітеліальних і ендотеліальних клітин притаманне для патогенезу багатьох інфекційних захворювань, оскільки індукція загибелі цих клітин сприяє проникненню збудника в субмукозні тканини з можливістю їх подальшої дисемінації [30, 32, 33].

Потрібно відзначити, що достатньо часто такий механізм апоптозу трапляється при інфекціях дихальних шляхів як вірусної (вірус грипу, риновіруси), так і бактерійної природи (*Streptococcus pneumoniae*) [41].

При грипі, спричиненому вірусом серотипу А, вже через 2-3 дні від моменту зараження спостерігається посилений апоптоз епітеліальних клітин бронхів, бронхіол і альвеол. Його механізм полягає в наступному: в молекулі NP вірусу грипу А людини Asp16 не тільки регулює реплікацію вірусу, але й виконує ключову роль у протеолізі NP клітинними каспазами, що і призводить до прискореного апоптозу епітеліальних клітин [42].

Збудник стрептококової інфекції (*S. pneumoniae*) переважно посилює апоптоз клітин альвеолярного епітелію, поглиблюючи ураження легень.

Отже, односпрямована індукція апоптозу епітеліальних клітин дихальних шляхів як вірусом грипу, так і стрептококом, поза сумнівом, посилює тяжкість пневмонії при грипі [31].

Індукція апоптозу спостерігається і в разі інфекції, викликаній *Pseudomonas aeruginosa*, при якій апоптоз запускається екзотоксином А, що виробляється мікробом [30].

Ще одним з прикладів захворювань, при яких бактерія прискорює безпосередній апоптоз епітеліальних клітин, є *Helicobacter pylori*-асоційовані гастрит і виразкова хвороба. Як вважають, індукція апоптозу при них здійснюється за допомогою одного з білків бактерії, названого вакуолізуючим цитотоксином (*vacuolating cytotoxin*, VacA) [43, 44].

Кажучи про індукцію апоптозу, не можна не згадати про здатність *S. aureus* прискорювати запрограмовану смерть досить широкого спектру клітин. До них належать епітеліальні, ендотеліальні клітини, а також остеобласти, кератиноцити, лімфоцити і макрофаги. Прискорюючи апоптоз, *S. aureus* пошкоджує тканини, послаблює антимікробну імунну відповідь, що сприяє розповсюдженню інфекції [45].

Масовий апоптоз імунокомпетентних клітин розвивається і при сепсисі. Апоптоз і анергія іму-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

нокомпетентних клітин при бактерійній інфекції виконують подвійну роль – з одного боку, вони обмежують системну запальну відповідь, а з іншого – сприяють формуванню імундепресії. Доведено, що на перших етапах генералізованої бактерійної інфекції посилений апоптоз Т-лімфоцитів служить для обмеження системної запальної реакції. Проте індукована бактеріями загибель Т-клітин на пізніх стадіях захворювання призводить до розвитку вторинного імунodefіциту («імуного паралічу»), який і відіграє визначну роль у результаті інфекційного процесу [46].

Пригнічення апоптозу виконує стратегічно не менш важливу роль у здатності патогенних збудників пристосовуватися і підтримувати інфекційний процес, ніж його індукція. Так, при внутрішньоклітинному паразитизмі антиапоптозну активність мікроорганізмів, ймовірно, можна розглядати як один з механізмів персистенції збудника, що обумовлює розвиток хронічних інфекцій [24, 25, 47].

Пригнічення апоптозу є частиною патологічного процесу, що розвивається при інфікуванні клітин рикетсіями, лейшманіями, спірохетами, ерліхіями, а також хламідіями [35, 48, 49].

Brucella abortus є факультативним внутрішньоклітинним патогеном макрофагів, індукуючим хронічну інфекцію у людей і домашніх тварин. На сучасному етапі припускають, що *B. abortus* здатна змінювати обмінні процеси в макрофагах, мобілізуючи додаткові кількості макрофагів для продовження інфекції і одночасно пригнічуючи апоптоз та імунні механізми макрофагів, що створює умови для внутрішньоклітинного виживання бактерій [50].

Відносно ерліхій і рикетсій встановлено, що вони можуть зупиняти апоптоз за участю транскрипційного чинника NF- κ B, який є ендегенним антиапоптозним фактором. Проте в експерименті D.R. Clifton і співавт. показали, що вже сама присутність рикетсії індукуює апоптоз, але одночасна активація ендегенних антиапоптозних шляхів запобігає загибелі клітин. З цього виходить, що рикетсії проявляють як про-, так і антиапоптозну активність, а співвідношення цих різноспрямованих сигналів визначає особливості розвитку інфекції [48, 51].

Вплив на апоптоз облігатних внутрішньоклітинних паразитів (наприклад, хламідій) визначається також їх видом. Так, *Chlamydia psittaci* володіє більшою мірою проапоптозною активністю. Цей збудник викликає коротший курс розвитку апоптозу (до 24 год), тобто індукція може сприяти ак-

тивному виходу інфекційних елементарних тілець і, отже, якнайшвидшому розповсюдженню інфекції, тому пситакоз, що викликається *C. psittaci*, характеризується гострим перебігом інфекції.

У той же час у *C. pneumoniae* виявлений значніший антиапоптозний ефект і саме цей збудник викликає розвиток хронічної інфекції. Вважають, що крім ураження дихального каналу, *C. pneumoniae* причетна до розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. Саме під її дією моноцити і ендотеліальні клітини набувають стійкість до апоптозу шляхом активації NF- κ B, контролюючого експресію деяких прозапальних цитокінів. Таким чином, інфіковані моноцити, ендотеліальні клітини і клітини гладком'язової тканини серця, можливо, ініціюють і підтримують запальний процес у стінках артеріальних судин, що сприяє формуванню атеросклерозних бляшок [32, 51, 52].

Запуск процесів апоптозу при проникненні в клітину вірусу слід розглядати як свого роду захисний механізм, оскільки в мертвій клітині реплікація вірусу стає неможливою. Тому «на користь» вірусу – пригнітити апоптоз і зберегти клітини життєздатними. І справді, деякі кодовані вірусами білки володіють антиапоптозною активністю, яка здійснюється пригніченням функції проапоптогенного білка p53, інактивацією каспаз, а також посиленою експресією могутнього інгібітора апоптозу bcl-2 [29].

Так, ряд вірусів, включаючи аденовіруси, бакуловіруси, герпесвіруси, віруси гепатитів В і С, парагрипу 3-го типу, людський папіломавірус, у процесі еволюції набули гени, що безумовно уповільнюють процес апоптозу в клітинах. У той же час при деяких вірусних інфекціях співіснують чинники які як індукують, так і пригнічують апоптоз [24, 53]. Наприклад, вірус Епштейна-Барр має двояку дію на програмовану загибель клітин: підвищуючи виживання В-лімфоцитів, він одночасно викликає транзиторну загибель Т-клітин через Fas (CD95)-опосередкований апоптоз.

Пригнічення апоптозу часто спостерігається при персистуванні інфекції в латентному періоді, тоді як при посиленій реплікації бакуловірусів, вірусу Епштейна-Барр, вірусу простого герпесу спостерігається активація апоптозу, що сприяє широкій дисемінації інфекції [29, 53].

Показано, що різні віруси (віруси герпесу HSV-1 і HSV-2, віруси парагрипу 1-го і 2-го типів, респіраторно-синцитіальний вірус) *in vitro* викликають посилення експресії апоптозу Fas (CD95) на мем-

брані «нативних» Т-лімфоцитів периферичної крові людини, без підвищення їх чутливості до апоптозу або з подальшим підвищенням чутливості у разі продуктивної інфекції [29, 31].

Показана роль вірусіндукованого апоптозу в патогенезі ВІЛ/СНІДу, кліщового енцефаліту, енцефаліту новонароджених мишей, викликаного вірусом *Sindbis*. У той же час відомий феномен захисту від апоптозу клітин, інфікованих ВІЛ-1, аденовірусами, поліовірусом, вірусом коров'ячої віспи. Встановлено, що ряд вірусів захищають від апоптозу інфіковані клітини, одночасно підсилюючи апоптоз незаражених клітин, у чому можна запідозрити важливий механізм вірусіндукованої імуносупресії. До таких вірусів, що мають двояку дію на апоптоз клітин імунної системи, належать віруси Епштейна-Барр, цитомегаловірус і ВІЛ.

Таким чином, можна стверджувати, що стосовно інфекцій апоптоз є захисною функцією макроорганізму. Проте деякі патогенні мікроорганізми навчилися управляти процесом апоптозу в «своїх цілях», що дозволяє розглядати апоптоз як один з механізмів виживання патогенів. Вплив збудника на апоптоз визначається, перш за все, типом паразитизму щодо клітини. Проте при великій різноманітності механізмів впливу збудників на апоптоз, вони реалізуються в основному в двох напрямках – посилення або уповільнення апоптозу.

Позаклітинні бактерійні збудники переважно прискорюють апоптоз, що сприяє розповсюдженню інфекції, тоді як для внутрішньоклітинного паразитування характерне уповільнення апоптозу. Пригнічення клітинної загибелі, спрямоване на підтримку життєдіяльності клітини, сприяє виживанню збудника і створює умови для його персистенції. При вірусних інфекціях співіснують фактори, які як індують, так і гальмують апоптоз.

Отже, вивчення ролі апоптозу в розвитку різних інфекційних захворювань дозволить не тільки впливати на інфекційний процес, але й розробляти цілеспрямовані ефективні терапевтичні дії.

Література

1. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Оранская Е.С., Тафеев А.Л. Апоптоз и активность рибосомальных цистронов клеток периферической крови при бронхиальной астме // Аллергология. – 2003. – № 1. – С. 15-19.
2. Каримов И.З. Фрагментация ДНК лейкоцитов при острых кишечных инфекциях // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практичес-

кого здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2004. – Т. 140, Ч. 3. – С. 82-85.

3. Владимирская Е.Б. Механизм апоптотической смерти клеток // Патогенез. – 2004. – № 2. – С. 4-11.

4. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics // Br. J. Cancer. – 1972. – V. 26. – P. 239-257.

5. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 159-171.

6. Utz P.J., Anderson P. Life and death decisions: regulation of apoptosis by proteolysis of signaling molecules // Cell. Death. Differ. – 2000. – V. 7, N 7. – P. 589-602.

7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine // The Nobel Prize Press Release, 2002.

8. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-242.

9. Heibein J.A., Goping Ing Swie, Barry M. Granzyme B-mediated Cytochrome C Release Is Regulated by the Bcl-2 Family Members Bid and Bax // J. Exp. Med. – 2000. – V. 192, N 10. – P. 1391-1402.

10. Wojciechowski S., Jordan M.B., Zhu Y. Bim mediates apoptosis of CD127(lo) effector T cells and limits T cell memory // Eur. J. Immunol. – 2006. – V. 36, N 7. – P. 1694-1706.

11. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 51-60.

12. Григорьев М.Ю., Имянинов Е.Н., Хансон К.П. Апоптоз в норме и патологии // Мед. академ. журн. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 3-9.

13. Сотникова Н.Ю. Генная регуляция иммунного апоптоза в периферической крови при синдроме задержки развития плода // Мед. иммунология. – 2005. – № 2/3. – С. 191.

14. Давиденко І.С. Апоптоз у клітинах маточно-плацентарної ділянки при залізодефіцитних анеміях вагітних // Клінічна та оперативна хірургія. – 2006. – № 1. – С. 13-19.

15. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 10-23.

16. Кайдаше И.П. Аллергенспецифический апоптоз Т-регуляторных клеток как фактор патогенеза atopической бронхиальной астмы // Журн. АМН України. – 2005. – № 2. – С. 361-367.

17. Бродяк И.В., Барская М.Л., Сибирская Н.А. Апоптоз иммунокомпетентных клеток крови при сахарном диабете // Лабор. диагностика. – 2005. – № 2. – С. 22-25.

18. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга // Журнал неврол. и психиатрии. – 2002. – Вып. 7. – С. 17-21.

19. Hacker G., Kirschnek S., Fischer S.F. Apoptosis in infectious disease: how bacteria interfere with the apoptotic apparatus // Med.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Microbiol. Immunol. – 2006. – V. 195. – P. 11-19.

20. Дударь Л.В., Петров А.В. Динамика показателей апоптоза мононуклеарных лейкоцитов у больных ревматоидным артритом под влиянием базисной терапии: прогностическое значение // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4. – С. 18-22.

21. Каладзе Н.Н., Аметшаева З.З. Апоптоз и его роль в развитии иммунопатологических нарушений // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – № 4. – С. 84-86.

22. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Роль апоптоза в ишемическом поражении миокарда // Архив патологии. – 2005. – № 5. – С. 23-25.

23. Швембергер И.Н., Гинкул Л.Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 15.

24. White E. Mechanisms of apoptosis regulation by viral oncogenes in infection and tumorigenesis // Cell. Death. Differ. – 2006. – V. 13, N 8. – P. 1371-1377.

25. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И.. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.

26. Гайдаш И.С., Флегонтова В.В., Стериони И.В. Влияние пептидогликанов и липополисахаридов условно-патогенных бактерий на апоптоз нейтрофилов in vitro // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 195-197.

27. Воробьев А.А., Борисова Е.В., Моложаева О.С. и др. Иммуносупрессивное действие патогенных грамотрицательных бактерий // Вестн. Росс. АМН. – 2001. – № 2. – С. 21-25.

28. Косенко Ю.В. Влияние липополисахаридов бактерий на апоптоз моноцитов // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 66-67.

29. Roulston A., Marcellus R.C., Branton P.E. Viruses and apoptosis // Ann. Rev. Microbiol. – 1999. – V. 53. – P. 577-628.

30. Grassm'e H., Jendrossek V., Gulbins E. Molecular mechanisms of bacteria induced apoptosis // Apoptosis. – 2001. – V. 6. – P. 441-445.

31. Behnia M., Robertson A.K., Martin W.J. Lung Infections- Role of Apoptosis in Host Defense and Pathogenesis of Disease // Chest. – 2000. – V. 117. – P. 1771-1777.

32. Зигангирова Н.А., Гинцбург А.Л. Роль апоптоза в регуляции инфекционного процесса // Журн. микробиол. – 2004. – № 6. – С. 106-113.

33. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens // Apoptosis: Intern. J. Program. Cell Death. – 2004. – V. 9, N 4. – P. 399-413.

34. Gueirard P., Druilhe A., Pretolani M., Guiso N. Role of Adenylate Cyclase-Hemolysin in Alveolar Macrophage Apoptosis during Bordetella pertussis Infection In Vivo // Infect. Immun. – 1998. – V. 66, N 4. – P. 1718-1725.

35. Zychlinsky A., Sansonetti P. Apoptosis in Bacterial Pathogenesis // J. Clin. Invest. – 1997. – V. 100, N 3. – P. 167-

171.

36. Косенко Ю.В. Влияние липополисахаридов бактерий на апоптоз моноцитов // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 66-67.

37. Galan J. E., Collmer A. Type III Secretion Machines: Bacterial Devices for Protein Delivery into Host Cells // Science. – 1999. – V. 284, N 5418. – P. 1322-1328.

38. Hilbi H., Moss J.E., Hersh D. et al. Shigella-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. – P. 32895-32900.

39. Yurid U., Wick M.J. Salmonella-induced Apoptosis of Infected Macrophages Results in Presentation of a Bacteria-encoded Antigen after Uptake by Bystander Dendritic Cells // J. Exp. Med. – 2000. – V. 191, N 4. – P. 613-624.

40. Ruckdeschel K., Harb S., Roggenkamp A. Yersinia enterocolitica Impairs Activation of Transcription Factor NF-kappa B: Involvement in the Induction of Programmed Cell Death and in the Suppression of the Macrophage Tumor Necrosis Factor alpha Production // Ibid. – 1998. – V. 187, N 7. – P. 1069-1079.

41. Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchier F. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // Ibid. – 2005. – V. 201, N 6. – P. 937-947.

42. Жирнов О.П., Воробьева И.В., Веселовский Е.М. Ключевая роль Asp16 в протеолизе белка NP вируса гриппа А каспазами в инфицированных клетках // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 6. – С. 8.

43. Gebert B. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation // Science. – 2003. – V. 301. – P. 1099-1102.

44. Shirin H., Moss S.F. Helicobacter pylori induced apoptosis // Gut. – 1998. – V. 43, N 5. – P. 592-594.

45. Menzies B.E., Kourteva I. Internalization of Staphylococcus aureus by Endothelial Cells Induces Apoptosis // Infect. Immun. – 1998. – V. 66, N 12. – P. 5994-5998.

46. Черных Е.Р., Норкин М.Н., Леплина О.Ю. и др. Апоптоз периферических Т-клеток и его роль в патогенезе генерализованной бактериальной инфекции // Rus. J. Immun. – 2001. – N 6. – P. 131-136.

47. Byrne G.I., Ojcius D.M. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen // Nat. Rev. Microbiol. – 2004. – V. 2, N 10. – P. 802-808.

48. Clifton D.R., Gross R.A., Sahni S.K. NF-kappa B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during Rickettsia rickettsii infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 4646-4651.

49. Stevenson H.L., Jordan J.M., Peerwani Z. An intradermal environment promotes a protective type-1 response against lethal systemic monocytotropic ehrlichial infection // Infect. Immun. – 2006. – V. 74, N 8. – P. 4856-4864.

50. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Молекулярные основы

персистенції бруцелл // Журн. мікробиол. – 2006. – № 4. – С. 72-78.

51. Оджиус Д., Дарвил Т., Баволи П. Как остановить хламидию? // В мире науке. – 2005. – № 8. – С. 55-61.

52. Schoier J., Hogdahl M., Soderlund G. Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae-induced cell death in human coronary artery endothelial cells is caspase-independent and accompanied by subcellular translocations of Bax and apoptosis-inducing factor // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2006. – V. 47, N 2. – P. 207-216.

