

2'2007

2'2007

- Мікробіоценоз кишок
- Хламідіоз
- Цитомегаловірусна інфекція
- ВІЛ-інфекція
- Малярія
- Вірусні гепатити
- Туберкульоз легень
- Система цитокінів
 - Протівірусна терапія при ГРВІ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

*Н.А. Васильєва,
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. Богадельников (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. Ходек (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 видавництв, 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 Ігор Матлах
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 11.06.2007 р.).

Підписано до друку 19.06.2007 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

- Козько В.М., Бондаренко А.В. (Харків)
Мікробіоценотичні аспекти гострих кишкових інфекцій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Носатенко А.І., Деркач С.А., Воронкіна І.А., Копча В.С., Крилова І.А., Габишева Л.С., Рибалко Г.Н. (Харків, Тернопіль)

Особливості складу мікробного біоценозу кишків дітей при інфекційних і неінфекційних захворюваннях

- Васильєва Н.А., Крижан І.П. (Тернопіль)
Урогенітальний хламідіоз у подружжя

- Хлібовська О.І., Бойчук А.В., Коптюх В.І., Шадріна В.С. (Тернопіль)

Перинатальні аспекти цитомегаловірусної інфекції

- Бабій Н.О., Щербінська А.М. (Київ)
Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію

- Аршинов П.С., Лось-Яценко Н.Г., Карімов І.З., Бацьора Г.В., Одінець О.А., Дегтярьова А.О. (Сімферополь)
Клініко-епідеміологічна оцінка завізних випадків малярії в Криму

- Бодня К.І., Лавриненко М.В., Повгородня О.І. (Харків)
Орнідазол – сучасний перспективний препарат у лікуванні хворих на демодекоз і лямбліоз

- Кубацький В.В. (Тернопіль)
Перспектива медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції при хронічному гепатиті С

- Когутіч А.І., Вантюх Н.В. (Ужгород)
Особливості імунного стану хворих з хронічними HCV- та HBV-інфекціями на фоні хронічних обструктивних захворювань легень

- Мельник В.М., Новожилова І.О. (Київ)
Соціальні аспекти пізнього виявлення туберкульозу

- Корнага С.І., П'ятночка І.Т., Корнага Н.В. (Тернопіль)
Побічні реакції хіміотерапії хворих на туберкульоз легень при різній груповій та резус-приналежності крові

- Яворський І.Г., Зубач О.О., Зінчук О.М. (Львів)
Клініко-патоморфологічна характеристика летальних випадків лептоспірозу

CONTENTS

EDITORIAL

- Kozko V.M., Bondarenko A.V. (Kharkiv)
Microbiocenotic Aspects of Acute Intestinal Infections

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Nosatenko A.I., Derkach S.A., Voronkina I.A., Kopcha V.S., Krylova I.A., Habysheva L.S., Rybalko H.N. (Kharkiv, Ternopil)

Characteristics of Intestine Microbial Biocenosis Composition Children with Infectious and Noninfectious Diseases

12

- Vasylyeva N.A., Kryzhan I.P. (Ternopil)
Urogenital Chlamidiosis in Married Couple

16

- Khlibovska O.I., Boychuk A.V., Koptyukh V.I., Shadrina V.S. (Ternopil)

Perinatal Aspects of Cytomegalovirus Infection

21

- Babiy N.O., Shcherbinska A.M. (Kyiv)
Co-Infections of Virus Genesis in Patients with HIV-Infection

23

- Arshynov P.S., Los-Yatsenko N.H., Karimov I.Z., Batsyura H.V., Odynets O.A., Dehtiariova A.O. (Simferopol)
Clinico-Epidemiological Estimation of Imported Malaria Cases in Crimea

27

- Bodnya K.I., Lavrynenko M.V., Povhorodnya O.I. (Kharkiv)
Ornidazol is the Modern and Prospective Medication for Treatment of Patients with Demodecosis and Lambliosis

31

- Kubatsky V.V. (Ternopil)
Perspective of Medicamentous Correction of Endothelial Dysfunction at Chronic Hepatitis C

38

- Kohutych A.I., Vantyukh N.V. (Uzhgorod)
Peculiarities of Immune State in Patients with Chronic HBV- and HCV-Infections Against the Background of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases

41

- Melnyk V.M., Novozhylova I.O. (Kyiv)
Social Aspects of Late Detection of Tuberculosis

45

- Kornaha S.I., Pyatnochka I.T., Kornaha N.V. (Kyiv)
Side Reactions at Chemotherapy of Lung Tuberculosis Patients at Different Blood Groups and Rh Blood Factor

49

- Yavorsky I.H., Zubach O.O., Zinchuk O.M. (Lviv)
Clinical-Pathomorphological Characteristics of Lethal Cases of Leptospirosis

54

ЗМІСТ

Маркович В.П. (Ужгород)
Профілактична дезінфекція під час
ліквідації наслідків повені

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Протасов С.А., Карпов І.О., Селявко В.В.,
Павлов Д.Є. (Мінськ, Білорусь)

Вплив ліпополісахариду *E. coli* (серовар
O111:B4), міченого флуоресцеїнізоціонатом,
на фізичний стан мембран лімфоцитів пе-
риферичної крові людини

Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К. (Одеса)
Сучасні уявлення про систему цитокінів

Шевченко Л.Ю. (Львів)

Інтерферон-система. Молекулярно-біо-
логічні аспекти

Андрейчин М.А., Москалюк В.Д. (Тернопіль, Чернівці)
Противірусна терапія хворих на гострі рес-
піраторні інфекції

Бондаренко А.В., Козько В.М., Похил С.І., Бондарен-
ко О.В., Кацапов Д.В. (Харків)
Рациональна антибіотикотерапія бартоне-
льозу

Бондаренко А.М. (Кривий ріг)

Лікування токсоплазмозу у вагітних

Рікберг А.Б., Копча В.С. (Київ, Тернопіль)

Сучасні досягнення у галузі інфекційного
контролю

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Дикий Б.М., Пришляк О.Я., Бойчук О.П., Нікіфоро-
ва Т.О. (Івано-Франківськ)

Бруцельоз – актуальна зоонозна інфекція
в наш час

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею дійсного члена АМН України,
професора Возіанової Жанни Іванівни

Іван Олександрович Ситник (до 80-річчя
від дня народження та 50-річчя науково-
педагогічної діяльності)

Андрейчин М.А., Копча В.С., Гальота В.,
Павловська М. (Тернопіль; Бидґош, Польща)

Талан Рудольфа Стефана Вейля (1883-
1957) – львівського мікробіолога, творця
висипнотифозної вакцини

Світлій пам'яті Грищенка Валентина
Івановича

CONTENTS

Markovych V.P. (Uzhgorod)
Prophylactic Disinfection During Liquidation
of Consequences of High Flood

REVIEWS AND LECTURES

Protasov S.A., Karpov I.O., Selyavko V.V., Pavlov D.Ye.
(Minsk, Bilorus)

Influence of Lipopolysaccharide *E. coli* (Serovar
O111:B4), Marked with Fluoresceinisocyanate,
on Physical Condition of Lymphocyte
Membranes of Human Peripheric Blood

Nikitin Ye.V., Chaban T.V., Servetsky S.K. (Odesa)
Modern Notions About System of Cytokines

Shevchenko L.Yu. (Lviv)

Interferon-System. Molecular-Biological
Aspects

Andreychyn M.A., Moskalyuk V.D. (Ternopil, Chernivtsi)
Antivirus Medicines in Treatment of Patients
with Acute Respiratory Infections

Bondarenko A.V., Kozko V.M., Pokhyl S.I., Bondarenko
O.V., Katsapov D.V. (Kharkiv)
Rational Antibiotic Therapy of Bartonellosis

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih)

Treatment of Toxoplasmosis in Pregnant
Women

Rikberg A.B., Kopcha V.S. (Kyiv, Ternopil)

Modern Achievements in Industry of Infectious
Contr

BRIEF REPORTS

Dyky B.M., Pryshlyak O.Ya., Boychuk O.P., Nikiforova T.O.
(Ivano-Frankivsk)

Brucellosis – Actual Zoonotic Infection
Nowadays

JUBILEES AND EVENTS

To the Anniversary of Full Member of AMS of
Ukraine, Professor Zhanna Ivanivna Vozianova

Ivan Olexandrovych Sytnyk (to 80th Anniversary
from Birthday and 50th Anniversary of
Scientifically-Pedagogical Activity)

Halota V., Pavlovskaya M., Andreychyn M.A., Kopcha V.S.
(Bydgoszcz, Poland; Ternopil)

Fate of Rudolf Stephen Veyl (1883-1957) –
Lviv Microbiologist, Creator of Epidemic
Typhus Vaccine

Of Blessed Memory of Valentyn Ivanovych
Hryshchenko

© Козько В.М., Бондаренко А.В., 2007
УДК 616.34-008.871:085

В.М. Козько, А.В. Бондаренко

МІКРОБІОЦЕНОТИЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Харківський державний медичний університет



«...події, які відбуваються в природі, підкоряються якомусь закону, що зв'язує їх набагато тісніше, ніж ми підозрюємо сьогодні, коли говоримо, що одна подія є причиною іншої»

А. Ейнштейн

Представлено сучасні уявлення про роль мікрофлори кишечника в патогенезі гострих кишкових інфекцій (ГКІ). Розглядаються питання специфічної корекції дисбактеріозу кишечника.

Доведено, що успіх лікування хворих на ГКІ залежить не стільки від дії етіотропних препаратів, скільки від своєчасного застосування засобів, спрямованих на зниження інтенсивності системних реакцій організму хазяїна та корекцію його мікробіоценозу.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, дисбактеріоз, лікування.

Традиційні підходи до етіопатогенезу ГКІ, засновані на винятковій ролі клітин, тканин або органів людини, більше не здатні дати нових конструктивних ідей, що дозволять розробляти високоефективні методи профілактики і лікування. Будь-яке захворювання, по суті, є результатом порушеного гомеостазу. У зв'язку з цим мікрофлора господаря є його найважливішим чинником, і розглядати ГКІ поза зв'язком з мікробіоценозом кишечника у край неправильний. Це стає очевидним при чіткому розумінні того, що мікробіота травного каналу є первинною мішенню дії екзогенної флори та її чинників агресії.