53. Singhera G.K., Chan T.S., Cheng J.Y. Apoptosis of viral-infected airway epithelial cells limit viral production and is altered by corticosteroid exposure // Respir. Res. – 2006. – V. 18. – P. 7-78.

ROLE OF APOPTOSIS AT INFECTIOUS DISEASES

Yu.V. Vyaltseva

SUMMARY. *The protective function of apoptosis against many infectious diseases is proved. However, in some cases this mechanism is instrumental in the survival of pathogens. At the large variety of mechanisms of pathogene influencing on apoptosis, they are realized mainly in two directions strengthening or deceleration of apoptosis.*

The study of apoptosis role in pathogenesis of different infectious diseases will allow not only to influence on infectious process but also to develop purposeful effective therapeutic actions.

Key words: *apoptosis, pathogenesis, infectious diseases.*

© Карпов І.О., Юркевич І.В., Кишкурно Є.П., Качанко Є.Ф., 2007
УДК 616.981.232-002.3-022.7]-07/-085.28

І.О. Карпов, І.В. Юркевич, Є.П. Кишкурно, Є.Ф. Качанко

БАКТЕРІЙНІ ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І АНТИБАКТЕРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Білоруський державний медичний університет, Мінська міська інфекційна клінічна лікарня,
Республіканська лікарня Управління справами Президента Республіки Білорусь

Представлений аналіз сучасних можливостей клінічної, лабораторної діагностики бактерійних гнійних менінгітів і режими антибактерійної терапії пацієнтів різних вікових груп залежно від ймовірної та підтвердженої етіології захворювання.

Ключові слова: *бактерійні менінгіти, діагностика, лікування, антибіотики.*

Бактерійні гнійні менінгіти завжди складні й тому є дуже актуальною практичною проблемою. За останні 5 років рівень летальності при цьому захворюванні коливається від 10 до 24 %, досягаючи в деяких вікових групах 60 % [1-4]. За даними дослідників, від гнійного менінгіту у світі щорічно помирає від 170 до 230 тис. людей [2, 3, 5]. Для бактерійних гнійних менінгітів притаманний ряд важливих особливостей: різноманітність етіологічних форм, швидке наростання симптома-

тики і тяжкості, труднощі диференційної діагностики через превалювання явищ внутрішньочерепної гіпертензії (як при багатьох інших захворюваннях і станах), поява клінічно значущої антибіотикорезистентності у найбільш частих збудників інфекції [6-10]. При терапії гнійних менінгітів доводиться враховувати важливі анатомічні особливості – наявність гематоенцефалічного бар'єру, відсутність лімфовідтоку від головного мозку і мозкових оболонок, суворо обмежений кістковою тканиною об'єм, де розвивається патологічний процес.

Рання й адекватна антибактерійна терапія є ключовим моментом, що визначає результат захворювання. Природно, що особливе значення надається і питанням своєчасної клінічної діагностики менінгітів, яких доцільно торкнутися перед висвітленням проблем лікування.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Світова практика переконливо довела взаємозв'язок між підвищенням поінформованості населення про прояви менінгіту і зниженням летальності від цього захворювання. Успіхи стосовно зниження летальності в країнах Скандинавії безпосередньо визначаються інтенсивністю просвітницької роботи серед батьків і працівників дитячих установ. У Росії й Білорусі населенню (передусім батькам) необхідно надавати інформацію про ранні симптоми цієї недуги ніяк не в меншому обсязі, ніж про «хвороби брудних рук», СНІД та ін.

Труднощі діагностики, швидкоплинність хвороби, наявність «драматичного короточасного поліпшення самопочуття» [7-9] на 6-8-й годині (дуже точна оцінка!) загальновідомі. Значно менше уваги приділяється аналізу помилок лікарів при першому огляді хворого. У той же час вони типові. Як правило, помилково виставляються діагнози: «ГРВІ, гіпертермічний синдром», «ГРВІ, токсична форма», «гострий гастроентерит». У перших двох випадках діагноз сформульований ніби з двох частин. Спочатку лікар зазначає часту нозологічну форму (ГРВІ), а в другій частині підкреслює свої сумніви у цьому діагнозі, відзначаючи нетипово тяжкий ступінь хвороби. Тут відразу має виникнути думка про необхідність виключення у пацієнта саме менінгіту! У третьому випадку в дітей перших 24 міс. життя, за відсутності скарг на біль голови, провідними симптомами менінгіту є блювота, млявість і гіпертермія. При незначному діарейному синдромі або за його відсутності народжуються діагнози «харчова токсикоінфекція», «гострий гастроентерит» і, як наслідок, для лікування вибирається інтенсивна інфузійна терапія.

Доцільність динамічного спостереження за тяжкими неясними хворими не викликає сумнівів. Але для цього хворий вчасно має бути розцінений як тяжкий і, принаймні, як неясний. При всій відносності положень консенсусу 1991 р. з питань сепсису, в сучасних умовах він мав і має значний (невикористаний!) потенціал для оцінки тяжкості стану хворого і виявлення переважаючого клінічного синдрому [11, 12]. При правильному динамічному спостереженні за хворим у стаціонарі з'являється додатковий шанс для своєчасної діагностики клінічно складних випадків захворювання.

Розповсюдження менінгококової інфекції має значні географічні особливості. У 2005 р. відзначені спалахи недуги в Судані, Ємені, Нігерії [1, 13]. У країнах Європи за останні 30 років показник захворюваності не перевищив 2-2,5 на 100 000

населення [13]. Значну небезпеку для життя пацієнта становлять фульмінантні форми захворювання, що перебігають у вигляді менінгококового сепсису з явищами поліорганної недостатності й септичного шоку [3, 14]. Менінгокок займає перше місце як причина гнійних менінгітів у віковій популяції до 18 років [13]. Діти 4-24 міс. складають приблизно 50 % хворих. У пацієнтів з дефектом термінальних компонентів комплексу (C5, C6, C7, C8, C9), так званого мембраноатакуючого комплексу, підвищується ймовірність виникнення хвороби [14]. Для клінічного перебігу менінгококової інфекції характерні гострота початку, лавиноподібне наростання симптоматики, швидкий розвиток ускладнень [3, 13, 14]. Основною причиною летального висліді при гнійних менінгококових менінгітах (не при менінгококцеміях!) слід визнати невчасну діагностику і пізно розпочату терапію [12-14]. Летальність при гнійних менінгітах менінгококового генезу в країнах Євросоюзу не перевищує 3-5 %, тоді як при менінгококцемії досягає 14-17 % [14]. З 60-х років минулого століття сульфаніламідні препарати втратили своє значення для лікування і профілактики менінгококової інфекції, спочатку через появу пеніциліну, а потім – унаслідок антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що швидко вироблялася [15]. Продукування менінгококами β -лактамаз описане, проте трапляється украй рідко [14, 15], так само, як і резистентність штамів мікроорганізму до пеніциліну [14]. Тенденції до появи клінічно значущої резистентності менінгокока до пеніциліну не простежується за більш ніж двадцятирічний період моніторингу, що проводиться в рамках CDC [13]. Практично відсутня резистентність і до другого повсюдно використовуваного препарату в 1970-1990 рр. левоміцетину сукцинату [14, 15]. Причому використання його для лікування генералізованих форм менінгококової інфекції, у тому числі й у поєднанні з пеніциліном, не втратило свого клінічного значення для деяких країн [14]. У той же час застосування левоміцетину сукцинату як стартова терапія при генералізованих формах менінгококової інфекції з розрахунком на його бактеріостатичну дію не виправдане ні з клінічних, ні з патофізіологічних позицій [1, 3, 14]. Висока клінічна ефективність для лікування менінгококової інфекції відзначена при використанні цефалоспоринів III покоління (цефтриаксон, цефотаксим) – основної групи препаратів, використовуваної у сучасному лікуванні гнійних менінгітів [14]. Проте в сучасних умовах необхідно мати чітке уяв-

лення про ефективність кожного генеричного препарату, використовуюваного саме при менінгіті [14]. Практика показує, що безперечно висока ефективність роцефіну і клафорану не може бути автоматично перенесена на всі генеричні цефтриаксони і цефотаксими, зокрема на їх здатність створювати достатню для елімінації мікроорганізму концентрацію антибіотика в спинномозковій рідині. Тому при менінгококовому менінгіті цілком виправдане використання пеніциліну (300 тис. ОД/кг/добу) як стартового препарату [14].

Пневмококовий менінгіт є найчастіше діагностованою етіологічною формою захворювання у дорослих пацієнтів [1, 2, 16, 17], складаючи до 47 % від зареєстрованих випадків гнійних запалень мозкових оболонок [12]. В осіб старше 14 років він зумовлює основну кількість вторинних гнійних менінгітів, що розвиваються після отитів, синуситів і пневмоній [2, 17, 18]. Майже 100 % рецидивних менінгітів у пацієнтів з ліквореєю мають пневмококову етіологію [16]. Менінгіти, спричинені *S. pneumoniae*, часто розвиваються в алкоголіків [2], особливо на тлі тяжкої пневмонії [19], а також після операцій на обличчі та головному мозку [12]. Клінічне значення має передбачена тяжкість захворювання у пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією, хронічною печінковою недостатністю, мієломною хворобою, злоякісними пухлинами [6]. Нині резистентні до пеніциліну штами пневмококів (PRSP) в Європі складають від 4 до 62 % [20, 21]. PRSP часто резистентні й до інших (не β -лактамних) антибіотиків (MDR) – макролідів, тетрацикліну, хлорамфеніколу, сульфаніламідів [21]. MDR відзначається у 9-25 % штамів пневмококів у США [20]. Практичне значення PRSP широко обговорюється в сучасній науковій літературі [5]. Зараз склалася однозначна думка про недостатню ефективність пеніциліну при лікуванні гнійних менінгітів, спричинених відносно резистентними штамми пневмококів, у зв'язку з неможливістю створення в оболонках головного мозку достатньої для елімінації збудника концентрації антибіотика [21]. Відповідно, як стартова терапія доцільне призначення максимальних доз цефалоспоринів III покоління (цефтриаксону або цефотаксиму) у поєднанні з ванкоміцином або рифампіцином [22]. Таке поєднання застосовується з урахуванням можливості проміжної цефалоспоринрезистентності пневмококів, а також для посилення антибактерійної дії β -лактамів при тяжких формах захворювання [21, 22]. Проте для Росії не характерна резистентність пневмококів до

цефалоспоринів, тому навряд чи доцільне стартове використання ванкоміцину. Курс терапії при пневмококовій інфекції становить не менше 10-14 днів [22]. Подовження курсу антибактерійного лікування порівняно з менінгококовою інфекцією пояснюється не тільки повільнішою санацією, але й частотою рецидивування захворювання, а також схильністю до абсцедування процесів, спричинених грампозитивною коковою мікрофлорою [20, 22]. У пацієнтів з великою масою тіла як стартова терапія може бути вибраний цефотаксим, оскільки в цих випадках можливе підвищення добового дозування препарату понад 12 г відповідно до маси пацієнта [5, 6, 22]. Цей же препарат є кращим і для дітей віком до 1 міс., оскільки на відміну від цефтриаксону не викликає у них доброякісної білірубінемії [7]. Ендолюмбальне введення препаратів з метою підвищення концентрації антибіотика в лікворі не виправдане [1, 6, 7]. Проте в літературі трапляються вказівки на успішне ендолюмбальне застосування ванкоміцину в дозі 25 мг [1, 6]. У зв'язку з цим, при розвитку менінгітів, спричинених метицилінрезистентною флорою, перспективним є застосування оксазолідонів (лінезолід) [12, 19, 23]. Ці посилання заслуговують на увагу з урахуванням фармакокінетичних особливостей препарату – передусім поганої прохідності навіть через пошкоджений ГЕБ [23]. Добову дозу цефтриаксону доцільно розділити на 2 внутрішньовенних введення для підтримки оптимальної концентрації антибіотика в лікворі [6]. Профілактична вакцинація проти пневмококової інфекції однозначно приводить до отримання позитивного результату, значно знижуючи ймовірність виникнення пневмококових менінгітів [24].

Гнійне запалення мозкових оболонок стафілококової етіології частіше є одним з проявів сепсису, маючи чітке первинне вогнище. У віковій групі 15-30 років (внутрішньовенна наркоманія) зросла кількість ендокардиту, спричиненого *S. aureus*, першим клінічним проявом якого, що і примусило хворого звернутися за медичною допомогою, є гнійний менінгіт [6, 7]. Завжди тяжкими для діагностики і лікування є епідурити, що перебігають з розвитком гнійного менінгоенцефаліту та мають переважно стафілококову етіологію [25]. Найчастішою і ранньою скаргою хворих є болі в попереково-крижовій ділянці, що примушують лікаря припустити радикуліт, з призначенням відповідної терапії. Проте ще один, не типовий для епідуриту, ранній синдром – виражена інтоксика-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ція (з гіпертермією!) – незаслужено ігнорується [25, 26]. Раннє призначення антибактерійної терапії має принципове значення, оскільки епідурит по суті є ранньою (I-II) стадією формування епідурального абсцесу з швидким розвитком поліорганної недостатності [15]. Як стартова терапія призначаються цефалоспорины III покоління у поєднанні з ванкоміцином [17, 27]. Перспективним є використання лінезоліду [27, 28]. Курси антибактерійної терапії повинні бути тривалими (більше 3 тиж.), з урахуванням поширеності процесу [1, 27, 28]. Часто стафілококовий менінгіт буває у хворих після нейрохірургічних втручань, у пацієнтів, що перебувають на програмному гемодіалізі, мають онкологічні захворювання і цукровий діабет, а також в осіб, які недавно перенесли фурункульоз, остеомієліт, синусит [29]. Причому достатньо часто менінгіт викликається внутрішньолікарняною флорою, що необхідно враховувати при призначенні антибактерійної терапії [28, 29].

Haemophilus influenzae в даний час викликає до 7 % менінгітів, зареєстрованих у США [1, 2]. В Європі ці цифри в різні роки і в різних країнах коливалися від 3 до 7 %. До 1989 р. зазначений збудник був основним, таким, що викликає гнійні запалення мозкових оболонок серед дітей віком до 1 року [30, 31]. З використанням вакцинації зараз вдалося значно знизити захворюваність [32]. Як правило, менінгіти, спричинені *Haemophilus influenzae*, виникають у недоношених дітей, а також у дорослих, які мають тяжку фонову патологію: цукровий діабет, хронічну печінкову і ниркову недостатність, онкологічні захворювання [33]. Все ж таки менінгіти, викликані цим збудником, є переважно дитячою патологією. Привертає увагу факт зростання резистентності мікроорганізму до ампіциліну [1, 33, 34]. Для США ця проблема набула великого значення – до 35 % резистентних штамів [6]. В Європі резистентними до ампіциліну є від 25 % мікроорганізмів в Іспанії до 5 % в Австрії і Швейцарії [1, 6, 7]. Препаратами вибору для лікування менінгітів, спричинених *Haemophilus influenzae*, є цефалоспорины III покоління (цефотаксим, цефтриаксон). Рекомендована тривалість терапії становить 14 днів [33].

L. monocytogenes обумовлює не більше 7 % гнійних менінгітів у США. При цьому летальність досягає 15-29 % [1]. Найчастіше менінгіти цієї етіології реєструються у дітей віком до 1 міс. і у до-

рослих старше 60 років [6, 7]. При цьому значну роль у виникненні даної патології мають фонові захворювання (цукровий діабет, колагенози, онкологічні процеси, хронічна печінкова і ниркова недостатність), а також прийом цитостатиків і кортикостероїдів [1, 6, 7]. Виникнення лістеріозних менінгітів в осіб з нормальним імунітетом (за винятком неонатального періоду, коли менінгіти і сепсис, спричинені *L. monocytogenes*, складають 16 %) досить рідко, але все таки має місце [6]. Захворювання зазвичай пов'язане з виїздом дітей підліткового віку і дорослих в сільську місцевість і вживанням непастеризованого молока й сирів домашнього приготування [1, 7]. Ампіцилін (в експериментальних роботах у поєднанні з гентаміцином) є засобом вибору для лікування менінгітів, зумовлених *L. monocytogenes* [1, 15]. Як альтернативний препарат використовується триметапримсульфаметоксазол [6]. Можливе використання ванкоміцину, проте є дані про повільнішу елімінацію збудника при його використанні [1, 2, 7].

Аеробні грамнегативні бацили (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* та ін.) також можуть бути етіологічним чинником гнійних менінгітів. Захворювання, спричинені цими збудниками, виникають в імуносупресивних пацієнтів, у новонароджених і літніх осіб [15]. Зазначена група збудників досить часто виявляється у пацієнтів, які перенесли нейрохірургічне втручання або черепно-мозкову травму [1, 6]. У цих випадках використовуються цефалоспорины III-IV покоління, у тому числі й антисиньогнійні препарати (цефтазидим) у поєднанні з аміноглікозидами.

Стрептококи групи В викликають 52 % всіх гнійних менінгітів у дітей 1-го місяця життя в США. Вони були отримані при дослідженні вагінальних і ректальних культур у 15-35 % вагітних за відсутності клінічної картини. Горизонтальна трансмісія мікроорганізму цілком доведена. Істотне значення може мати і перенесення мікроорганізму з рук медичного персоналу дитині. Стрептококи групи В можуть викликати менінгіти і у дорослих. Факторами ризику є вік старше 60 років, діабет, вагітність, ІХС, онкологічні захворювання, алкоголізм, печінкова і ниркова недостатність, терапія кортикостероїдами [6].

Таким чином, при проведенні диференційної діагностики і виборі емпіричної антибактерійної

Емпірична терапія гнійних менінгітів

Вік	Вірогідний збудник	Схема терапії
До 1 міс.	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i>	<i>Ampicillin</i> + <i>Cefotaxime</i>
1-3 міс.	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Ampicillin</i> + цефалоспорины 3-го покоління (<i>Cefotaxime</i> , <i>Ceftriaxon</i>) <i>Meropenem</i>
3 міс. – 18 років	<i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины 3-го покоління (<i>Cefotaxime</i> , <i>Ceftriaxon</i>)
18-55 років	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Цефалоспорины 3-го покоління (<i>Cefotaxime</i> , <i>Ceftriaxon</i>)
Старше 55 років	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Aerobic gram-negative bacilli</i>	<i>Ampicillin</i> + цефалоспорины 3-го покоління (<i>Cefotaxime</i> , <i>Ceftriaxon</i>) <i>Meropenem</i>

терапії при гнійних менінгітах слід враховувати дані анамнезу, а також вік пацієнта. Необхідно уточнити:

- наявність і стадію ВІЛ-інфекції (токсоплазма, криптококи);
- недавні подорожі (церебральна форма малярії);
- укуси тварин (сказ) і комах (кліщовий енцефаліт, Лайм-бореліоз);
- проведення імунізації (післявакцинальна реакція);
- алкоголізм – висока вірогідність менінгіту, спричиненого *L. monocytogenes* і *S. pneumoniae*;
- лікворея – пневмококовий менінгіт;
- травма, нейрохірургічне втручання – висока вірогідність менінгіту, викликаного грамнегативними бактеріями.

При огляді хворого принципово важливо встановити наявність висипу (менінгококцемія), синуситів, отитів, пневмонії (пневмокок), ендокардиту (стафілокок).

Емпірична терапія значною мірою визначається віком пацієнта (табл. 1).

Після отримання даних про етіологію захворювання відбувається відповідна корекція лікування. Доцільно оцінювати ефективність терапії, що проводиться, вже через 48 год після її початку.

Суттєва інформація може бути отримана при бактеріоскопії ліквору. Виявлення грамнегативних диплококів може свідчити про менінгококовий

менінгіт, грампозитивних – про вірогідну пневмококову природу захворювання, грамнегативних паличок – про менінгіт, спричинений *H. influenzae*, а грампозитивних паличок – про лістеріозний процес.

Таким чином, гнійні менінгіти, як і раніше, залишаються складною клінічною проблемою. Стартова терапія, як правило, емпірична, призначається з урахуванням віку та особливостей анамнезу пацієнта. Важливе практичне значення для вибору терапії має також бактеріоскопічне дослідження ліквору. Оцінка ефективності лікування повинна бути ранньою і здійснюватися з урахуванням клінічних і бактеріологічних даних.

У жовтні 2005 р. під головуванням професорів В.Б. Белобородова (Росія) та І.О. Карпова (Білорусь) відбулося обговорення рекомендацій Американського товариства інфекційних хвороб задля їх можливого коригування.

Література

1. Schuchat A., Robinson K., Wenger J.D. et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995 // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 337. – P. 970-976.
2. World Health Organization // Weekly Epidemiol Rec. – 1997. – V. 42. – P. 313-318.
3. Gold R. Clinical aspects of meningococcal disease // Vedros N.A., ed. Evolution of Meningococcal Disease. – Boca Raton, Fla: CRC Press, 1987. – P. 69-97.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

4. Beek D., Gans J. Corticosteroids in acute bacterial meningitis // *Cochrane Rev. Abstract*, 2004. © 2004 The Cochrane Collaboration.
5. Fiore A.E., Moroney J.F., Farley M.M. et al. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – V. 30. – P. 71-77.
6. Tunkel A.R., Scheld W.M. Acute meningitis // Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. – P. 959-997.
7. Hasbun R. The acute aseptic meningitis syndrome // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2000. – V. 2. – P. 345-351.
8. Attia J., Hatala R., Cook D.J., Wong J.G. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? // *JAMA.* – 1999. – V. 282. – P. 175-181.
9. Thomas K., Hasbun R., Jekel J., Quagliarello V.J. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – V. 35. – P. 46-52.
10. Sande M.A., Korzeniowski O.M., Allegro G.M. et al. Intermittant or continuous therapy of experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* in rabbits: preliminary observations on the postantibiotic effect in vivo // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – V. 3. – P. 98-109.
11. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 343. – P. 1917-1924.
12. Rahav G., Toledano Y., Engelhard D. et al. Invasive pneumococcal infections: a comparison between adults and children // *Medicine.* – 1997. – V. 76. – P. 295-303.
13. Leake J.A.D., Perkins B.A. Meningococcal Disease: Challenges in Prevention and Management // *Infect. Med.* – 2000. – V. 17, N 5. – P. 364-377.
14. Pathophysiology, treatment, and outcome of meningococcemia: a review and recent experience // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – V. 15. – P. 967-978.
15. Feigin R.D., McCracken G.H.Jr, Klein J.O. Diagnosis and management of meningitis // *Ibid.* – 1992. – V. 11. – P. 785-814.
16. La Scolea L.J.Jr., Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance // *J. Clin. Microbiol.* – 1984. – V. 19. – P. 187-190.
17. Blazer S., Berant M., Alon U. Bacterial meningitis. Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1983. – V. 80. – P. 386-387.
18. Jacobs M.R. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – V. 15. – P. 119-127.
19. Ruiz-Gonzales A., Falguera M., Nogues A. et al. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia // *Am. J. Med.* – 1999. – V. 106. – P. 385-390.
20. Hoffman J., Cetron M.S., Farley M.M. et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 333. – P. 481-486.
21. Pallares R., Linares J., Vadillo M. et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain // *Ibid.* – 1995. – V. 333. – P. 474-480.
22. Friedland I.R., McCracken Jr.G.J. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* // *Ibid.* – 1994. – V. 331. – P. 377-382.
23. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio // *JAMA.* – 1997. – V. 157. – P. 1709-1718.
24. Eskola J., Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – V. 18. – P. 543-551.
25. Spanos A., Harrell F.E.Jr., Durack D.T. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observation // *JAMA.* – 1989. – V. 262. – P. 2700-2707.
26. Hasbun R., Abrahams J., Jekel J., Quagliarello V.J. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 345. – P. 1727-1733.
27. Quagliarello V.J., Scheld W.M. Treatment of bacterial meningitis // *Ibid.* – 1997. – V. 336. – P. 708-716.
28. Aronin S.I. Bacterial meningitis: principles and practical aspects of therapy // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2000. – V. 2. – P. 337-344.
29. Singh N., Paterson D.L., Chang F.Y. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – V. 30. – P. 322-327.
30. Steinhoff M.C. *Haemophilus influenzae* type b infections are preventable // *Lancet.* – 1997. – V. 349. – P. 1186-1187.
31. Yang Y., Leng Z., Shen X. et al. Acute bacterial meningitis in children in Hefei, China 1990-1992 // *Chinese Med. J.* – 1996. – V. 109. – P. 385-388.
32. Levine M.M., Levine O.S. Disease burden, public perception and other factors that influence new vaccine development, implementation and continued use // *Lancet.* – 1997. – V. 350. – P. 1386-1392.
33. Levine O.S., Schwartz B., Pierce N.F., Kane M. Development, evaluation and implementation of Hib vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17. – P. S95-113.
34. Salisbury DM. Summary statement: The First International Conference on *Haemophilus influenzae* type b infection in Asia // *Ibid.* – 1998. – V. 17. – P. S93-95.

BACTERIAL PURULENT MENINGITIS: MODERN PROBLEM OF DIAGNOSTICS AND ANTIBACTERIAL THERAPY

I.O. Karpov, I.V. Yurkevych, O.P. Kishkurno, O.F. Kachanko

SUMMARY. *Currently available data on the management, diagnosis and treatment of bacterial*

meningitis were discussed. Modern antimicrobials and treatment regimens for bacterial meningitis in different age groups depending on presuptive or confirmed etiology were also discussed.

Key words: *bacterial meningitis, diagnostics, treatment, antibiotics.*

© Андрейчин М.А., 2007
УДК 616.34-008.314.4-085.246.8

М.А. Андрейчин

ЕФЕКТИВНІСТЬ СМЕКТИ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНІ ДІАРЕЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Узагальнені дані літератури про ефективність смекти при лікуванні хворих з діареями бактерійної та вірусної етіології. Застосування цього препарату скорочує терміни лікування, пришвидшує нормалізацію частоти і консистенції випорожнень, регрес диспептичних та інтоксикаційних явищ.

Ключові слова: *смекта, лікування, інфекційні діареї.*

Згідно з даними ВООЗ, серед інфекційних хвороб найбільш поширеними є бактерійні та вірусні діареї, щорічно у світі реєструється близько 2 млрд хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ).

В Україні внаслідок частих порушень санітарно-гігієнічного режиму, технології виготовлення, зберігання та реалізації харчових продуктів в останні роки значно погіршилась епідемічна ситуація. Важливу роль, очевидно, відіграє зниження життєвого рівня людей і пов'язане з ним ослаблення природної резистентності організму. Враховуючи незадовільний стан технічного оснащення для очистки води, а також підприємств молочної і харчової промисловості, важко очікувати суттєвого зниження захворюваності на інфекційні діареї в найближчий час [1, 2].

У нашій країні ГКІ за рівнем захворюваності займають друге місце після гострих респіраторних вірусних інфекцій. Серед захворілих 60-80 % складають діти раннього віку, в яких ГКІ мають частіше середній і тяжкий ступінь і нерідко несприятливі висліди. У структурі дитячої смертності від інфекційних причин ГКІ посідають 4-е місце [3].

Серед бактерійних захворювань у світі переважають такі кишкові інфекції, як холера, сальмонельоз, шигельоз, ешерихіоз, стафілококовий токсикоз і група діарей, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами. Вони можуть зумовити тривалу втрату працездатності, економічні збитки, у тяжких випадках призводити до смерті. Все більше місце серед ГКІ займають вірусні діареї.

Такий стан речей спонукає до пошуку ефективних методів запобігання кишковим інфекціям і вдосконалення лікування. Відомо, що клінічний перебіг і наслідки ГКІ значною мірою залежать від своєчасної та адекватної терапії. Поряд з етіотропними засобами, в комплексній терапії ГКІ важливе місце займають дезінтоксикаційні та антидіарейні препарати.

Серед великого асортименту таких засобів особливої уваги заслуговують ентеросорбенти. Нині є широкий вибір цих препаратів різних типів і поколінь. Розрізняють вуглецеві (СКН, СКАН, кістчкові та активовані вуглецеві волокна), кремнійорганічні (силард П, силікс, атоксил, ентеросгель), комбіновані (карайя, каоложе, карбосилан) та природні (поліфепан, актапульгіт, смекта) сорбенти.

З природних ентеросорбентів особливої уваги заслуговує препарат смекта, який має не тільки високу адсорбційну здатність, але й значні обволікальні властивості. На відміну від сорбентів інших груп, для досягнення терапевтичного ефекту потрібний відносно невеликий об'єм препарату. Смекта також має задовільні органолептичні властивості.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

За хімічною будовою смекта – диоктаедричний смектит з листоподібною, пластинчастою структурою. Її високоактивна поверхня містить велику кількість гідрофобних і гідрофільних центрів. У травному каналі смекта адсорбує віруси, бактерії, токсини, гази та іони водню, хелатує солі жовчних кислот. Маючи обволікальні властивості, вона покращує кількісні та якісні показники слизу, збільшує опірність слизової оболонки до дії шкідливих чинників, у т.ч. інфекційних, а також проявляє цитопротекторну дію. Антидіарейний ефект смекти значною мірою пов'язаний з активацією Na^+ , K^+ -АТФ-зи, порушення якої є однією з основних патогенетичних ланок при ГКІ, особливо вірусної етіології [4].

Завдяки високій в'язкості та особливостям мікроструктури смекта утворює плівку на поверхні слизової оболонки кишківника. Взаємодіючи з глікопротеїнами пристінкового слизу, волокна смекти підсилюють резистентність кишкової стінки до впливу агресивних факторів (жовчних кислот, вільних радикалів, β -фактора некрозу пухлин та ін.) [5, 6]. Препарат володіє селективною антибактерійною дією на широкий спектр умовно-патогенних мікроорганізмів, а також зв'язує їх токсини та метаболіти. Крім цього, препарат знижує секрецію води та електrolітів у кишківнику, нормалізує проникність його слизової оболонки, відновлює її ферментативну активність, стимулює фактори згортання крові, сприяючи гемостатичному ефекту при гемоколіті [7, 8]. Разом з цим, смекта практично не набухає і не впливає на час транзиту кишкового вмісту.

Взаємодіючи з муцином слизу, смекта втримується на поверхні слизової оболонки кишківника понад 6 год. Вона сповільнює старіння слизу і збільшує тривалість його життя. Завдяки цьому вона зміцнює шлунково-кишковий слизовий бар'єр і протидіє агресивному впливу патогенних мікроорганізмів, не допускає їх прилипання до ентероцитів. Важливо зазначити, що смекта не змінює кількісний і якісний склад нормальної мікрофлори кишківника і не призводить до порушень водно-електrolітного балансу [9, 10]. Володіючи мембраностабілізуючими властивостями, смекта запобігає руйнівній дії активованих клітин імунної системи, прозапальних цитокінів, що допомагає зберегти ультраструктуру слизової оболонки кишківника [6].

Протизапальну активність діосмектиту у кишківнику підтверджено в експериментальних дослідженнях. Застосування препарату приводило до покра-

щення морфологічного і біохімічного (зниження рівня маркерів перекисного окислення ліпідів, прозапальних цитокінів) стану ураженого кишківника (хронічний хімічно-індукований коліт), а також зниження частоти і тяжкості епізодів діареї [11].

Доведено лікувальну спроможність смекти як при бактерійних, так і вірусних діареях. Препарат може адсорбувати ротавіруси, які є однією з основних етіологічних причин діареї у дітей, особливо в немовлят.

За даними С.О. Крамарєва, Л.О. Палатної (2005), ефективність лікування смектою за схемою, запропонованою виробником, була доведена у дослідженні із залученням 159 дітей, хворих на ГКІ, та контрольної групи зі 156 дітей. Результати наведені у таблиці 1.

Включення смекти до комплексної терапії ГКІ у дітей раннього віку пришвидшувало регрес патологічних симптомів захворювання. Найбільше смекта впливала на швидкість зникнення патологічних симптомів ГКІ, які супроводжувалися ентеритом (секреторні діареї). При цих захворюваннях ефективність лікування відзначено майже у всіх хворих (98 %). При інвазивних діареях з домінуванням симптомів коліту ефективність смекти склала 83,2 %. Найнижчим був позитивний вплив смекти при шигельозі Флекснера та сальмонельозі тифімуриум (71,0-78,9 %), що автори пояснюють малоефективною дією смекти на мікроорганізми, які вже потрапили у слизовий шар кишківника, порівняно з тими збудниками, які знаходяться у його порожнині [3]. Це ще раз підкреслює важливість призначення ентеросорбентів у перші години від початку недуги.

Схожі дані отримано під час проведення клінічних випробовувань смекти в поєднанні з пероральною регідrataцією із залученням понад 500 дітей, хворих на ГКІ, де також було відзначено високу клінічну ефективність цього препарату: нормалізація випорожнень в 1-у добу від початку лікування – у 17 %, через 3 доби – у 24 %, на 3-тю добу – в 38 %. Клінічного ефекту не було в 11 % хворих з тяжкими формами ГКІ (дизентерія Флекснера, сальмонельоз тифімуриум, ешерихіоз, ротавірусна інфекція). Проте у 50 % дітей зберігався висів патогенних мікроорганізмів, тобто виявлено низький санувальний ефект [2]. Автори роблять висновок, що внутрішньоклітинно розташовані мікроорганізми недоступні для смекти, як, мабуть, і для інших ентеросорбентів. Подібні дані отримано в нашій клініці при дослідженні ефек-

Таблиця 1

Тривалість клінічних симптомів ГКІ (у добах) залежно від виду терапії ($M \pm m$)

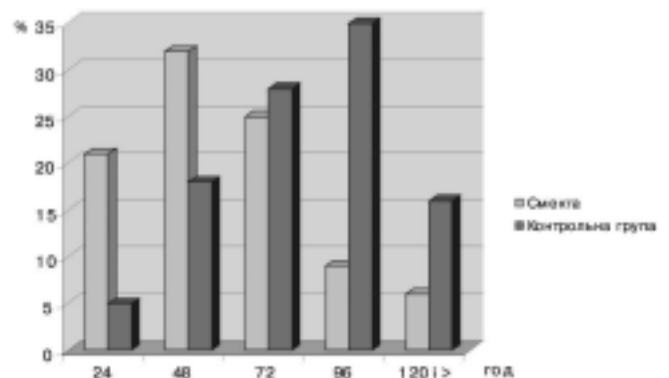
Симптом	Ступінь тяжкості					
	тяжкий			середній		
	Базисна терапія	Базисна терапія + смекта	P	Базисна терапія	Базисна терапія + смекта	P
Інтоксикація	10,8 $\pm$ 0,4	7,1 $\pm$ 0,6	<0,01	4,9 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,4	<0,05
Гарячка	7,0 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6	<0,01	2,6 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2	<0,05
Діарея	11,6 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 0,4	<0,01	5,3 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,2	<0,05
Слиз у випорожненнях	9,5 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 0,5	<0,05	7,6 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,7	<0,05
Кров у випорожненнях	4,5 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,4	<0,05	2,1 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,5	>0,05

тивності смекти в комплексному лікуванні осіб молодого і середнього віку, хворих на харчову токсикоінфекцію, спричинену умовно-патогенними мікроорганізмами (позитивний вплив у 80 % випадків, попередні дані).