Нормальна мікрофлора кишечника є відкритим біоценозом, високочутливою індикаторною системою, що реагує кількісними і якісними зрушеннями на зміну стану здоров'я організму. Відповідно до сучасних уявлень, представники нормальної мікрофлори присутні в організмі хазяїна у вигляді фіксованих до визначених рецепторів мікроколоній, укладених у мукополісахаридну біоплівку. Площа поверхні слизових оболонок тонкої та товстої кишок, що покриті великою кількістю мікроорганізмів, як рукавичкою, становить біля 400 м². Біоплівка відіграє для організму господаря роль, яку за своєю важливістю можна порівняти з роллю плаценти для плоду. Подібно до того, як плацента регулює взаємодію плоду з організмом матері, біоплівка регулює взаємозв'язок людини з навколишнім середовищем. Мікробіоценози хазяїна є його інтегральною частиною, своєрідним еволюційно сформованим екстракорпоральним органом, що має важливе значення у фізіології людини [1].

Біоплівка є продуктом спільної діяльності макроорганізму і мікрофлори. Володіючи численними факторами специфічного і неспецифічного захисту, вона захищає слизову оболонку кишечника від адгезії і формування на її поверхні ко-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

лоній патогенних і умовно-патогенних (УП) мікроорганізмів. Цей феномен, що отримав назву резистентність колонізації, з урахуванням численних функцій мікрофлори є найбільш важливою ланкою в ланцюзі захисних реакцій макроорганізму при ГКІ.

Фактично, збудники ГКІ, які проходять кислотний бар'єр, отримують можливість достатньо вільного накопичення в просвіті тонкої кишки. Внаслідок порушень функціонального стану печінки, жовчовиділення, морфофункціональних розладів шлунку, підшлункової залози і кишок, секреторно-ферментативної діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які створюються при тонкокишковій фазі ГКІ, передусім спричиняють дисбактеріоз верхніх відділів ШКТ й активацію УП мікроорганізмів, що присутні в травному каналі за звичайних умов у відносно невеликих кількостях. Загальне число аеробів і анаеробів у верхніх відділах ШКТ зростає в десятки-сотні разів порівняно з нормою [2].

У 100 % хворих на ГКІ вже в перші дні визначається дисбактеріоз кишечника того чи іншого ступеня. Нині під дисбактеріозом розуміють клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряду захворювань і клінічних ситуацій, який характеризується зміною якісного і/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, а також транслокацією різних її представників у невластиві їм біотопи, з розвитком метаболічних та імунних порушень, що супроводжуються у частини пацієнтів клінічними симптомами.

Мікробіологічними критеріями діагнозу є: 1) наростання кількості УП мікроорганізмів (УПМ) одного або декількох видів у кишечнику при нормальній кількості біфідобактерій; 2) наростання кількості одного або декількох видів УПМ при помірному зниженні концентрації біфідобактерій (на 1-2 порядки); 3) зниження вмісту облигатних представників мікробіоценозу (біфідобактерій і/або лактобацил) без реєстрованого збільшення кількості сапрофітної або УП мікрофлори кишечника; 4) помірне або значне ($<10^7$) зниження вмісту біфідобактерій, що поєднується з вираженими змінами в аеробній мікрофлорі – редукцією лактобацил, появою змінених форм кишкової палички, виявленням одного або декількох представників УПМ у високих титрах до 10^7 - 10^8 колонієутворюючих одиниць (КУО)/г. У даний час прийнято розглядати наявність трьох ступенів дисбактеріозу кишечника: I ступінь – зниження кількісного вмісту біфідобактерій і/або лактобактерій, знижен-

ня або підвищення кількості ешерихій на 1-2 порядки (логарифма Ig); II ступінь – зниження рівня популяції біфідо- і лактобактерій та підвищення вмісту гемолітичних ешерихій або інших УПМ до концентрації 10^5 - 10^7 КУО/г або виявлення асоціацій УПМ у концентрації 10^4 - 10^5 КУО/г; III ступінь – наростання асоціацій мікробів у концентрації 10^6 - 10^7 КУО/г і вище [3].

Глибина дисбіотичних змін прямо корелює з тяжкістю захворювання. Імовірно, це пов'язано з масивністю інвазії патогенів, десквамацією пошкодженого епітелію і збільшенням популяційного рівня УПМ, а також наявністю фонових захворювань ШКТ.

У результаті порушення цілісності наявних на слизових оболонках біоплівки з індигенної флори, може відбуватись їх заміна на біоплівки, які складаються з патогенних і УП мікроорганізмів. Результатом трансформації біоплівки є формування локального інфекційного процесу, який у подальшому може перейти в генералізовану форму через транслокацію мікробів крізь стінку кишечника у кров'яне і лімфатичне русло з виникненням додаткових вогнищ ендо- й екзогенної інфекції та суперінфекції різноманітної локалізації.