На нашу думку, смекту доцільно ширше застосовувати при ротавірусному гастроентериті. Ефективність препарату при цьому захворюванні доведено в контрольованих рандомізованих дослідженнях. Так, за даними А.В. Горелова і співавт. (2006), нормалізація випорожнень при ротавірусній інфекції настає значно швидше, що показано на малюнку 1. Вищий терапевтичний ефект смекти порівняно з контрольною групою встановили вже у 1-й день лікування. Раннє призначення смекти усувало всі клінічні прояви ротавірусної інфекції. Негативного впливу на склад облігатної нормальної мікрофлори кишечника виявлено не було.

У нашій клініці було проаналізовано клінічний перебіг ротавірусної інфекції у 18 пацієнтів. У хворих, які в комплексному лікуванні отримували смекту, встановлено коротшу тривалість діареї (швидша нормалізація частоти і консистенції випорожнень).

Ефективність смектиту доведено і в рандомізованих контрольованих дослідженнях за кордоном. За даними Guarino A. et al. (2001), при спостереженні 804 дітей з гострим гастроентеритом підтверджено високу лікувальну ефективність смектиту в комплексній терапії разом з перораль-



Мал. 1. Строки нормалізації випорожнень у хворих на ротавірусну інфекцію залежно від виду терапії.

ною регідратацією, порівняно з контрольною групою. Апробоване лікування приводило до скорочення тривалості діареї, побічних ефектів не спостерігали [12]. Ці результати знаходять підтвердження і в інших авторів [13, 14].

Висновки

1. Смекту доцільно застосовувати у лікуванні хворих з діареями бактерійної та вірусної етіології.
2. Застосування смекти супроводжується скороченням термінів лікування, пришвидшенням нормалізації частоти і консистенції випорожнень, швидшим зникненням диспептичних та інтоксикаційних явищ.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

3. На сьогодні немає даних за виникнення побічних ефектів при лікуванні цим препаратом за схемою, запропонованою виробником.

Література

1. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
2. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
3. Крамарев С.О., Палатна Л.О. Лікування гострих кишкових інфекцій у дітей за допомогою препарату смекта // Современная педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 64-66.
4. Дегтярева И.И., Опанасик Н.Д., Голота О.В. Применение смекты для лечения основных заболеваний пищеварительного канала // Врачебное дело. – 1994. – № 9. – С. 88-92.
5. Gardiner K.R., Anderson N.H., McCaigue M.D. et al. Adsorbents as antiendotoxin agents in experimental colitis // Gut. – 1993. – V. 34. – P. 51-55.
6. Mahraoui L., Heyman M., Plique O. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor-alpha // Gut. – 1997. – V. 40. – P. 339-343.
7. DuPont C., Moreno J.L., Barau E. et al. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea: a double-blind placebo-controlled trial // J. Pediat. Gastroent. Nutr. – 1992. – V. 14. – P. 413-419.
8. Златкина А.Р. Патофизиологические механизмы диареи // Мукоцитопротекция, патофизиологические и клинические аспекты. – М., 1998. – С. 15-20.
9. Воротынцева Н.В., Горелов А.В., Тартаковская Р.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование использования энтеросорбента смекты в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Педиатрия. – 1992. – № 7. – С. 46-48.

10. Горелов А.В., Трефилова И.Ш., Белова Н.В. Смекта – препарат выбора при лечении ротавирусной инфекции у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 6. – С. 35-38.

11. Gonzalez R., Sanchez F., Martinez-Augustin O. et al. Anti-inflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat // British Journal of Pharmacology. – 2004. – V. 141. – P. 951-960.

12. Guarino A., Bisceglia M., Castellucci G. et al. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. SIGEP study group for Smectite in acute diarrhea // J. Pediat. Gastroent. Nutr. – 2001. – V. 32, N 1. – P. 71-75.

13. Madkour A.A., Madina E.M., El-Azzouni O.E. et al. Smectite in acute diarrhea in children: a double-blind placebo-controlled clinical trial // Ibid. – 1993. – V. 17. – P. 176-181.

14. Yen Z.S., Lai M.S. Best evidence topic report. Smectite for acute diarrhoea in children // Emerg. Med. J. – 2006. – V. 23, N 1. – P. 65-66.

EFFICACY OF SMEKTA IN TREATMENT OF PATIENTS WITH INFECTIOUS DIARRHEAS

M.A. Andreychyn

SUMMARY. *Efficiency of smekta is proved at treatment of patients with diarrheas of bacterial and viral etiology. Application of this preparation shortens the terms of treatment, promotes more rapid normalization of frequency and consistency of stool, involution of dyspepsia and intoxication.*

Key words: *smekta, treatment, infectious diarrheas.*

С.М. Андрейчин, Н.В. Делитканич

Етіологія, патогенез і діагностика хронічних гастритів

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Розкрито еволюцію поглядів на етіологію та патогенез хронічного гастриту (ХГ). Оцінено переваги та недоліки інвазивних і неінвазивних (дихального і фекального тестів) методів діагностики цього захворювання.

Ключові слова: хронічний гастрит, етіологія, патогенез, діагностика.

Рівень захворюваності органів травлення в цілому світі з кожним роком невпинно зростає. Ця проблема є актуальною і в Україні. Важливе місце в структурі гастроентерологічної захворюваності займає хронічний гастрит (ХГ). Захворюваність на ХГ становить 80-85 % серед хвороб гастродуоденальної ділянки, а за кількістю хворих займає перше місце у світі.

Протягом багатьох років основними етіологічними чинниками ХГ вважали погіршеності в харчуванні, психоемоційні перевантаження, шкідливі звички (куріння та зловживання алкоголем) та ін. [1, 2]. Відкриття у 1983 р. австралійськими вченими Ж. Уорреном та Б. Маршаллом *Helicobacter pylori* (Нр) радикально змінило погляди на етіологію, патогенез і підходи до лікування ХГ і виразкової хвороби [3, 4].

Основним етіологічним чинником у розвитку ХГ, зокрема гастриту В, на сьогодні вважається Нр. Це грамнегативні мікроаерофільні бактерії S-подібної форми з джгутиками на одному кінці. Встановлено, що Нр заселяють тільки епітелій шлунка та ділянки шлункової метаплазії в дванадцятипалій кишці [3, 5]. У літературі є повідомлення про участь гелікобактерій в ураженні печінки, жовчного міхура, а також інших органів, які не належать до травного каналу. Американськими мікробіологами доведено, що Нр в деяких випадках можуть набувати кокових форм, тропних до клітин печінки, проникають в гепатоцити, викликають у них деструктивні зміни [6]. Доведена етіологічна роль Нр у розвитку харчової алергії, вегето-судинної дистонії, синдрому Рейно, целіакії, хвороби Паркінсона, мігрені, глаукоми та увеїту, деяких

шкірних захворювань [7, 8].

На сьогодні вивчені основні фактори вірулентності Нр. До них належать джгутики, продукція деяких ензимів і молекул клітинної адгезії. Ці фактори притаманні всім штамам Нр. Існує ряд факторів, які продукуються лише деякими штамми, до них належить, зокрема, вакуолінізуючий цитотоксин *Vac A* і цитотоксин-асоційований антиген *Cag* [9]. За даними біохімічних досліджень, Нр у великій кількості продукує уреазу, яка розщеплює сечовину харчових продуктів до аміаку та вуглекислоти. Аміак і продукти, що утворюються з його участю, є токсичними для слизової оболонки шлунка. Бактерія оточує себе іонами амонію, які зв'язують іони водню, і в такий спосіб захищає себе від руйнівного впливу соляної кислоти шлункового соку [1, 4, 5].

Відомо, що Нр, крім уреазу, яка залужнює кисле середовище шлункового соку, продукує також супероксиддисмутази, протеазу, фосфоліпазу, гемолізін, цитотоксичний канцерогенний білок та інші речовини, які викликають запальні, атрофічні та деструктивні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони [6]. Створивши оптимальні умови для існування, Нр пенетрує шар пристінкового слизу і прилипає до епітеліоцитів. Адгезія бактерій до клітин епітелію провокує індукцію і виділення останніми прозапальних цитокінів. У відповідь на патогенну дію гелікобактерій в ділянці їх персистування здійснюється потік моноцитів і нейтрофілів. Нейтрофільні гранулоцити в нормі перебувають у неактивному стані. Та при їх стимуляції відбувається активація оксидази плазматичної мембрани, інтенсифікуються процеси споживання та окислення глюкози, споживання кисню й утворення активних форм кисню (АФК). АФК виконують захисну роль, володіючи бактерицидною дією на мікроорганізми, але є і дуже токсичними для ендотелію, призводять до руйнування вільних амінокислот. Взаємодія АФК з продуктами метаболізму сечовини призводить до утворення речовин, здатних руйнувати ДНК [10].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Результати досліджень, проведених за останні роки, свідчать, що одним із суттєвих механізмів розвитку пошкоджень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки є інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і пригнічення функціонування антиоксидантної системи захисту (АОСЗ). Процеси ПОЛ низької інтенсивності необхідні для нормального функціонування біохімічних і фізіологічних систем, вони перебігають у всіх клітинах організму [11]. Під впливом тих чи інших чинників порушується співвідношення у функціонуванні систем ПОЛ-АОСЗ. Одним із таких чинників більшість закордонних авторів вважають гелікобактерію. У результаті посилення процесів ПОЛ підвищується вміст у крові супероксидних радикалів, первинних і вторинних продуктів ПОЛ, що призводить до глибшого ураження слизової оболонки травного каналу. Одночасне недостатнє функціонування систем антиоксидантного захисту призводить до розвитку окислювального стресу.

Активация ферментів системи антиоксидантного захисту – каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази – відбувається на початкових стадіях патологічного процесу, а в подальшому їхня активність різко падає.

Згідно з положеннями, прийнятими на Всесвітньому конгресі гастроентерологів, який відбувся у 1990 р. в Сіднеї (Австралія), виділяють такі типи гастритів:

- автоімунний – гастрит типу А;
- Нр-асоційований – гастрит типу В;
- рефлюкс-гастрит – гастрит типу С;
- особливі форми гастриту (еозинофільний, лімфоцитарний, гранулематозний та інші рідкісні форми).

Приблизно 70 % у структурі ХГ належить гастриту типу В, біля 18 % – гастриту типу А, коло 10 % – гастриту, пов'язаному з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, біля 5 % – гастриту типу С і біля 1 % – особливим формам гастритів [11].

Діагностика ХГ ґрунтується на даних, отриманих з допомогою фізикальних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Як правило, загальний стан хворих є середньої тяжкості або близьким до задовільного. Хворі можуть скаржитись на дискомфорт, відчуття важкості, біль в епігастральній ділянці малої інтенсивності, пов'язаний з прийомом гострої, грубої їжі, нудоту, відрижку, печію, здуття, розлади випорожнень. Схильність до запору характерна для гастриту В з підвищеною або збереженою кислотоутворю-

вальною функцією, пронос виникає у хворих із секреторною недостатністю [11]. Часто має місце астеновегетативний синдром. Язик вкритий нальотом, інколи з ознаками гіповітамінозу. Пальпаторно відзначають помірну болючість в епігастральній ділянці.

У діагностиці ХГ застосовують такі дослідження: визначення шлункової секреції, проведення внутрішньошлункової рН-метрії, рентгенологічні методи. Так як поняття ХГ є клініко-морфологічним, то бажано проводити ендоскопічне дослідження, яке дасть можливість оцінити структурні зміни слизової оболонки, провести гістологічне дослідження [12]. Оскільки основним етіологічним чинником виникнення ХГ на даний час вважається Нр, то визначення цих бактерій в організмі є обов'язковою умовою в усіх хворих з патологією шлунка і дванадцятипалої кишки. Сучасних методів виявлення Нр досить багато. Умовно їх можна розділити на прямі та непрямі. До прямих належать методи безпосереднього виявлення збудника – гістологічний, мікроскопічний, бактеріологічний, цитологічний або за допомогою полімеразної ланцюгової реакції [13]. До непрямих належать методи, якими визначають наслідки життєдіяльності збудника: дихальний тест з використанням сечовини, міченої ізотопом вуглецю. Уреаза Нр гідролізує сечовину і у видихуваному повітрі визначають вуглекислий газ з міченим ізотопом С; виявлення антигенів бактерій у фекаліях [12-14].

Розрізняють також інвазивні та неінвазивні методи. Для виконання інвазивних методів необхідне проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) з наступним забором біоптатів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки і дослідження їх гістологічним, бактеріологічним, цитологічним методами й швидким уреазним тестом. Неінвазивні методи не вимагають проведення ЕГДС (дихальний та фекальний тести) [12, 15].

На жаль, жодний з методів не є абсолютно достовірним. Високою чутливістю та специфічністю володіють гістологічний і С-сечовинний дихальний тест, досить точні дані можна отримати за допомогою бактеріологічного, фекального методів і швидкого уреазного тесту [12].

Згідно з рекомендаціями, розробленими і прийнятими Маастрихтським консенсусом-2 (2000), перевагу слід надавати неінвазивним методам діагностики, зокрема дихальному і фекальному тестам. Дихальний тест завоював у світі значну популярність, він є високо специфічним і

чутливим, зручним у користуванні та не має ризику реінфікування. Фекальний тест також володіє високою специфічністю та чутливістю, зручний у користуванні, швидкий (результати можна отримати вже за 2-3 год) [15]. Інвазивні методи, хоча є найбільш достовірними, мають ряд недоліків: супроводжуються неприємними відчуттями для пацієнта, існує ризик повторного інфікування.

Критеріїв для обрання методу діагностики багато: слід визначитися, чи обстеження проводиться з метою діагностики, чи з метою оцінки ефективності антигелікобактерної терапії, а також отримати згоду самого пацієнта, врахувати його матеріальні можливості, а також наявність необхідної апаратури та реактивів у лікувально-діагностичному закладі.

Література

1. Гриценко І.І., Будзак І.Я. Роль пілоричного гелікобактеріозу у генезі роз'яшень слизової оболонки гастродуоденальної зони // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 1. – С. 10-15.
2. Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Кононов І.М., Косинська С.В. Лікування хронічного гастриту з секреторною недостатністю // Там само. – 2004. – № 2. – С. 4-7.
3. Бабак О.Я. Нужна ли антихеликобактерная терапия при хроническом гастрите и пептических язвах? // Там само. – 2001. – № 3. – С. 3-8.
4. Гончар М.Г., Нейко В.Є., Кучірка Я.М. Сучасні аспекти етіопатогенезу виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 3. – С. 116-119.
5. Курик О.Г., Андреев М.Д., Баздирев В.В. Сучасні уявлення про роль інфекції *Helicobacter pylori* в етіології і патогенезі дуоденальної виразки // Там само. – 2005. – № 3. – С. 119-121.
6. Сірчак Є.С. Гелікобактерна інфікованість хворих на цироз печінки // Там само. – 2004. – № 2. – С. 87-89.
7. Зелена І.І. Концентрація аскорбінової кислоти в шлунковому соку та сироватці крові у хворих на хронічний гастрит типу В у динаміці лікування // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3. – С. 26-29.
8. Зелена І.І. Характеристика основних показників обміну заліза у хворих на хронічний гастрит типу В // Там само. – 2006. – № 4. – С. 39-43.
9. Прокопенко В.Д., Нелюбин В.Н., Мудров В.П. и др. Клеточно-опосредованный иммунный ответ на *Helicobacter pylori* // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2001. – № 5. – С. 25-30.
10. Нейко Є.М., Вишиванюк В.Ю. До питання окислювального стресу в патогенезі виразкової хвороби // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 1. – С. 116-118.
11. Григор'єв П.Я., Стародуб Є.М., Яковенко Є.П. та ін. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 26-49.
12. Швець О.В. Дослідження діагностичної ефективності різних методів визначення інфекції *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний антральний гастрит та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1. – С. 77-80.
13. Железнякова Н. М. Пути верификации *Helicobacter pylori* и оценка их информативности при язвенной болезни и хроническом гастрите // Там само. – 2004. – № 4. – С. 46-48.
14. Губергриц Н.Б., Синяченко О.В., Белоконов Т.М. и др. Новые неинвазивные тесты для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* // Там само. – 2004. – № 2. – С. 24-27.
15. Фадеенко Г.Д., Бабак М.О., Ромашкина Л.Н. Первый опыт использования неинвазивной диагностики *Helicobacter pylori* на основании определения антигена // Там само. – 2001. – № 3. – С. 14-15.

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS OF CHRONIC GASTRITIS

S.M. Andreychyn, N.V. Delytkanych

SUMMARY. The evolution of views on etiology and pathogenesis of chronic gastritis is exposed. Advantages and lacks of methods of invasive and uninvase (respiratory and stool tests) of diagnostics methods of this disease are appraised.

Key words: *chronic gastritis, etiology, pathogenesis, diagnostics.*

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9-036.22

**Ж.І. Возіанова, М.А. Андрейчин, С.О. Крамарєв, О.П. Сельнікова, О.І. Поліщук,
К.І. Бодня**

ІНФЕКЦІЇ – РЕАЛЬНА ЗАГРОЗА НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ*

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Харківська медична академія післядипломної освіти

Ситуацію, що склалася з інфекційних і паразитарних захворювань в Україні, оцінено як вкрай незадовільну. Наведено рішення Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини при Президії АМН України від 9 листопада 2006 р.

Ключові слова: інфекційні та паразитарні хвороби, ситуація в Україні, пропозиції.

В Україні складаються вкрай напружені обставини, зумовлені різними інфекціями: зростає загальна смертність від інфекційних хвороб (за останні 15 років – більш ніж в 3 рази), все частіше «дитячі» інфекції уражають дорослих і реєструються у вигляді великих спалахів і навіть епідемій (дифтерія, кір та ін.), велику тривогу спричиняють TORCH-інфекції (одна з провідних причин уродженої патології та/або смерті немовлят), повертаються старі, здавалося б забуті, інфекції (малярія), кожного року з'являються нові (СНІД, пташиний грип, пріонові хвороби та ін.). Наслідками перенесених інфекцій надалі займаються терапевти, кардіологи, невропатологи – лікарі майже всіх фахів. Якщо про туберкульоз та СНІД, про необхідність найактивнішої боротьби з ними багато говорять політики, громадські діячі та працівники різних структур МОЗ України, то про інші інфекції воліють мовчати, а офіційна статистика не відповідає реальному стану. І на цьому тлі йде активне скорочення по всій Україні інфекційних стаціонарів і ліжкового фонду (за останні 10 років – на 15,5 й 39,5 % відповідно), існуючі ліжка нерідко використовуються не за призначенням, а більшість наявних інфекційних стаціонарів мають потребу в капітальному ремонті або реконструкції. Оцінюється робота інфекційного стаціонару за стандартними критеріями – насамперед, за кількістю днів роботи ліжка в році, хоча на цей

показник значною мірою впливає епідеміологічна ситуація, необхідність розміщення хворих у малих (одно-, двомісних) палатах багатопрофільних відділень та ін. У більшості великих міст та областей немає спеціалізованих центрів лікування хворих з хронічною патологією печінки (передусім хронічними вірусними гепатитами), яка становить не менш важливу проблему, ніж СНІД і туберкульоз. Відсутня регулярна офіційна достовірна інформація про епідеміологічну ситуацію в країні, а інформацію про інфекційних хворих, що проходять через приватні клініки, нам одержати не вдається. Відзначається явний дефіцит різних діагностичних тест-систем, у більшості клінік доводиться працювати на застарілому обладнанні, що не може не позначитися на якості діагностики та лікування. Нормативні й законодавчі документи, що стосуються інфекційної служби, явно застаріли.

В Україні підтримується високий рівень інфекційної захворюваності та смертності і серед дітей: за поширеністю інфекції посідають перше місце серед всіх інших причин загибелі дітей, а за офіційними даними – лише 5-6-те – те, що не відповідає справжній ситуації, тим більше, що смертність від таких інфекцій, як гнійні менінгіти та ГРВІ, згідно зі статистикою МОЗ України, реєструють серед захворювань нервової та дихальної систем. Кількість дітей, що загинули від менінгококової інфекції, ГРВІ, гнійних менінгітів, гострих кишкових інфекцій (ГКІ), значно перевищує кількість дітей, які вмерли від туберкульозу й ВІЛ-інфекції, разом узятих. Регулярно реєструються захворювання у вигляді спалахів. До того ж перенесені в дитинстві інфекційні захворювання – основа для формування різних хронічних недуг (патологія серця, аутоімунні гепатити, гломерулонефрити, цукровий діабет та ін.) у дітей, а надалі й дорослих.

* – скорочений об'єднаний виклад доповідей, зроблених на засіданні Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини при Президії АМН України від 9 листопада 2006 р.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

І на такому тлі увага до дитячих інфекцій мінімальна. Триває скорочення інфекційних ліжок і стаціонарів, які у більшості випадків і без того потребують ремонту, переоснащення. Більш того, відповідно до наказу МОЗ України (№ 52 від 31.01.05 р.) на 1/3 зменшена кількість годин у вищих навчальних закладах для вивчення інфекційних хвороб, останні ліквідовані як самостійна навчальна дисципліна, почалася ліквідація кафедр дитячих інфекцій, скорочення навчальних годин. При цьому не враховують, що процеси, які відбуваються при інфікуванні в дитячому організмі, істотно відрізняються від таких у дорослих, вони мають свої закономірності й наслідки навіть у кожній дитячій віковій групі, а інфекціоніст-педіатр зобов'язаний чітко орієнтуватися у всьому цьому різноманітті.

Явно недостатньо уваги відводять внутрішньолікарняним інфекціям (ВЛІ), від яких у світі страждає близько 10 % пацієнтів, причому смертність серед них у 10 разів перевищує смертність серед пацієнтів без інфекції. В Україні й досі не налагоджені офіційний облік і реєстрація ВЛІ, немає також і національної програми з інфекційного контролю (ІК). Існуюча нормативна база стосовно запобігання ВЛІ в стаціонарах різного профілю вкрай застаріла.

Постійного контролю вимагає і система спостережень за керованими інфекціями. У нашій країні ще недостатньо широко використовується світовий досвід застосування препаратів проти пневмококової, менінгококової, Hib-інфекції, та й робота з керованими інфекціями, специфічна профілактика яких здійснюється вже тривалий час, вимагає серйозного вдосконалення.

Кожен четвертий мешканець Землі уражений кишковими паразитами (ВООЗ), щорічно 300-500 млн людей інвазуються малярійними плазмодіями, а токсоплазмоз – один з найпоширеніших представників TORCH-інфекцій. На жаль, офіційна статистика паразитарних захворювань у нашій країні відсутня, а скорочення діагностичних досліджень створює помилкове враження про зменшення числа заражених, наявні далеко не повні дані не відображають реального стану справ.

У нашій країні є всі умови для розповсюдження гельмінтозів, які передаються з м'ясом, рибою, овочами та фруктами і навіть через комах. І при цьому відсутні фахівці-паразитологи: в Україні за останні 10 років кадровий потенціал зменшився більш ніж на 50 %, а умов для формування нових кадрів немає. Немає й засобів специфічної терапії,

на цьому тлі збільшується кількість хворих з тяжкими формами захворювань, які не піддаються стандартним методам терапії.

Завжди слід пам'ятати про інфекції як зброю масового ураження і майбутні неминучі зіткнення зі старими й новими мікроорганізмами-вбивцями.

Рішення Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини при Президії АМН України від 9 листопада 2006 р.

Заслухавши та обговоривши пакет доповідей, об'єднаних загальною назвою «Інфекції – реальна загроза населенню України», провідних фахівців з інфектології та паразитології (акад. АМН України Возіанової Ж.І., проф. Андрейчина М.А., проф. Крамарєва С.О., проф. Сельнікової О.П., д. мед. н. Поліщук О.І., проф. Бодні К.І.), ухвалили: визнати ситуацію, що склалася з інфекційних і паразитарних захворювань в Україні, вкрай незадовільною, такою, що потребує найбільшої уваги та активних дій, спрямованих зараз лише стосовно СНІДу та туберкульозу.

З урахуванням цього, Наукова Рада вирішує звернутися в МОЗ України і Кабмін з пропозиціями:

1. Припинити подальше скорочення інфекційних ліжок. Забезпечити стабільне фінансування «Державної програми будівництва сучасних інфекційних лікарень (відділень) для дорослих і дітей в обласних центрах і великих містах на 2004-2010 рр.», що була затверджена Кабміном України 23 грудня 2003 р. (№ 1906).

2. В обласних центрах і великих містах вирішити питання про створення гепатологічних центрів, оснащених сучасною діагностичною апаратурою, діагностикумами, кваліфікованими, спеціально підготовленими фахівцями-гепатологами.

3. Припинити ліквідацію кафедр дитячих інфекцій, виділити «дитячі інфекції», використовуючи наявний досвід, в самостійну навчальну дисципліну, збільшивши до того ж кількість годин, відведених на її вивчення у вищих навчальних закладах.

4. Вирішити питання про створення вкрай необхідного в наших умовах єдиного наукового центру контролю за інфекціями, що дозволить планувати та здійснювати новітні дослідження, у т.ч. молекулярно-генетичні, аналіз і прогноз інфекційної захворюваності.

5. Розробити програму контролю за внутрішньолікарняними інфекціями (ВЛІ). Внести зміни до офіційного реєстру інфекційних хвороб, зокрема, реєстрацію ВЛІ й Hib-інфекції.

6. Розробити Державну Програму боротьби з паразитарними хворобами людей і тварин та їх про-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

філактики. Передбачити в регіонах організацію територіальних референс-лабораторій для діагностики паразитозів, у т.ч. і тканинних, вивчення особливостей їх регіонального розповсюдження.

7. Забезпечити лікувальні заклади достатньою кількістю медикаментів для лікування невідкладних станів, паразитозів, найтяжчих форм малярії.

8. Створити в МОЗ України самостійну структуру для вивчення та оцінки роботи інфекційних клінічних закладів різного рівня, якості надання медичної допомоги на догоспітальному та госпітальному етапах, що дозволить об'єктивно оцінити пріоритети в інфектології, намітити план першочергових заходів. Ця структура не повинна підлягати санепідемслужбі, працюватиме з нею на рівних, очолювати її повинен штатний лікар-інфекціоніст.

9. Для заміни вкрай застарілої медичної документації, законодавчих актів з інфекційних хвороб варто терміново створити комісію за участю провідних фахівців – інфекціоністів і паразитологів. Ця комісія

зможе особливо активно працювати, якщо буде створена структура, зазначена в пункті 8.

10. Визначити місце приватних клінік у боротьбі з інфекціями, можливість і спосіб обміну інформацією з цими закладами.

Академік НАН та АМН України
Ю.І. Кундієв.

INFECTIONS – REAL THREAT FOR POPULATION OF UKRAINE

Zh.I. Vozianova, M.A. Andreychyn, S.O. Kramaryev, O.P. Selnicova, O.I. Polishchuk, K.I. Bodnya

SUMMARY. Situation, that consisted of infectious and vermin diseases in Ukraine, is appraised as extremely unsatisfactory. The decision of Scientific council on theoretical and prophylactic medicine at Presidium of AMS of Ukraine from November 9, 2006 is adduced.

Key words: infectious and vermin diseases, situation in Ukraine, suggestions.

© Голяченко О.М., 2007
УДК 614.2:33(477)

О.М. Голяченко

ЕКОНОМІЧНИЙ АСПЕКТ РЕФОРМУВАННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано економічну ефективність ринкової системи охорони здоров'я, моделі Бісмарка, колишньої радянської системи та моделі Беверіджа. Зроблено висновок про суттєву перевагу моделі Беверіджа, яка дає змогу досягти найвищої ефективності за найменших витрат.

Ключові слова: охорона здоров'я України, реформування, економічна ефективність.

Історія становлення економічної теорії нинішньої системи охорони здоров'я коротка, але вельми повчальна. Дослідження на цю тему в колишньому СРСР розпочались з 60-х років збіглого століття.

Характерною особливістю соціалістичного суспільства було віднесення охорони здоров'я, а точніше системи медичної допомоги, до невиробни-

чих сфер народного господарства. Це трактувалось так: праця охоронців здоров'я безпосередньо впливала на людину, розвивала її здібності, зберігала і відтворювала її робочу силу, але вартості не створювала. Оце заперечення вартості медичної допомоги було чи не найголовнішою методологічною причиною її економічної неефективності та поступового занепаду.

Проблеми економіки охорони здоров'я були розділені на дві частини: першу – міжгалузеву, або загальну, і другу – галузеву, або конкретну. До першої частини були віднесені питання, пов'язані з тією роллю, яку виконувала охорона здоров'я у відтворенні суспільного продукту та робочої сили, вдосконалення характеру суспільних відносин.

Було виконано багато досліджень, які свідчили про великий позитивний вплив охорони здо-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

ров'я на відтворення і збереження робочої сили шляхом зниження захворюваності, смертності та інвалідності як загалом, так і від окремих причин, серед різних вікових і професійних прошарків людності.

Зокрема, було встановлено, що співвідношення витрат і отриманого економічного ефекту від організації відповідних лікувально-профілактичних заходів серед хворих на серцево-судинні недуги склало 1:12, серед хворих зі злоякісними новоутвореннями – 1:19 тощо.

До другої частини економіки охорони здоров'я були віднесені питання раціонального використання усіх її прямих та побічних ресурсів і матеріальної бази. При цьому під раціональністю використання ресурсів мали на увазі не економію коштів, а їхнє найповніше використання з максимальним ефектом для здоров'я людей, з врахуванням останніх досягнень науково-технічного прогресу та медичної науки. Були обґрунтовані певні напрямки реалізації завдань конкретної економіки охорони здоров'я, зокрема:

- 1) аналіз ефективності використання в галузі наявних ресурсів;
 - 2) теоретичні та практичні питання нормування праці в системі медичної допомоги;
 - 3) економічне обґрунтування можливості задоволення потреб населення в лікувально-профілактичній допомозі;
 - 4) вдосконалення господарського механізму управління галуззю;
 - 5) розробка критеріїв і використання вартісних показників у системі медичної допомоги;
 - 6) проведення економічних експериментів.
- Найбільше праць стосовно конкретної економіки охорони здоров'я відносяться до перших двох напрямків. Особливу увагу дослідників, починаючи із 70-х років, займала проблема використання ліжкового фонду. Це не дивно. Адже на утримання ліжок витрачалось не менше 70 % усіх коштів, що передбачались для медичної допомоги.

Були відмічені такі основні вади у функціонуванні ліжок, що призводили до значних економічних втрат. По-перше, це неповна зайнятість ліжок. Дослідники відмічали великі коливання т.зв. простою ліжок щодо окремих типів стаціонарів, фахів тощо. Загалом біля третини усіх збитків, що тягло за собою неефективне використання ліжок, припадало саме на їх незайнятість. Серед основних причин незайнятості ліжок називались: їхня недосконала профілізація за фахами і рівнями об-

слуговування, вплив сезонного фактора захворюваності, слабкий рівень управління тощо.

Другою важливою вагою у функціонуванні ліжок вважалось перевищення термінів лікування хворих, що знижувало оборот ліжка. За своїми економічними наслідками ця вада мало чим поступалась попередній. Серед факторів, які призводили до надмірних термінів перебування хворого на ліжку, основними були недостатня наступність у роботі поліклінік і стаціонарів, зокрема слабе використання діагностичних можливостей поліклініки перед направленням хворого в стаціонар, затягування т.зв. діагностичного періоду, тобто періоду встановлення кінцевого клінічного діагнозу, низька якість лікування, практика фінансування ліжко-дня, а не лікування хворого, або, іншими словами, відсутність економічних стимулів для зниження термінів лікування.

Все гострішою ставала потреба пошуків шляхів удосконалення системи медичної допомоги через вдосконалення господарського механізму управління галуззю та через проведення економічних експериментів.

В найбільш повному і цілісному вигляді це знайшло своє відображення в розробці концепції т.зв. нового господарського механізму та проведенні експерименту з її впровадження в трьох регіонах Росії – Кемеровській, Куйбишевській областях та м. Ленінграді. Після цього була спроба впровадити цей механізм і в Україні.

Суть нового господарського механізму була такою. Змінювався порядок фінансування медичної допомоги. Замість фінансування статей бюджету передбачалось виділення коштів з розрахунку на одного мешканця. Ці кошти мали передаватись первинній ланці – амбулаторіям і поліклінікам.

Інші установи – стаціонари, служба швидкої допомоги, а також обласні лікувально-профілактичні заклади – мали заробляти гроші, тобто мали оплачуватись їхні послуги за надання допомоги тим пацієнтам, які направлялись первинною ланкою. Вводився своєрідний внутрішньогалузевий госпрозрахунок.

Лікувальні заклади отримували можливість заробляти додаткові кошти. Вони складались із таких джерел, як оплата понаднормативної допомоги при понаднормативній захворюваності, оплата лікування виробничих травм, отруєнь, дорожно-транспортних пригод, харчових отруєнь і гострих кишкових захворювань, що сталися через порушення санітарно-протиепідемічного режиму.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Додатковими коштами могли стати заощадження в результаті зниження тимчасової втрати працездатності за умови, що профспілки погоджувались передати їх медичним установам, а також різноманітні платні послуги за надання т.зв. нетрадиційних методів і засобів лікування.

З усіх зібраних таким чином коштів створювався єдиний фонд фінансових коштів закладу, який, у свою чергу, поділявся на три частини: матеріальні витрати, розрахунки з іншими організаціями, оплата відсотків за кредити; фонд соціального та виробничого розвитку і фонд оплати праці. Останній розділявся на основний фонд заробітної платні та фонд матеріального стимулювання.

Якщо з основного фонду заробітної платні оплачувалась праця трудівників згідно з посадами, які вони займали, умов їхньої праці та кваліфікаційної категорії, то фонд матеріального стимулювання призначався для заохочення результатів поточної діяльності, цебто він давав надбавку до заробітної платні за результатами роботи за минулий місяць або квартал.

Для посилення економічних важелів в управлінні запозичувалась така визначальна засада організації медичної допомоги в країнах ринкової системи, як вільний вибір лікаря.

Передбачалось впровадження бригадних методів роботи. Для цього потрібні були вакантні посади працівників, їхню роботу могли виконувати наявні працівники і розподіляти увесь фонд заробітної платні згідно з т.зв. коефіцієнтом трудової участі.

Для підсилення мотивації праці передбачався і такий захід, як більш гнучка система оцінки кваліфікації трудівників: збільшувалось число платних категорій, а сам процес присудження категорій мав демократизуватись або передаватись із рук обласних управлінь охорони здоров'я безпосередньо провідним медичним закладам.

Жодне з положень нового господарського механізму, за винятком бригадних методів роботи, так і не знайшло втілення на практиці.

Не було введено порядок фінансування медичної допомоги з розрахунку на 1 мешканця. Це пояснювалось відсутністю методики відповідних розрахунків. Насправді, такий порядок вимагав внесення радикальних змін в систему організації медичної допомоги. Адже в містах і дотепер зосереджено в декілька разів більше матеріально-кадрових ресурсів порівняно із сільськими районами. Фінансування охорони здоров'я мешканця зразу ж ставило міські лікувальні заклади у стан

фінансової невизначеності. Не зрозуміли нововведення й обласні лікувальні заклади. З провідних установ, які не лише тяжили над первинною ланкою, а й здійснювали організаційно-методичне керівництво нею, вони раптом мали попадати у фінансову залежність від неї. До того ж первинна ланка, як найслабкіша в системі медичної допомоги, не змогла взяти на себе ці функції.