Зміни нормальної мікрофлори обумовлюють і підсилюють характерні для ГКІ розлади ШКТ, призводять до порушень водно-електролітного обміну; процесів травлення; всмоктування поживних речовин, вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, азоту, вітамінів; регуляції газового складу кишечника, морфокінетичної дії; продукції ензимів, які беруть участь у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот; продукції біологічно-активних сполук (вітамінів, антибіотиків, гормонів та ін.); пригнічення детоксикації екзогенних й ендогенних субстратів і метаболітів; імунної реактивності (зниження рівня лізоциму, секреторних імуноглобулінів, інтерферону та ін.); втрати здатності активації різних субстратів і ферментів у кишковому вмісті та участі в репарації пошкодженої слизової оболонки кишечника.

Найчастіше в цих умовах відбувається селективне розмноження високо резистентних до антибіотиків клонів як індигенних, так і екзогенних УПМ (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* і гриби роду *Candida*). Представники цих родів нерідко мають складні плазмиди резистентності, які включають гени, пов'язані із синтезом різноманітних факторів патогенності (адгезини, цитотоксини, ентеротоксини, антидефенси, антилізоцимний фактор та

ін.). Деякі метаболіти, що секретуються УПМ у довкілля, будучи біологічно активними сполуками, інактивують механізми колонізаційної резистентності – утворення лізоциму, комплементу, імуноглобулінів та ін.

Рівень токсичних речовин, які утворюються в кишечнику в процесі мікробного метаболізму та розщеплення неперетравлених у тонкій кишці харчових речовин (аміни, феноли, органічні кислоти та ін.), у цих умовах значно підвищується. До 90 % від них складають ендотоксини факультативно анаеробних грамнегативних бактерій, які пошкоджують клітинні мембрани, порушують іонний транспорт, спричиняють фрагментацію нуклеїнових кислот, індують утворення продуктів вільнорадикального окислення, ініціюють апоптоз та ін. Інтенсивність проникнення ендотоксинів у системний кровообіг корелює зі ступенем порушення колонізаційної резистентності кишечника. Все це призводить до зниження детоксикаційної здатності печінки, підсилення симптомів інтоксикації (до розвитку інфекційно-токсичного шоку і ДВЗ-синдрому), пригнічення регенерації слизової оболонки кишечника, гальмування перистальтики і подовження клінічної картини основного захворювання. Тому дезінтоксикаційна терапія має бути складовою частиною комплексного лікування хворих на ГКІ, а ентеросорбція може бути альтернативою антибактерійної терапії. Під час ентеросорбції поглинаються і виводяться з організму бактерійні екзо- й ендотоксини, мікробні клітини, імунні комплекси, біологічно активні речовини і метаболіти різної молекулярної маси, що надходять у травний канал ззовні, дифундують у кишечник із крові і виділяються в просвіт кишечника з травними соками. Зв'язування газів дає можливість усунути або зменшити метеоризм і поліпшити кровопостачання кишечника в процесі ентеросорбції [4].

Недавно доведена роль протеолітичних ферментів у розвитку гіпоксії, гальмування продукції лізоциму, дистрофії слизової оболонки кишечника. Джерелом збільшення протеаз при дисбіотичних порушеннях є УП бактерії (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, гемолітичні варіанти *E. coli*, ентерококи й епідермальні стафілококи, бактерії родин *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, гриби роду *Candida*) і пошкодження слизової оболонки зі звільненням лізосомних ферментів [5, 6].

Дисбактеріоз та імунні порушення ускладнюють процес одужання й елімінацію збудника з організму хворого. У багатьох випадках сформо-

вані в гострому періоді ГКІ мікроекологічні порушення продовжують виявлятися протягом декількох місяців або навіть років, сприяючи розвитку хронічної патології травної системи (хронічні гастрити, гепатохолециститу, холецистопанкреатити, ентероколіти, лактозна недостатність, синдром подразнення кишечника, спастичний, псевдомембранозний і неспецифічний виразковий коліти, хронічна діарея та ін.) та екстраінтестинальної патології (менінгіт, остеомієліт, септичний артрит, аортит, ендокардит, пієлонефрит, пневмонія, структурні пошкодження біліарної і сечовидільної систем).

Не виключено, що фактори, які сприяють цьому, пов'язані з такою лікуванням. У більшості випадків ГКІ етіотропна терапія не тільки не ефективна, але й протипоказана, тому що збільшує тривалість гострого періоду, сповільнює нормалізацію функціональної діяльності травного каналу, подовжує термін санації організму від патогенів (частіше формуючи бактеріоносійство) і час зворотного розвитку основних клінічних ознак хвороби (інтоксикації та діареї). Антибактерійні препарати значно пригнічують не тільки патогенну мікробну флору, але й ріст нормальної мікрофлори. У результаті розмножуються мікроби, що потрапили ззовні, або ендегенні види, які є стійкішими до лікарських препаратів (стафілокок, протей, ентерокок, дріжджові гриби, синьогнійна паличка та ін.) [7].

Спосіб призначення антибіотика особливої ролі не відіграє. При прийомі всередину крім впливу на мікроорганізми відбувається місцева дія антибіотика безпосередньо на слизову оболонку тонкої кишки. При парентеральному введенні антибіотики впливають на мікробіоценоз кишечника, виділяючись зі слиною, жовчю, секретами тонкої і товстої кишок. Застосування антимікробних препаратів (поліміксин-М, інтетрикс, ерсефурил й ін.), що не всмоктуються з кишечника, також не гарантує збереження еубіозу [8].