Вкрай слабкими виявились додаткові джерела фінансування. По-перше, вони не мали чіткої законодавчої бази. Міркування відомства охорони здоров'я виявились зовсім не обов'язковими для інших відомств, які мали платити гроші. По-друге, наростали економічні труднощі. Медичні заклади виявились неспроможними обґрунтувати рівень т.зв. наднормативної захворюваності. Це була плата за довголітнє нехтування потребами медико-статистичної служби. Але основною причиною було те, що робітник на виробництві був і досі залишається його найдешевшим елементом, то ж вкладати кошти в охорону його здоров'я просто не вигідно. Відсутність коштів зробила проблематичним створення фонду матеріального стимулювання.

Обласні управління охорони здоров'я не делегували медичним закладам права на оцінку кваліфікації їхніх працівників, бо не захотіли позбавити себе цього вельми вагомого важеля адміністративного впливу на підпорядковані їм заклади.

Практично не було зроблено навіть спроби перейти на вільний вибір лікаря. Окрім нерозуміння значної частини медичних працівників, над якими тяжіла загроза втратити хоч і низькооплачуване, але все ж робоче місце, на заваді стали організаційні перепони. В радянській системі медичної допомоги не було лікаря, який єдиний відповідав за здоров'я пацієнта, тож потрібно було вибирати бригаду, а це складно як системі, так вкрай обтяжливо і незрозуміле пацієнту.

Певного розвитку досягли бригадні форми роботи, однак в тих регіонах і тих лікувальних закладах, що вирізнялись відносно меншою забезпеченістю медичними кадрами. Отже, сподівання на те, що економічні важелі, хай і науково-обґрунтовані, можуть самі по собі удосконалити віджилу систему медичної допомоги, виявились марними. Цей досвід вкрай повчальний і для сьогодення. Сподівання, що ринкові важелі самі по собі удосконалять існуючу систему медичної допомоги, поки не справджуються.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Повна невдача із впровадженням нового господарського механізму змусила дослідників та організаторів практичної охорони здоров'я звернути свої погляди у бік т.зв. страхової медицини. Таку назву отримала система медичного забезпечення населення багатьох сучасних розвинутих країн, визначальною рисою фінансування якої є т.зв. медичне страхування.

В 1990 р. Міністерство охорони здоров'я України висунуло концепцію економічної реформи охорони здоров'я на основі бюджетно-соцстрахівської системи фінансування. Концепція мала вирішити такі три основні завдання: посилити зацікавленість підприємств і населення в проведенні оздоровчих і профілактичних заходів; забезпечити стійкий приплив коштів для потреб охорони здоров'я за рахунок позабюджетних джерел; демократизувати систему управління. Із багатющого західного досвіду акцент було зроблено на одному – на джерелах фінансування медичної допомоги. Без будь-якого економічного аналізу ефективності роботи існуючої системи медичної допомоги було зроблено єдиний безапеляційний висновок, що всі її біди полягають у недостатньому фінансуванні. Безперечно, такий висновок можна було пояснити двома обставинами: значно нижчою часткою витрат, що виділяються з нашого бюджету на медичну допомогу порівняно з розвинутими країнами та сучасним рівнем медичної допомоги, її якістю та ефективністю. Але без ґрунтового аналізу причин такого становища, без відповіді на питання, чи лише обмежене фінансування в цьому винне, будувати концепцію економічних реформ в охороні здоров'я навряд чи доцільно.

Збільшення асигнувань на медичну допомогу концепцією передбачалось таким чином: непрацююча частина суспільства отримувала медичну допомогу за рахунок бюджетних асигнувань, працююча – за рахунок підприємств, установ та організацій. Ці кошти отримувались шляхом обов'язкового та добровільного медичного страхування.

Концепція залишилась на папері. Не було визначено місця, шляхів створення та ролі страхових товариств в економічній реформі охорони здоров'я. Між тим на шляху створення страхових товариств, що займалися б медичним страхуванням, існувало та існує ряд суттєвих перепон. По-перше, страхові товариства, що вже існують в Україні і займаються різними видами страхування, побудовані на комерційних засадах. Комерціалізація охорони здоров'я економічно недоцільна,

наслідки її в українських умовах, як виявилось пізніше, були вкрай негативні. Основу страхових товариств складають фахівці трьох типів: юристи (їх у нас нема, як і багатьох законів функціонування охорони здоров'я в ринкових умовах), економісти (їхнє число вкрай недостатнє), висококваліфіковані експерти-лікарі (вони мали перейти з нині існуючих органів управління охороною здоров'я). Але найвагомішою причиною, що практично не допустила реалізації концепції т.зв. бюджетно-страхової медицини, як і перед цим нового господарського механізму, була застаріла, економічно неефективна система медичної допомоги. Не були розкриті причини її організаційних слабкостей, науково обґрунтовані шляхи їхнього усунення.

Перед президентськими виборами в Україні 1999 р. раптово з'явилась медична громадська ініціатива під назвою «Пульс України», яка запропонувала свій варіант економічної перебудови галузі. Вона систематизувала існуючі в світі моделі організації медичної допомоги і звела їх до 4 варіантів.

Модель перша – ринкова. Вона реалізована у США. У ній лікарі та населення взаємодіють як рівні суб'єкти ринку. Професіонали (лікарі) пропонують свої послуги, споживачі (пацієнти) купують ці послуги за власні кошти.

Модель друга – ринкові відносини, що регулюються державою (система Бісмарка). У цій моделі лікарі залишаються вільними суб'єктами, які пропонують свої послуги на ринку. Держава законодавчим шляхом зобов'язує працедавців солідарно брати участь у частковій оплаті медичної допомоги за допомогою неприбуткових страхових установ. Решту доплачують пацієнти. Ця модель реалізована у Німеччині, Франції, Бельгії.

Модель третя – Беверіджа. Держава істотно обмежує ринкові відносини. Медична допомога гарантується усім громадянам. Гарантом виступає держава. Лікарі працюють за наймом. У пацієнтів немає можливостей ринкового вибору. Забезпечується соціальна стабільність. Ця модель реалізована у Великій Британії, Канаді, Італії, Норвегії.

Модель четверта – радянська, яку автори чомусь називають моделлю Семашка. У цій моделі, як нам відомо, взаємодія лікарів і пацієнтів суворо регламентується державою. Умови надання медичної допомоги максимально уніфікуються.

Ініціатори «Пульсу» для України запропонували т.зв. п'яту модель – державно-комунальну, у якій існуючі державні бюджетні механізми доповнюва-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

лись солідарною участю населення у відшкодуванні видатків на охорону здоров'я.

Отже, визначальне питання усілякої моделі – хто її утримуватиме. Досі за всю багатовікову історію існування медицини були відомі три джерела її утримання – приватні кошти пацієнтів, громадські кошти, державні кошти.

Якщо подивитись на питання історично, то спостерігаємо лише різницю у співвідношенні цих трьох джерел утримання медицини. В кожній країні система охорони здоров'я пройшла власний історичний шлях розвитку та її сьогодишнє співвідношення трьох джерел утримання або фінансування є продуктом цього розвитку.

У світі пересічні витрати на охорону здоров'я з 1948 до 1997 рр. зросли з 3,4 до 7,9 % ВВП. Відомі коливання вкладаються в діапазон: 1,2 % ВВП (Таджикистан) – 20 % (Куба). В Україні ці витрати в останні роки склали таку частку ВВП (%): 1996 р. – 2,7; 1997 р. – 3,4; 1999 р. – 3,3; 2000 р. – 2,8; 2002 р. – 2,4, 2005 р. – 2,8.

Визначальна ознака теперішнього стану української охорони здоров'я полягає в тому, що держава неприпустимо применшила свої видатки на її утримання (до 20-30 %), а трагедія в тому, що здійснюється спроба теоретично обґрунтувати та виправдати це явище.

Причому співіснують думки, які суперечать одна одній. З одного боку, стверджується, що держава повинна залишити за собою надання медичної допомоги пенсіонерам, інвалідам, дітям, а також швидкої та невідкладної допомоги і допомоги соціально-небезпечним групам хворих. Якщо врахувати, що пенсіонери, діти та інваліди складають 60 % усього населення і дають не менше 80 % усіх хвороб, то вкупі зі швидкою допомогою і допомогою соціально-небезпечним групам хворих це складає мінімум 90 % усіх витрат. З іншого боку, стверджується, що держава бідна і дати більше того, що вона тепер дає, не може.

Оцінюючи модель Семашка, автори «Пульсу України» припускають ще однієї суттєвої неточності. Вони наголошують на її економічності, під якою розуміють те, що показники ефективності системи охорони здоров'я досягають тих самих значень, що і в розвинених країнах, проте за істотно менших (у десятки разів) видатків. Щодо істотно менших (не в десятки, а в сотні разів) видатків, то тут автори «Пульсу» праві, а от щодо показників ефективності системи охорони здоров'я, то якраз навпаки.

Основною вадою радянської системи охорони здоров'я була її економічна неефективність. Спроба впровадити новий господарський механізм – це спроба наблизитись до моделі Беверіджа. Їх поєднують такі спільні риси: свобода вибору лікаря і лікувального закладу, оплата праці працівників і фінансування діяльності медичного закладу залежно від обсягу та якості наданих послуг, децентралізація управління.

Попри безсумнівні переваги моделі Беверіджа над моделлю Семашка, автори «Пульсу України» зробили несподіваний висновок, що для України ця модель не підходить через слабкі економічні можливості держави. Ця модель, мовляв, для заможних країн. Якраз навпаки. Саме ця модель економічно найдоцільніша, даючи змогу досягти найвищої ефективності за найменших витрат. Саме те, що тепер потрібно Україні.

ECONOMIC ASPECT OF HEALTH CARE REFORMING IN UKRAINE

O.M. Holyachenko

SUMMARY. Economic efficiency of the market system of health protection, model of Bismarck, former soviet system and model of Beveridge is analysed. A conclusion is made about substantial advantage of Beveridge model, which enables to attain the greatest efficiency at the least charges.

Key words: health protection in Ukraine, reformation, economic efficiency.

ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА РУДЕНКО АНТОНІНИ ОЛЕКСІЇВНИ

Руденко Антоніна Олексіївна народилася у м. Дніпропетровськ. У 1951-1953 рр. навчалася у Київському медичному училищі, після закінчення якого працювала медичною сестрою. У 1957 р. вступила у Київський медичний інститут ім. акад. О.О. Богомольця, який закінчила у 1963 р. Деякий час очолювала дільничну лікарню в с. Веселинівка, працювала педіатром у Києві.



З 1969 р. розпочалася плідна діяльність Антоніни Олексіївни у Київському НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського – на початках практикуючим лікарем, молодшим, а згодом – старшим науковим співробітником, завідувачкою відділення грипу, ГРЗ та нейроінфекцій. Здобутий лікарський досвід, глибокі теоретичні знання та виконані нею наукові дослідження реалізувалися у кандидатській дисертації «Діагностика і трудова експертиза при грипі, парагрипі та аденовірусних захворюваннях з переважним ураженням нервової системи». Вчена довела роль неспецифічної сенсibilізації організму у респіраторних вірусних інфекціях, запропонувала критерії їх ранньої діагностики, довела переваги визначення флюоресціюючих антитіл у спинномозковій рідині порівняно з вірусологічними та серологічними методами ранньої діагностики вірусних менінгітів і менінгоенцефалітів. У 1988 р. А.О. Руденко успішно захистила докторську дисертацію на тему «Умови та патогенетичні механізми затяжного перебігу гострих пневмоній при грипі та інших респіраторних вірусних захворюваннях». У цій праці вперше описано клінічний перебіг пневмоній, спричинених клебсієлою озени та мікоплазмою галініс, клінічні варіанти легіонельозу в Україні, показана залежність розвитку затяжного перебігу гострих пневмоній при грипі та інших ГРЗ від виду збудника, ступеня кардіо- і гемодинамічних порушень та імунної недостатності, роль у цьому циркулюючих імунних комплексів. Обґрунтовано ефективність і доцільність застосування мефенамінової кислоти як інтерферону- та імуностимулятора в комплексному лікуванні хворих.

З 29 квітня до 3 травня 1986 р. А.О. Руденко брала участь у наданні медичної допомоги населенню, яке постраждало від аварії на Чорнобильській АЕС. Жертовна праця у зоні високого радіаційного забруднення підірвала її здоров'я і наслідки цього Антоніна Олексіївна відчуває й досі.

З 1992 р. по 2004 р. А.О. Руденко була головним позаштатним інфекціоністом Міністерства охорони здоров'я України. За цей період виконано колосальний обсяг роботи, багато сил і часу віддано організації боротьби з інфекційними хворобами в Україні. Антоніна Олексіївна часто виїжджала на епідемічні спалахи, брала безпосередню участь у їх ліквідації, активно впроваджувала в клінічну та епідеміологічну практику нові методи діагностики, лікування і профілактики інфекцій. Брала активну участь у підготовці нових наказів з проблем сальмонельозу, гострих кишкових інфекцій, менінгококової інфекції, токсоплазмозу, наказу «Про удосконалення інфекційної служби в Україні» та ін. Під керівництвом і за безпосередньою участю ювілярки створені тимчасові стандарти процесу стаціонарної допомоги інфекційним хворим (1999 р.) і Державні соціальні стандарти України з надання медичної допомоги інфекційним хворим в амбулаторно-поліклінічних умовах (2003 р.), розроблено ряд проектів законів України, відповідних підзаконних нормативних документів (Накази МОЗ України, методичні рекомендації, оперативні плани дій та ін.).

За час своєї наукової діяльності А.О. Руденко брала участь у роботі наукових міжнародних конгресів і симпозіумів: IV Міжнародного конгресу з інфекційних та паразитарних хвороб (Варна, Болгарія, 1978 р.), VIII міжнародного конгресу з імунореабілітації (Канни, Франція, 2002 р.), I Конгресу педіатрів-інфекціоністів Росії (Москва, 2002 р.), VI Російського з'їзду лікарів-інфекціоністів (Санкт-Петербург, 2003 р.), Російсько-Італійських конференцій (Санкт-Петербург, 2000-2004 рр.), XIV Всеросійської конференції «Нейроімунологія» (Санкт-Петербург, 2005 р.); міжнародних симпозіумів у Польщі, Латвії, Литві; виступала з доповідями на з'їздах інфекціоністів; невропатологів і психіатрів; мікробіологів і вірусологів; мікробіологів, епідеміологів, паразитологів України, численних науково-практичних конференціях.

А.О. Руденко – автор і співавтор понад 240 наукових праць, окремих глав у «Довіднику з диференціаль-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ної діагностики інфекційних хвороб», багатьох методичних рекомендацій, інформаційних листів тощо. Результатом плідної наукової діяльності Антоніни Олексіївни стало присвоєння їй 25 листопада 2005 р. вченого звання професора.

А.О. Руденко – член спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. акад. Л.В. Громашевського, член комісії з гострих в'ялих паралічів при МОЗ України, член комісії з організації забезпечення та координації робіт щодо централізованої закупівлі вакцин, інших імунобіологічних препаратів і дезінфекційних засобів, була членом Центральної атестаційної комісії при МОЗ. Антоніна Олексіївна входить до редколегії журналу «Сучасні інфекції» та редради журналу «Інфекційні хвороби».

Діяльність Антоніни Олексіївни Руденко високо оцінена державою – у 1996 р. їй надано почесне звання Заслуженого лікаря України.

Завдяки високому професійному рівню, порядності й доброзичливості у стосунках, а також життєрадісному характеру та оптимізму Антоніну Олексіївну шанують і люблять численні співробітники і друзі.

Щиро вітаємо ювілярку і бажаємо їй міцного здоров'я, щастя і творчої енергії на довгі роки.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
адміністрація і співробітники Інституту
епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України,
редакції журналів «Інфекційні хвороби»
і «Сучасні інфекції».*

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9(092)

ГУРАЛЬ АНАТОЛІЙ ЛЕОНТІЙОВИЧ (70 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

19 лютого 2007 р. виповнюється 70 років з дня народження відомого вченого в галузі епідеміології, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Гуралю Анато́лія Леонтьовича.

Після закінчення в 1961 р. Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, А.Л. Гураль розпочав трудову діяльність у Баранівській районній лікарні Житомирської області на посаді лікаря-епідеміолога. У 1964 р. поступив до аспірантури в Київський НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології (тепер – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України), де розпочалася його плідна діяльність і в якому пройдений шлях від аспіранта до завідувача лабораторією вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції. У 1969 р. А.Л. Гураль захистив кандидатську, в 1987 р. – докторську дисертації, у 2000 р. йому було присуджене вчене звання професора, а у 2002 р. – почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.



Наукові дослідження А.Л. Гуралю щодо вивчення закономірностей епідемічного процесу вірусних гепатитів, особливостей парентерального механізму передачі збудників гепатитів В і С у сучасних умовах є істотним внеском у розвиток вчення про епідеміологію цих інфекцій. Успішні дослідження шляхів і факторів передачі збудників, структури епідемічного процесу гепатитів В і С та багатофакторності його розвитку дозволили А.Л. Гуралю визначити ряд теоретичних положень про епідеміологічну значущість прихованого парентерального механізму передачі в їх розповсюдженні, дослідити вплив соціальних та економічних чинників на механізм передачі збудників гепатитів В і С, на якісні й кількісні параметри епідемічного процесу вірусних гепатитів. Під керівництвом А.Л. Гуралю вивчені епідеміологічні особливості внутрішньолікарняних гепатитів В і С, основні фактори, що сприяють поширенню цих інфекцій серед персоналу та пацієнтів лікувальних закладів різного профілю; епідеміологічні паралелі між гепатитами В, С та ВІЛ-інфекцією; розроблена стратегія специфічної лабораторної діагностики вірусних гепатитів; науково обґрунтована система і структура епідеміологічного нагляду за парентеральними вірусними гепатитами в Україні. Окремим напрямком наукової роботи було вивчення епідеміологічних особливостей роз-

повсюдження орнітозу в Україні, ролі хламідіозів ссавців у патології людини; розробка наукових основ і принципів медичної оцінки вірусних препаратів, що застосовуються в народному господарстві.