Антибіотики широкого спектру дії, а особливо тетрациклін, можуть змінювати нормальну флору травного каналу до такої міри, що це призводить до посиленого розмноження патогенних бактерій. Призначення антибактерійних препаратів індукуює зростання вивільнення ендотоксину при масованому лізисі бактерій. Антибіотики можуть сповільнювати репаративні процеси слизової оболонки, порушувати функцію травного тракту, змінювати частоту дефекації, збільшувати кількість неперетравленої їжі, впливаючи на всмоктування пожив-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

них речовин. Так, левоміцетин гальмує нормалізацію дефекації, знижує активність кишкових дисахаридаз, пригнічує в клітинах кишечника синтез білків, необхідних для транспортування харчових продуктів, погіршує їх засвоєння.

Визнано зв'язок між використанням антибіотиків (лінкоміцину, кліндаміцину, ампіциліну, амоксициліну, цефалоспоринів та ін.) і розвитком коліту. Основна причина виникнення антибіотикозалежного коліту та псевдомембранозного коліту – інфекція, спричинена *Clostridium difficile*.

При використанні хіміотерапевтичних засобів завжди необхідно враховувати можливість розвитку побічної дії, токсичних ефектів, алергічних реакцій, у тому числі зумовлених сенсibiliзацією макроорганізму штамми мікробів, що стали стійкими до даних препаратів. Доводиться враховувати можливість індивідуальної гіперчутливості до різних антимікробних засобів.

Виходячи з отриманих результатів, ми вважаємо, що антибіотикотерапію необхідно застосовувати лише при розвитку ускладнень, загостренні супутніх захворювань, у хворих з імунodefіцитом, а також при генералізованих формах інфекцій.

Препаратами вибору повинні бути пероральні хіміопрепарати, що добре всмоктуються, проникаючи всередину клітини, і парентеральні форми. Враховуючи високий рівень резистентності випробуваних штамів шигел і сальмонел до ампіциліну, ампіцилін/сульбактаму, гентаміцину, ко-тримоксазолу і тетрацикліну, вище перелічені антибіотики не слід використовувати для емпіричної терапії ГКІ. У схему емпіричної терапії тяжких форм ГКІ бактерійної етіології можуть бути включені фторхінолони та цефалоспорины III покоління [9].

Однак, в останні роки в ряді регіонів вже сформувалися стійкі до цефалоспоринів, макролідів і фторхінолонів внутрішньолікарняні штами сальмонел, псевдомонад, клебсієл та інших грамнегативних бактерій. Разом з якнайкращою клінічною ефективністю фторхінолонових препаратів при ГКІ, останні значно поглиблюють порушення якісного складу і рівня популяції основних представників нормальної мікрофлори.

Зростаюча загроза інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів, наявність небажаних реакцій при застосуванні антимікробних препаратів, суперінфекція, зв'язана з ерадикацією нормальної мікрофлори антибактерійними засобами, і можливість індукції антибіотиками деяких факторів вірулентності в ентеропатогенів (наприклад, індукція фторхіноло-

нами фагу, відповідального за продукцію шигельозного токсину), змушують ретельно зважувати всі за і проти при вирішенні питання призначення антимікробної терапії [10].

Одним з важливих моментів у терапії ГКІ повинно бути проведення заходів щодо захисту слизової оболонки кишечника від укорінення УПМ і ефективне відновлення мікробіоценозу [11]. В даний час «золотим стандартом» у корекції дисбактеріозів є застосування препаратів пробіотиків (живі/вбиті мікроорганізми або речовини мікробного походження, які при природному застосуванні сприятливо впливають на фізіологічні, біохімічні та імунологічні реакції організму хазяїна через стабілізацію та оптимізацію його мікроекологічної системи). Пробіотики на основі компонентів мікробних клітин або метаболітів втручаються в метаболічну активність відповідних органів і тканин або безпосередньо, або ж опосередковано через регуляцію функціонування біоплівки на слизових оболонках.

В наш час виділяють 6 груп пробіотиків [12]:

I. Монокомпонентні (препарати, що містять монокультури живих мікроорганізмів – представників нормальної мікрофлори кишечника): *E. coli* колибактерин (*E. coli* M17), мутафлор, колифлорал; лактобактерії – лактобактерин (*L. plantarum* 8RA-3), нормофлор (*L. acidophilus*), гастрофарм (*L. bulgaricus* LB-51), лактинекс (*L. acidophilus* + *L. bulgaricus*), біобактон сухий (*L. acidophilus* 12); біфідумбактерії – біфідумактерин (*B. bifidum* 1, 791), ліобіфідус, біфідин сухий (*B. adolescentis* MC-42); ентерококи – біофлорин (*Enterococcus faecium* 68).

II. Антагоністи, які самоелімінуються (препарати конкурентної дії): що містять *B. cereus*, *B. subtilis* бактисубтил (*B. cereus*), флонівін (*Bacillus* spp.), споробактерин (*B. subtilis* 534), біоспорин (*B. subtilis* 3 + *B. licheniformis* 31), бактиспорин (*B. subtilis* 3H); *Saccharomyces boulardii* – парентерол, ентерол; аерококи – А і М-бактерин, аеробакт.

III. Полікомпонентні (препарати, що містять комплекс живих мікроорганізмів): біфіформ (*B. longum* + *E. faecium*), біфіцид (*B. adolescentis* B1 + *L. acidophilus* AT-41), біфікол (*B. bifidum* 1 + *E. coli* M-17), примадофілус (*Bifidobacterium* sp. + *Lactobacterium* sp.), біфілонг (*B. bifidum* + *B. longum*), лінекс (*B. infantis* v. *liberatorum* + *L. acidophilus* + *E. faecium* SF-68), ацилакт (3 штами *L. acidophilus* 100АШ, NK1, K3III24), ацидофілюс (*L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*), лактинекс (*L. acidophilus* + *L. bulgaricus*), лацидофіл (*L. rhamnosus* R52 + *L. acidophilus* R11).

IV. Комбіновані (препарати, що містять крім мікроорганізмів інші сполуки, які впливають на функції клітин органів і тканин людини): біфідум-бактерин-форте і пробіфор (*B. bifidum*, іммобілізовані на кістчковому активованому вугіллі), аципол (*L. acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12 + *Kefir grevis*), кіпацид (*L. acidophilus* + комплексний імуноглобуліновий препарат), нутролін-В (*L. sporogenes* + тіаміну мононітрат + рибофлавін + нікотинамід), біфіліз (*B. bifidum* + лізоцим), біфілакт (*B. bifidum* + *Lactobacillus sp.* + лізоцим), кальцидум (*B. bifidum* + кальцій), карболевур і карбофажил (*Saccharomyces cerevisiae* + кремнійорганічний сорбент), дарсимбонтен-паское (*L. acidophilus*, *B. bifidum* + лактоза), біофлор (*E. coli* M-17, культивована на середовищі з екстрактами сої, овочів і прополісу).

V. Метаболітні (препарати мікробного походження, що містять субстанції, які при оральному введенні стимулюють зростання і розмноження індигенної флори): хілак-форте.

VI. Рекомбінантні (препарати, що містять генноінженерні штами мікроорганізмів із заданими характеристиками): субалін.

Корекцію мікрофлори проводять поетапно. Логічно обґрунтовано починати корекцію з елімінації патогенної і УП мікрофлори, для чого використовують пробіотики конкурентної дії (тривалість курсу – 5-7 днів). Допустиме поєднання їх з антибактерійними засобами [13]. У разі неповного зникнення клінічних симптомів та неповної нормалізації показників мікрофлори кишечника (за даними контрольного мікробіологічного дослідження фекалій) проводять другий курс корекції з використанням антагоністів, які самоелімінуються, зі зміною препарату [14].

Надалі необхідне відновлення нормобіоценозу кишечника – тобто заміщення і стабілізація зростання кількості біфідо- і лактобактерій. З цією метою застосовують полікомпонентні або комбіновані пробіотики [15]. Недоцільно призначення цих пробіотиків одночасно з антибактерійними засобами (фторхінолонами, цефалоспоринами, тетрацикліном та ін.) у зв'язку з пригнічувальною дією останніх, навіть у разі внутрішньовенного введення, на бактерії, які входять до складу пробіотиків (*Bifidobacteriae*, *Lactobacilli*, *Enterococci* і *Bacillus cereus*). Вибір препарату для корекції мікрофлори визначається у кожному конкретному випадку індивідуально, залежно від характеру і прояву дисбактеріозу. При низькому рівні біфідобактерій корекцію порушень мікрофлори починають з пре-

парату, що містить біфідобактерії, при високому рівні біфідобактерій і різко зниженому вмісті лактобактерій – з препарату, що містить лактобактерії (тривалість курсу не менше 2 тиж.). При необхідності для закріплення отриманого клінічного ефекту і за відсутності повної нормалізації мікрофлори після закінчення курсу лікування призначають підтримуючу дозу препарату протягом одного місяця [16].

Досить ефективними для профілактики і лікування діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків, є призначення ентеролу або лацидофілу. Останній також показаний при інтолерантності до лактози [17].

Однак, незважаючи на досить широке використання, в загальному пробіотики не виправдали покладених на них надій через ряд суттєвих недоліків, що обмежують їх ефективність: специфічно обмежена антагоністична активність використовуваних у виробництві штамів; вузький спектр дисбіотичної корекції препаратів; залежність від кількості життєздатних мікробних клітин, які містяться в препараті; нестандартність відносної частки мікроорганізмів препарату в міжмкробних взаємодіях; поліфакторність впливу екзо- й ендогенних чинників на долю різних співчленів пробіотику; залежність ефекту від адгезивної спроможності мікроорганізмів.

Але, в першу чергу, недоліки зумовлені принциповими обмеженнями, зв'язаними зі швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище. Штами бакпрепаратів здатні фіксуватися лише на суворо визначених рецепторах слизових оболонок, конкуруючи у боротьбі за сайти адгезії. В даний час не відомий жоден мікроорганізм або комбінація мікроорганізмів, включених до складу пробіотичного препарату, які мали б таку ж широку специфічність та багатофункціональність, що і звичайна нормальна мікрофлора, й могли б перешкоджати колонізації патогенів.