Професор А.Л. Гураль успішно поєднує теоретичні розробки з їх практичним втіленням. Він є одним із засновників та науковим консультантом першого вітчизняного підприємства з виробництва препаратів для діагностики найактуальніших для країни інфекційних хвороб. Пріоритетність науково-практичних розробок підтверджена 34 патентами на тест-системи для діагностики ВІЛ-інфекції, гепатитів В, С, сифілісу та ряду інших, що пройшли державну реєстрацію в Україні та широко застосовуються в практиці охорони здоров'я. А.Л. Гуралем опубліковано понад 300 наукових праць, серед яких підручник з епідеміології (1993 р.), практичне керівництво з основ інфекційного контролю (1997 р.), навчальний посібник з лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу (1999 р.), практичні посібники з імуноферментного аналізу, серологічної діагностики TORCH-інфекцій, гепатитів В і С та ВІЛ-інфекції (2003-2004 рр.). А.Л. Гураль є членом двох спеціалізованих рад з присудження наукових ступенів із спеціальностей «епі-

деміологія» та «інфекційні хвороби», Координаційної ради з питань забезпечення виконання наукової частини «Національної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги і лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004-2008 рр.», редакційної колегії журналу «Лабораторна діагностика» і редакційної ради журналу «Інфекційні хвороби».

Численні друзі, колеги та учні цінують ювіляра не тільки за наукові і громадські заслуги, але й за його людяність, порядність, непересічний оптимізм, почуття гумору та веселу вдачу.

Бажаємо Анатолію Леонтійовичу доброго здоров'я, творчої наснаги, нових здобутків, здійснення планів і бажань.

*Колектив Інституту епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
АМН України,
правління Асоціації інфекціоністів України,
редакції журналів «Інфекційні хвороби»
і «Лабораторна діагностика».*

© Колектив авторів, 2006
УДК 616.9-022.9

СПІЛЬНА ЗАЯВА АКАДЕМІЙ НАУК: «ПТАШИНИЙ ГРИП ТА ІНШІ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»

Зараз світ стикнувся з проблемою розповсюдження пташиного грипу. Є реальна можливість його переростання в нову пандемію людського грипу. Пандемії трапляються рідко, але можуть мати руйнівні наслідки для здоров'я людей у всьому світі. ТГРС (тяжкий гострий респіраторний синдром) призвів до значних економічних збитків, які оцінені в 30 млрд доларів США. Соціальні та економічні наслідки пандемії грипу можуть бути ще значнішими.

Пташиний грип є тільки однією з багатьох інфекційних хвороб, які становлять для нас глобальну загрозу. Він безпосередньо завдає збитків для торгівлі птицею, але й має серйозний потенціал спричинити пандемію серед людей. Щоправда, сьогодні він не становить найбільшої загрози для людства в глобальному масштабі. Однак заходи, до яких ми вдаємося сьогодні стосовно пташиного грипу, можуть бути корисними і при інших інфекційних

хворобах (наприклад, створення національних і міжнародних систем нагляду за захворюваністю). Це має вирішальне значення для світової спільноти – не забути про ці хвороби, коли активно вирішуються проблеми пташиного грипу. З іншого боку, пташиний грип міг би стати стимулом для покращення системи дослідження та запобігання у глобальному масштабі тим небезпечним хворобам, які виникають вперше чи повторно.

Досвід останніх років показав, що заходи контролю за новими зоонозними захворюваннями – як стосовно стримування їх поширення, так і щодо зменшення економічних втрат – повинні бути ретельно скоординовані в міжнародному масштабі.

Рекомендації

Всі країни світу повинні співпрацювати з метою розв'язання проблем, пов'язаних з пташиним грипом, а

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

також задля розробки довгострокових стратегій боротьби з новими інфекційними хворобами. Це вимагає координації зусиль в глобальному масштабі між усіма зацікавленими сторонами, включаючи уряди, науковців, фахівців з охорони здоров'я, ветеринарів, економістів, представників бізнесу та широкої громадськості.

Тому ми звертаємось до світових лідерів, особливо тих країн, які зібрались на зустріч «великої вісімки» у Санкт-Петербурзі в липні 2006 р., втілити в життя наступні рекомендації. Зі свого боку, ми також намагаємось співпрацювати з урядами та іншими партнерами для досягнення цих цілей.

- Закликаємо підтримати існуючі міжнародні ініціативи, щоб контролювати і боротись з пташиним грипом, зокрема ініціативи Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Всесвітньої організації здоров'я тварин (ВОЗТ), Організації ООН з питань продовольства і сільського господарства та Світового банку. ВООЗ зокрема розробила попередній протокол щодо своєчасного реагування і стримування можливих пандемій, включаючи аспекти біобезпеки і розробку ряду інших рекомендацій. Країни повинні звернути особливу увагу на ці рекомендації при проектуванні та здійсненні власних національних стратегій в очікуванні можливої появи пташиного грипу та інших пандемічних загроз у межах своїх держав.

- Закликаємо надати допомогу країнам, що розвиваються, у здійсненні своїх національних стратегій щодо пташиного грипу та інших інфекційних хвороб, у створенні відповідної інфраструктури (особливо для контролю і виявлення захворювань), а також допомогти найбільш вразливим прошаркам населення зменшити неминучі соціальні й економічні наслідки спалахів інфекційних хвороб.

Не всі країни на сьогодні мають достатні можливості для реалізації заходів боротьби з пташиним грипом або іншими інфекційними хворобами. Така інфраструктура надзвичайно важлива для забезпечення захисту від цієї загрози, підтримуючи економічний ріст і стабільний розвиток. На нещодавній міжнародній конференції країн-донорів у Пекіні в січні 2006 р. було підтверджено готовність урядів і міжнародних організацій підтримувати скоординовані дії країн, що розвиваються, в їх зусиллях, спрямованих на протистояння пташиному грипу. Такі заходи повинні бути виконані.

- Глобальний нагляд є основоположним засобом контролю за новими та зоонозними хворобами. Наявна багатокomпонентна і нескоординована система не відповідає географічним обсягам і громадським та науковим можливостям. Заходи для вдосконалення і координації залучатимуть багаторівневі національні та міжнародні урядові установи, а також різноманітні наукові, медичні

й неурядові організації як зацікавлені сторони у теперішніх і майбутніх системах.

Тому уряди країн «великої вісімки» повинні провести незалежне, доказове дослідження (наприклад між-академічною радою, включаючи експертів від країн «великої вісімки» і країн, що розвиваються) для розробки рекомендацій щодо подальшого вдосконалення глобальних можливостей для стеження за цією загрозою. Таке дослідження включило б відповідні механізми координації та оповіщення, громадські, наукові й технологічні можливості, а також встановило б співвідношення витрат для підвищення можливостей світової системи нагляду за захворюваннями.

- Міжнародна наукова й медична спільнота повинна мобілізуватись для розробки нових вакцин і препаратів, а також нових, швидших методів виробництва вакцин (сучасні світові можливості сезонного виробництва протигрипозної вакцини становлять близько 300 млн доз на рік). Також необхідно провести більше досліджень для кращого розуміння найефективніших шляхів використання наявних вакцин і ліків, доступних на ринку.

Враховуючи зоонозне походження пташиного грипу і декількох інших важливих інфекційних хвороб, уряди й наукові кола повинні заохочувати міжнародну співпрацю між експертами в галузі охорони здоров'я людей та ветеринарами для розробки нових методів виявлення, діагностики, профілактики і лікування інфекційних хвороб, беручи до уваги різні умови довкілля та різне розміщення населення у світі, різноманітні можливості ефективного реагування на спалахи хвороб.

- Необхідно заохотити уряди до ширшої співпраці в питаннях збору клінічних та епідеміологічних даних. Спалах ТГРС оголив проблеми обміну клінічними даними про інфікованих пацієнтів. Країни повинні здійснювати стратегічні заходи, які б дозволили доступ і обмін клінічними даними, особливо на ранніх стадіях пандемії, для того, щоб інформація про захворювання, найбільші ризики, найкраще лікування і догляд за хворими могли бути визначені й надані.

Більше того, національні стратегії, що зараз розробляються, повинні включати протоколи для оцінки втручання до і протягом можливих спалахів, таким чином, щоб ця інформація була доступна для інших країн, які ще не були заражені. Необхідно заснувати партнерські дослідницькі мережі та відповідну інфраструктуру.

- Багато проблем, пов'язаних з грипом, також стосуються й інших інфекційних хвороб. Слід зазначити, що інші інфекційні хвороби, такі як туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД, малярія і гарячка Ебола, дуже часті в малорозвинених країнах і призводять до колосальних економічних втрат. Боротьба з цими хворобами сьо-

годні профінансована недостатньо. Світова спільнота повинна гарантувати, що зосередження на пташиному грипі не шкодить, а швидше стимулює розвиток широкої і забезпеченої інфраструктури з можливостями реагування на цілий ряд глобальних інфекційних загроз.

Підписи представників

*Бразильської академії наук,
Королівського наукового товариства Канади,
Китайської академії наук,
Академії наук (Франція),
Німецької академії природознавців «Леопольдіна»,
Національної академії Лінчеї (Італія),
Наукової ради Японії,
Академії наук Південної Африки,
Королівського наукового товариства (Великобританія),
Індійської національної академії наук,
Російської академії наук,
Національної академії наук (Сполучені Штати Америки).*

24.08.2006 р.

© Івахів О.Л., 2007
УДК 616.9(063)

VII З'ЇЗД ІНФЕКЦІОНІСТІВ УКРАЇНИ

26-29 вересня 2006 року на Полтавщині в м. Миргороді на базі санаторію «Миргород» відбувся VII з'їзд інфекціоністів України на тему «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема». Понад 250 делегатів і учасників зі всіх областей України і АР Крим, а також гості з-за кордону зібрались на цей форум (фото 1).



Фото 1. Полтавчани вітають делегатів з'їзду.

Серед гостей були головний інфекціоніст збройних сил РФ, зав. кафедри інфекційних хвороб Санкт-Петербурзької військової академії, доц. В.М. Волжанін, заслужений діяч науки РФ, чл.-кор. РАМН, академік РАПН, зав. лабораторією НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського, проф. Й.В. Шахгільдян (Москва, РФ), проф. Ж.О. Ребенок (Республіка Білорусь) та ін. Генеральним спонсором з'їзду виступила фармацевтична компанія «Шеринг Плау».

Наукова програма з'їзду була присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань клінічної інфектології. Розглядалися сучасні технології діагностики і лікування інфекційних хвороб у дітей і дорослих, раціональне застосування нових протівірусних, антибактерійних, імунотропних та інших засобів. Обговорювались також питання реорганізації та вдосконалення інфекційної служби в сучасних умовах.

Доповіддю «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема» з'їзд відкрив голова Асоціації інфекціоністів України проф. М.А. Андрейчин. Доповідач зазначив, що, за офіційною статистикою, інфекційні хвороби займають друге-третє місце серед хвороб людської популяції. Але багато захворювань, етіологічним чинником яких є живий збудник, традиційно відносять до неінфекційних (наприклад, апендицит, пневмонія, холецистит, пієлонефрит). Якщо врахувати і їх, то у структурі

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

захворюваності людей гострі та хронічні хвороби з участю інфекційних і паразитарних чинників займають коло 60-70 %. Згідно з даними ВООЗ, яка враховує лише найбільш важливі та соціально значимі захворювання, у кожного третього померлого причиною смерті були інфекційні хвороби. Іншими словами, серед причин смерті перше місце займають інфекції та паразитози, друге – хвороби органів кровообігу, третє – онкопатологія, четверте – хвороби органів дихання. Згідно зі статистичними даними Міністерства охорони здоров'я, сумарна щорічна інфекційна захворюваність в Україні за 15 років незалежності змінилась мало, залишаючись приблизно на одному рівні: у 1990 р. – 3 970 випадків на 100 тис. населення, а у 2005-му – 4 247. Разом з тим, смертність від інфекційних хвороб різко зросла: у 1990 р. – 11,5 випадків на 100 тис. жителів, у 2005-му – 36,6 (збільшення у 3 рази). Причому смертність від туберкульозу зросла в 3,1 разу, а від інших інфекцій і паразитозів – у 3,09 разу, тобто так само. Але проблемі туберкульозу держава приділяє багато уваги (безплатне лікування, посилене харчування, санаторно-курортні заходи і таке інше). Інфекційні ж лікарні часто у край незадовільному стані, без належних побутових умов, харчування і лікування за власний рахунок. За таких обставин хворі не звертаються за спеціалізованою допомогою і відмовляються від госпіталізації. Пропозиції доповідача щодо поліпшення надання медичної допомоги інфекційним хворим знайшли своє втілення у рішеннях з'їзду.

На підсумках роботи інфекційної служби за останні 10 років і перспективах боротьби з інфекційними хворобами в Україні зупинився головний позаштатний інфекціоніст МОЗ проф. С.О. Крамарев. Він зазначив, що хоча з ряду інфекційних хвороб протягом останніх декількох років захворюваність дещо знизилась, проте ситуація в цілому залишається складною. Тому необхідно розробити і запровадити в практику охорони здоров'я оновлені стандарти і протоколи надання медичної допомоги хворим з інфекційними захворюваннями на різних етапах окремо; створити накази МОЗ з організації інфекційної служби в Україні; підвищити матеріально-технічну базу інфекційних стаціонарів, особливо на рівні областей, із придбанням сучасного лікувально-діагностичного обладнання; створити в кожній області лікувально-консультативні центри з інфекційних хвороб, бюджетні та позабюджетні фонди для накопичення коштів для лікування високо затратних захворювань (хронічні вірусні гепатити, герпесвірусні інфекції, СНІД); внести зміни до нового навчального плану підготовки лікарів у вищих медичних навчальних закладах, що стосується збільшення кількості годин на викладання інфекційних хвороб та дитячих інфекцій.

З великою увагою було заслухано доповідь Ю.А. Дашо, Р.С. Остяка (Львів, Івано-Франківськ) про шляхи вдосконалення і реформування медичної допомоги інфекційним хворим (фото 2). Були окреслені шляхи структурної перебудови служби зі зазначенням функцій на кожному з чотирьох рівнів. В оцінці діяльності інфекційних стаціонарів, на переконання доповідачів, слід ка-



Фото 2. Виступає заступник голови Асоціації інфекціоністів України Ю.А. Дашо.

тегорично відмовитись від показника «виконання ліжко-днів». Невиконання плану ліжко-днів повинно розглядатись як успіх служби. При цьому ні в якому разі не слід скорочувати ліжка і штати, оскільки це призведе до різних «хитрощів» – переводу матерів у категорію хворих, затримки виписки хворих зі стаціонарів й інше. Інфекційну службу слід об'єднати з епідеміологічною і здійснювати фінансування з бюджету з розрахунку на одного мешканця на боротьбу з інфекційними хворобами. Фінансування може бути змішане – кошти з державного бюджету, фінансування з обласного бюджету, кошти територіальних громад. Повинні бути розроблені стандарти надання допомоги інфекційним хворим і визначений гарантований рівень спеціалізованої допомоги. Були розглянуті питання про соціальні пільги та статус працівників інфекційної служби. Ситуація, яка склалася в нашій службі, на думку доповідачів, – абсурдна. Молодші медсестри з догляду за хворими (палатні сестри), медичні сестри, сестри-господині, пропрацювавши в інфекційній лікарні 10 років, можуть йти на пільгову пенсію на 5 років раніше. У той же час лікар, який повний робочий день перебуває біля хворого, цих пільг немає. Знаючи, що з'їзд інфекціоністів має право законодавчої ініціативи, було запропоновано створити групу фахівців і підготувати у Верховну Раду пропозиції про пільги і статус працівників інфекційної служби.

Низка доповідей була присвячена проблемі гострих і хронічних вірусних гепатитів. Цікавим було повідомлення проф. М.М. Городецького і співавт. (Київ) про розповсюдження ТTV- і HGV-інфекцій та клінічну оцінку стану здоров'я осіб з позитивними генетичними маркерами цих хвороб. Про гепатит С як загальномедичну проблему, поширення його в Україні, шляхи профілактики доповів проф. А.Л. Гураль (Київ). Досвідом активного виявлення хворих із вірусними ураженнями печінки і тактикою їх ведення поділилась проф. Г.М. Дубинська (Полтава). На сучасних поглядах на патогенез і терапію

гострої печінкової енцефалопатії у хворих на вірусні гепатити зупинились проф. В.П. Малий і співавт. (Харків, Ужгород). Автори детально висвітлили основні механізми розвитку печінкової енцефалопатії, інформативні критерії тяжкості при фульмінантному гепатиті, принципи патогенетичної терапії, зокрема, ліквідацію дисбалансу амінокислот за допомогою аміноплазмалю (Гепа-10 %). Про лікування фульмінантних вірусних гепатитів доповіли доц. А.М. Печінка і А.В. Шкурба (Київ). Було зазначено про ефективність у лікуванні таких хворих плазмаферезу, інгібіторів протеолізу, глюкокортикостероїдів, а також препарату цитраглініну (сполука L-аргініну та бетаїну).

Ряд доповідей було присвячено удосконаленню комплексної терапії хронічного гепатиту С. Так, досвідом застосування рибарину в лікуванні хворих на цю недугу поділились проф. А.Д. Вовк і співавт. (Київ), використання рибавіну – канд. мед. наук І.А. Боброва (Київ), призначення задаксину – проф. Л.В. Мороз (Вінниця), верорибавіну – проф. В.П. Малий (Харків), берлітіону – доц. О.В. Рябоконь (Запоріжжя). Про ефективність застосування біциклолу в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити розповів проф. І.А. Зайцев (Донецьк).