У деяких препаратів, виготовлених на основі лактобацил, міститься лактоза, і тому їхнє введення може призвести до ще більшого порушення абсорбції. Крім того, препарати на основі лактобацил і біфідобактерій протипоказані при інтолерантності лактози, тому що можуть викликати надмірний ріст грампозитивних бактерій, що призведе до збільшення метаболічного D-лактат-ацидозу в результаті вуглеводного обміну бактерій. Можливий перенос плазмід резистентності від бактерій пробіотиків до патогенної й УП флори. Відзначалися поодинокі випадки виникнення ендокарди-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ту, менінгіту, пневмонії і сепсису при введенні лактобацил. Описані випадки виникнення бактеріємії в результаті введення *B. subtilis* у звичайних дозуваннях.

Одним з перспективних напрямків розробки нових біопрепаратів є створення рекомбінантних пробіотиків (на основі мікроорганізмів із заданими властивостями, отриманими методами генної інженерії, що несуть клоновані гени, здатні контролювати синтез інтерферону, протективних антигенів, мікроцинів і т.д.; на основі консорціумів мікроорганізмів і бактерійних метаболітів та аутоіндукторів «відчуття кворуму») та синбіотиків (препаратів, що містять монокультури або комплекс мікроорганізмів + субстанції, які стимулюють їх приживлення, ріст і розмноження). До числа останніх входять: біовестин-лакто (*B. bifidum* + *B. adolescentis* + *L. plantarum* + біфідогенні чинники), мальтодофілюс (*B. bifidum* + *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + мальтодекстрин), біфідо-бак (комплекс лакто- і біфідобактерій + комплекс фруктоолігосахаридів з топінамбура), ламінолакт (*Enterococcus faecium* L-3 + амінокислоти + пектини + морська капуста) [18]. Найбільш ефективними серед них визнані рідкі концентрати лакто- і біфідобактерій: «Еуфлорин-Л» і «Еуфлорин-В». Переваги цих пробіотиків у тому, що вони містять відразу два активні чинники: корисні бактерії у фізіологічно активному стані (тому починають працювати з перших хвилин попадання на слизову оболонку), а також біологічні речовини природного походження: органічні кислоти, амінокислоти, включаючи незамінні; низькомолекулярні білки (пептиди); власні антибіотикоподібні речовини (включаючи ацидофілін); вітаміни С, Е, РР, Н, групи В і мікроелементи: К, Са, Na, Fe, Zn, Mg, Cu; лактазу і лізоцим. Цей унікальний біокомплекс, за рахунок створення в кишечнику слабкокислої середовища і великої кількості власних антимікробних речовин швидко пригнічує агресивну гнильну та газоутворюючу мікрофлору, і створює оптимальні умови для росту власних корисних бактерій. Крім того, «Еуфлорини» активно включаються в процеси обміну та травлення, що важливо для забезпечення життєдіяльності організму в умовах дефіциту власної мікрофлори.

Вважається, що загальний вплив на мікрофлору з метою створення умов, несприятливих для УП та патогенних мікроорганізмів і сприятливих для домінування нормофлори, є більш науково виправданим у зв'язку з неточністю отриманих даних про стан кишкового біоценозу. В наш

час перевага надається препаратам на основі низькомолекулярних метаболітів нормальної мікрофлори, у т.ч. летючих жирних кислот – хілак-форте (стерильний концентрат продуктів метаболізму *L. acidophilus* і *L. helveticus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, амінокислоти і коротколанцюгові летючі жирні кислоти, молочна, фосфорна і лимонна кислоти, лактоза). Хілак-форте не можна приймати в один день з антацидними препаратами і адсорбентами, оскільки антациди нейтралізують, а адсорбенти – знижують біодоступність кислот, які входять до складу препарату. Не призначають його одночасно з препаратами, що містять лактобактерії.

До стимуляторів нормофлори відносять кальцію пантотенат, інгібітор протеолітичних ферментів – параамінометилбензойну кислоту (ПАМБА, амбен), пектини, олігосахариди, інулін, лактитол, лізоцим, лактулозу (дюфалак, нормазе, портал, лізалак, лактусан, лактувіт, біофлоракс) [19]. Ці речовини представляють групу пребіотиків – інгредієнтів продуктів харчування немікробного походження, які не перетравлюються в кишечнику та здатні при оральному призначенні позитивно впливати на організм через селективну стимуляцію росту або метаболічної активності нормальної мікрофлори. Ці препарати можуть застосовуватися на будь-якому етапі лікування в поєднанні із засобами, спрямованими на елімінацію УПМ, зокрема з антибіотиками. За винятком індивідуальної гіперчутливості, вони майже не мають протипоказань до призначення. Лізоцим, що впливає на здатність згущувати кров, і ПАМБА не показані при тромбозах, а лактулоза – при галактоземії, у великих дозах – при цукровому діабеті.

Таким чином, в наш час відсутні медикаментозні засоби, які б давали достатньо повний позитивний клініко-лабораторний ефект. Призначення антибактерійних препаратів продовжується в силу сформованих традицій та поглядів. Мотиви їх призначення більшою мірою психологічні (страх залишити хворого без етіотропних засобів) і не мають адекватного патогенетичного обґрунтування. Це обумовлює необхідність активної розробки нових тактичних підходів до терапії ГКІ. Відтак, зараз проходить становлення і клінічне випробування концепція про те, що успіх лікування хворих на ГКІ залежить не стільки від дії етіотропних препаратів, скільки від своєчасного застосування засобів, спрямованих на зниження інтенсивності системних реакцій організму хазяїна та корекцію його мікробіоценозу.