Цікавою та інформативною була доповідь проф. Н.Б. Губергріц (Донецьк) про роль вірусів гепатитів В і С у канцерогенезі, фактори ризику виникнення, ранні клінічні ознаки, сучасну інструментальну діагностику цієї недуги і принципи лікування хворих з використанням пегінтрону, рибавіну, задаксину.

Про імунізацію автолейкоцитами як метод лікування аутоімунних процесів у хворих на хронічні вірусні гепатити доповіли проф. Б.А. Герасун і співавт. (Львів). На канонах противірусної терапії хронічного гепатиту С зупинився Е.З. Бурневич (Москва, РФ). Про можливості неінвазивних методів оцінки гістологічної активності та стадії фіброзу печінки при хронічному гепатиті С розповів к.м.н. Д.Є. Телегін (Львів). Проф. Н.В. Харченко (Київ) зупинилась на сучасних підходах до лікування захворювань печінки з позицій доказової медицини, зокрема продемонстровано високу ефективність у комплексному лікуванні хворих препаратів цитраглініну і урсодезоксихолевої кислоти.

Під час сателітного симпозиуму фармацевтичної компанії «Хоффман-Ла Рош» проф. І.А. Зайцевим (Донецьк), проф. Л.В. Мороз (Вінниця), Є.В. Крюковим (Севастополь), канд. мед. наук І.А. Бобровою (Київ) були висвітлені нові тенденції в лікуванні хронічних гепатитів В і С. Проф. Т.М. Лопаткіна (Москва, РФ) зупинилась на противірусній терапії цирозів печінки внаслідок гепатиту С.

Про ефективність вакцинації проти гепатиту А для профілактики і ліквідації спалахів цієї хвороби поділились досвідом чл.-кор РАМН, проф. Й.В. Шахгільдян і співавт. (Москва, РФ).

Крім проблеми вірусних гепатитів на з'їзді розглядали й питання удосконалення лікування хворих на герпетичні інфекції. Зокрема, на сучасних проблемах лікування герпесвірусних інфекцій зупинились проф. А.О. Руденко і Л.В. Муравська (Київ). Цікаві думки щодо зна-

чення герпесвірусних інфекцій в організмі висловив проф. І.В. Богадельніков (Сімферополь). Клінічним аспектам нейроінфекцій у дітей присвятила свою доповідь проф. Л.А. Ходек (Харків). Про високу ефективність специфічного внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні новонароджених з цитомегаловірусною інфекцією та імунокомпрометованих пацієнтів доповіли проф. Л.І. Чернишова і співавт. (Київ).

На клініко-імунологічних аспектах бактерійних нейроінфекцій, зокрема, пневмококовому і менінгококковому менінгоенцефалітах, морфологічних змінах у головному мозку при цих патологічних станах, раціональній антибіотикотерапії зупинились проф. В.М. Козько і співавт. (Харків). Про складності інтенсивної терапії менінгококкового сепсису в дітей у сучасних умовах, раціональне застосування антибіотиків, глюкокортикоїдів, антиагрегантів, інгібіторів протеолізу, гемодинамічну підтримку з використанням гекодезу, реосорбілакту, сорбілакту доповіли проф. М.А. Георгіянц і співавт. (Харків).

Значне місце в роботі з'їзду було відведено питанням застосування індукторів ендogenous інтерферону-утворення в комплексному лікуванні інфекційних хворих. Доц. М.І. Дземан і співавт. (Київ) розповіли про досвід застосування аміксину – полімодального противірусного препарату широкого спектру дії для профілактики і лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій; доц. А.І. Бузун (Харків) доповів про доклінічні та клінічні випробування цього препарату щодо високого заразного грипу птахів (А/Н5N1). Інформативним був виступ проф. Л.Р. Шостакович-Корецької (Дніпропетровськ) про клінічну ефективність таблетованої та ін'єкційної форм циклоферону при вірусно-бактерійних діареях у дітей, при ГРВІ, а також при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

Низка доповідей була присвячена актуальним питанням діагностики і терапії розповсюджених й рідкісних в Україні гельмінтозів і протозоозів. Інформативними щодо цієї проблеми були доповіді проф. С.О. Крамарева (Київ), проф. К.І. Бодні (Харків), проф. І.Б. Ершової (Луганськ).

Про нові лікувальні технології при інфекційних хворобах, зокрема, використання ацикловіру, зовіраксу, протефлазиду при оперізувальному герпесі, лаферону інгаляційно і гропрінозину при ГРВІ, смекти – при ротавірусному гастроентериті доповів проф. М.А. Андрейчин (Тернопіль). На ефективності лінексу для корекції біоценозу кишків у пацієнтів з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи наголосила проф. Г.А. Анохіна (Київ). Корисними в комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції різної етіології є препарати біоспорин і субалін, зазначив доц. К.М. Легеза (Дніпропетровськ). Цікавим було повідомлення доц. О.М. Зінчука і співавт. (Львів) про епідемічні особливості Лайм-бореліозу у Львівській області.

Ці й багато інших наукових розробок увійшли до збірника матеріалів з'їзду.

Багато нового і корисного почерпнули учасники з'їзду на спеціалізованій виставці медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів, яка відбулась у дні роботи форуму.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

У заключний день роботи з'їзду було розглянуто організаційні питання. Зі звітною доповіддю від правління Асоціації виступив голова проф. М.А. Андрейчин. Він зазначив, що робота правління Асоціації за звітний період була спрямована на активне впровадження в життя рішень VI з'їзду. Як пропонував з'їзд, значно активізувались наукові дослідження недостатньо вивчених вірусних хвороб, зокрема гепатитів В і С, а також G, TTV, ВІЛ-інфекції, цитомегаловірусної та інших герпетичних хвороб, рота- і коронавірусних інфекцій тощо. Впроваджено нову тактику вакцинації та ревакцинації дітей і дорослих із урахуванням досвіду зарубіжних країн. Розроблено паспорт щеплень. У діагностиці інфекційних хвороб і наукових дослідженнях ширше застосовуються методи полімеразної ланцюгової реакції, імуноферментного аналізу, моноклональних антитіл, радіоімунного дослідження.

За звітний період було проведено 7 науково-практичних конференцій і нарад, а також 4 пленуми Асоціації. На розгляд наукових форумів, як правило, виносилися актуальні питання клінічної інфектології залежно від епідеміологічної ситуації в країні. Щорічно до пленуму Асоціації видавався збірник матеріалів.

На з'їзді було представлено «Довідник Асоціації інфекціоністів України», в який ввійшли дані щодо д-рів мед. наук, канд. мед. наук, професорів, доцентів, старших наукових співробітників, позаштатних обласних дорослих і дитячих, АР Крим і м. Києва інфекціоністів, голів обласних науково-практичних медичних товариств інфекціоністів. Шкода, що не всі обласні товариства надали анкетні дані для цього довідника.

Обговорення звіту викликало жваву дискусію, під час якої пропонувались нові напрямки роботи Асоціації. Роботу правління визнано задовільною, обрано новий склад правління і президії Асоціації. Головою Асоціації інфекціоністів України на новий термін одноголосно обрано проф. М.А. Андрейчина. До складу президії увійшли: проф. С.О. Крамарев, Ю.А. Дашо (заступники голови), доц. О.Л. Івахів (секретар), акад. АМН України, проф. Ж.І. Возіанова, проф. М.М. Городецький, проф. А.О. Руденко, проф. В.П. Малий, к.мед.н. Н.А. Ничик.

Правлінням Асоціації інфекціоністів України за вагомий вклад у боротьбу з інфекційними хворобами були нагороджені почесними медалями проф. Бондарев Л.С., Демідкін В.О., проф. Герасун Б.А., доц. Копча В.С., доц. Никитюк М.П., проф. Нікітін Є.В., Остяз Р.С., Дуфинець Н.М., проф. Богадельников І.В., проф. Михайлова А.М. Ряд членів Асоціації за вагомі здобутки в лікувально-профілактичній і науковій роботі у сфері інфекційних хвороб були нагороджені почесними грамотами.

За результатами роботи було прийнято рішення VII з'їзду інфекціоністів України, ухвалено також звернення до перших посадових осіб країни. Створено робочу групу з підготовки нових Наказів МОЗ стосовно реорганізації надання медичної допомоги інфекційним хворим.

На цьому з'їзді завершив роботу. Завдяки зусиллям проф. Г.М. Дубинської, її колег і підлеглих з'їзд інфекціоністів відбувся на високому організаційному рівні, надзвичайно цікаво і вміло було організовано дозвілля учасників форуму.

*Секретар Асоціації інфекціоністів України
доц. О.Л. Івахів.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9(063)

РІШЕННЯ VII З'ЇЗДУ ІНФЕКЦІОНІСТІВ УКРАЇНИ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ – ЗАГАЛЬНОМЕДИЧНА ПРОБЛЕМА»

VII з'їзд інфекціоністів України відбувається в період зростання інфекційної захворюваності у світі, постійного виникнення нових, у тому числі особливо небезпечних, хвороб, загрози біотероризму.

Велике занепокоєння викликає поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу, вірусних гепатитів, гострих респіраторних, герпетичних, кишкових та арбовірусних інфекцій, що становить загрозу для національної безпеки держави. Інфекційні хвороби займають провідне місце в структурі смертності та захворюваності людей і є загальномедичною проблемою.

Враховуючи наведене вище, з'їзд вирішив:

1. Прийняти звернення до перших посадових осіб держави щодо необхідності суттєвого покращення до-

помоги інфекційним хворим та опублікувати його у засобах масової інформації.

2. Асоціації інфекціоністів України у співпраці з МОЗ і АМН України розробити Національну програму боротьби з інфекційними хворобами і просити МОЗ подати її до затвердження урядом.

3. Звернутися до МОЗ України з пропозицією створити при ньому Національний Центр боротьби з інфекційними хворобами.

4. Розробити та затвердити в МОЗ України наказ про організацію медичної допомоги інфекційним хворим.

5. Створити робочу групу при МОЗ України з реорганізації медичної допомоги інфекційним хворим відповідно до Програми розвитку охорони здоров'я України.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

6. Вийти із законодавчою ініціативою до Верховної Ради про внесення змін та доповнень до наступних Законів України:

«Про захист населення від інфекційних хвороб»;

«Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»;

«Про пенсійне забезпечення»;

«Про охорону праці»;

«Бюджетний кодекс України»;

«Кодекс законів про працю України»;

«Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування від нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання, які спричинили втрату працездатності».

7. Просити МОЗ України вжити необхідні заходи щодо зміцнення матеріальної бази інфекційних стаціонарів і кабінетів інфекційних захворювань поліклінік згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 1906 від 23 грудня 2003 р. «Про будівництво інфекційних лікарень (відділень) у великих містах на період 2004-2010 рр.».

8. Просити МОЗ заборонити скорочення ліжкового фонду інфекційних стаціонарів.

9. Просити МОЗ вилучити показник роботи (зайнятості) ліжка для оцінки діяльності інфекційного стаціонару.

10. Звернутися в МОЗ України з пропозицією створити при інфекційних лікарнях (відділеннях) стаціонари з денним перебуванням хворих і консультативно-діагностичні кабінети.

11. Звернутися до МОЗ України з пропозицією надати Асоціації інфекціоністів право атестації лікарів-інфекціоністів.

12. Просити МОЗ України видавати щоквартальний інформаційний бюлетень «Про стан інфекційної захворюваності в Україні» та розміщувати його на своєму сайті.

13. Просити МОЗ України створити сучасні клініко-діагностичні лабораторії (бактеріологічні, вірусологічні,

паразитологічні, імунологічно-ферментні, молекулярно-біологічні) при інфекційних стаціонарах в обласних центрах і великих містах.

14. Просити МОЗ України створити на базі інфекційних стаціонарів регіональні центри лікування хворих на вірусні гепатити.

15. Просити МОЗ України відкрити паразитологічні відділення в обласних інфекційних лікарнях (відділеннях) та відновити їх у структурі СЕС.

16. Пропонувати МОЗ посилити контроль за безпекою донорської крові та її препаратів; впровадити сучасні методи їх знезараження.

17. Просити МОЗ забезпечити медичних працівників сучасними надійними засобами захисту при роботі з особливо небезпечними інфекціями.

18. Домагатися значного збільшення обсягу викладання соціально-небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб у вищих медичних навчальних закладах різних рівнів акредитації під час до- та післядипломної підготовки.

19. Просити МОЗ припинити ліквідацію кафедр дитячих інфекційних хвороб у вищих медичних навчальних закладах.

20. Оголосити конкурс серед молодих вчених на кращу наукову роботу з клінічних проблем інфекційних хвороб.

21. Членські внески на наступний рік встановити в розмірі 24 гривні.

22. Наступний, VIII з'їзд інфекціоністів України провести у 2010 р. в м. Вінниці.

23. Затвердити звіти голови Асоціації інфекціоністів України і Голови контрольно-ревізійної комісії.

24. Визнати роботу правління Асоціації інфекціоністів України за звітний період задовільною.

*29 вересня 2006 р.,
м. Миргород.*

ЗВЕРНЕННЯ VII З'ЇЗДУ ІНФЕКЦІОНІСТІВ УКРАЇНИ ДО КЕРІВНИКІВ ДЕРЖАВИ

**Президенту України п. Віктору Ющенку
Голові Верховної Ради України п. Олександру Морозу
Прем'єр-міністру України п. Віктору Януковичу
Секретарю Ради національної безпеки і
оборони України п. Віталію Гайдуку**

Асоціація інфекціоністів України вкрай стурбована високим рівнем інфекційної та паразитарної захворюваності, який зберігає тенденцію до зростання. Проте офіційно реєструється тільки частина інфекційних захворювань, що потрапили в поле зору фахівців. Тому державні статистичні звіти не відображають реального поширення інфекцій, і в суспільстві створюється враження про вірогідне епідеміологічне благополуччя.

На цьому тлі смертність від інфекційних і паразитарних хвороб різко зросла: з 11,5 випадку на 100 тис. жителів у 1990 р. до 36,6 – у 2005-му (збільшення в 3,1 разу).

Аналіз цієї невтішної й дуже тривожної динаміки та опитування населення свідчать про те, що більшість інфекційних хворих не бажає лікуватись в інфекційних стаціонарах. Така позиція найчастіше обумовлена об'єктивними причинами: 40 % інфекційних стаціонарів знаходяться у незадовільному матеріально-технічному стані, боксованість менше 50 %, лікувальне діагностичне обладнання та апаратура або відсутні, або «морально» і фізично застарілі, для хворих виділяються мізерні кошти на медикаменти і харчування. Оскільки середня вартість необхідних ліків у багато разів більша й триває їх даліше подорожчання, сучасне лікування для більшості хворих стало недоступним. Тому інфекційні хворі часто займаються самолікуванням у домашніх умовах, рідко звертаються за кваліфікованою допомогою до інфекціоніста.

Зараз державні органи найбільше уваги приділяють боротьбі з туберкульозом і ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Створено добре оснащену сітку протитуберкульозних диспансерів і центрів профілактики та боротьби зі СНІДом. За рахунок держави хворі на туберкульоз отримують посилене харчування, сучасне медикаментозне і санаторне лікування, мають право на окреме житло. Більші пільги, ніж інфекціоністи, мають також медпрацівники, котрі обслуговують хворих на туберкульоз чи ВІЛ-інфекцію.

Асоціація інфекціоністів України дуже схвально ставиться до цих та інших заходів, спрямованих на подолання епідемії туберкульозу та ВІЛ-інфекції, й, зі свого боку, сприяє таким діям. Проте ми змушені інформувати чільників держави, що інших інфекційних і парази-

тарних захворювань у багато разів більше, а шкода, яку вони наносять здоров'ю народу, також істотно більша (якщо враховувати пов'язану з ними тимчасову непрацездатність та інвалідність, несприятливі близькі й віддалені наслідки хвороби, ускладнення і перехід у хронічну форму, смертність, негативний вплив на народжуваність тощо).

Ми, делегати VII з'їзду інфекціоністів України, б'ємо на сполох і вимагаємо з боку керівництва більшої уваги розв'язанню проблеми боротьби з інфекційними та паразитарними хворобами дітей і дорослих. Ігнорувати правом громадян на якісне безкоштовне лікування, яке надане їм Конституцією, держава не повинна. У наш час інфекції загрожують національній безпеці України!

Просимо вжити невідкладні заходи:

1. Забезпечити у повному обсязі виконання постанови Кабінету Міністрів № 1906 від 23 грудня 2003 р. «Про будівництво інфекційних лікарень (відділень) у великих містах на період 2004-2010 років».

2. Прирівняти державне фінансування стаціонарного лікування та харчування інфекційних хворих до його рівня в протитуберкульозних диспансерах і лікарнях.

3. Зміцнити матеріальну базу існуючих інфекційних стаціонарів для дітей і дорослих, оснастивши їх сучасною діагностичною і лікувальною апаратурою, обладнанням та медикаментами, у тому числі на випадок епідемічних ускладнень, спричинених особливо небезпечними хворобами.

4. Забезпечити високоефективною невідкладною допомогою всіх інфекційних і паразитарних хворих, котрі її потребують, шляхом створення нових і удосконалення існуючих відділень інтенсивної терапії та анестезіології в інфекційних лікарнях, постійно турбуючись про поліпшення їх функціонування.

5. Розробити і прийняти довготривалі державні програми щодо профілактики й лікування гострих респіраторних інфекційних хвороб, вірусних гепатитів, герпетичних інфекцій та поширених кишкових інфекцій і паразитозів.

*VII з'їзд інфекціоністів України
29 вересня 2006 р.,
м. Миргород.*