Література

1. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта (диагностика, профилактика и терапия) / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, Н.И. Бевз. – М., 1997. – 70 с.
2. Бондаренко А.В. Мікроекологічні порушення кишкового тракту у хворих на гострі кишкові інфекції // *Врачебная практика*. – 1998. – № 6. – С. 39-45.
3. Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003).
4. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.
5. Горская Е.М., Бондаренко В.М., Изачик Н.А. и др. Протеолитическая активность содержимого толстой кишки в норме и при микробиологических нарушениях // *Журн. микробиол.* – 1995. – № 5 – С. 116-120.
6. Бондаренко А.В. Стан мікрофлори кишечника і протеолітична активність супернатантів фекалій хворих на сальмонельоз та гострий шигельоз // *Інфекційні хвороби*. – 1999. – № 3. – С. 28-32.
7. Бондаренко А.В. Микробная флора толстого кишечника у больных острыми сальмонеллезами и шигеллезами под влиянием антибактериальной терапии // 3-й международный медицинский конгресс студентов и молодых ученых: Тез. докл. – Тернополь, 1999. – С. 10-11.
8. Бондаренко А.В. Опыт применения кишечного антисептика интетрикса при остром сальмонеллезе и шигеллезе (невозможность коррекции микробиологических нарушений кишечника) // *Медицина сегодня и завтра*. – 1997. – № 2. – С. 29-31.
9. Бондаренко В.М., Бондаренко А.В., Гречко В.А. и др. Чувствительность микрофлоры пищеварительного тракта больных сальмонеллезом и острым шигеллезом к антимикробным препаратам // *Провизор*. – 1999. – № 5. – С. 37.
10. Потиевский Э.Г., Бондаренко В.М. Концепция экологического подхода к терапии кишечных инфекций // *Журн. микробиол.* – 1997. – № 2. – С. 98-101.
11. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Етіотропна і патогенетична терапія дисбактеріозів: сучасні аспекти // *Інфекційні хвороби*. – 1997. – № 3. – С. 47-49.
12. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики // *Лікування та діагностика*. – 2001. – № 2. – С. 21-27.
13. Пат. 34854 А Україна МКІ А61К 31/00, А61К 47/00. Спосіб лікування хворих на гострі бактеріальні діареї / В.М. Козько, М.І. Краснов, А.В. Бондаренко та ін. – № 99074007; Заявл. 13.07.1999; Опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2.

14. Козько В.М., Краснов М.И., Бондаренко А.В. и др. Клиническая эффективность *Saccharomyces boulardii* в комплексной терапии сальмонеллезной инфекции // *Лекарства человеку*. – 2001. – Т. XV, № 1-2. – С. 280-284.
15. Пат. 12745 А Україна МКІ А61К31/00. Спосіб лікування хворих на гострий шигельоз / В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко та ін. – № 200509266; Заявл. 03.10.2005; Опубл. 15.02.2006, Бюл. № 2.
16. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // *Фарматека*. – 2003. – № 7. – С. 56-63.
17. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea // *BMJ*. – 2002. – V. 324. – P. 1361-1366.
18. Грачева Н.М., Бондаренко В.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника // *Инфекционные болезни*. – 2004. – Т. 2, № 2. – С. 53-58.
19. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. Микробиологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов // *Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2003. – № 4 (приложение № 20). – С. 66-76.

MICROBIOCENOTIC ASPECTS OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V.M. Kozko, A.V. Bondarenko

SUMMARY. *The recent conceptions on intestinal microflora role in pathogenesis of acute intestinal infections (All) are presented. The questions of specific correction of intestinal disbacteriosis are reviewed.*

It was proved that the success of treatment of patient with All depends not only on the effect of etiotropic medicines but on the timely application of remedies directed on the lowering of intensity of system reactions of the host organism and correction of its microbiocenosis.

Key words: *acute intestinal infections, disbacteriosis, treatment.*

**А.І. Носатенко, С.А. Деркач, І.А. Воронкіна, В.С. Копча, І.А. Крилова,
Л.С. Габишева, Г.Н. Рибалко**

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОБНОГО БІОЦЕНОЗУ КИШОК ДІТЕЙ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ І НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчено особливості складу мікробного біоценозу кишок дітей з гострими кишковими інфекціями (ГКІ), симптомокомплексом кишкових захворювань (закреп, коліт, гастрит та ін.), алергічними проявами та у часто хворіючих. Встановлені значні порушення стану кишкової мікрофлори, які характеризуються зменшенням кількості коліформ, біфідо- та лактобактерій, значною контамінацією умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ) у більшості обстежених незалежно від віку та генезу захворювань. Значніші зміни кількісного та якісного складу флори кишечника виявлені в дітей з інфекційним генезом захворювань. Алергічні захворювання також супроводжуються суттєвими змінами складу мікробіоценозу, що потребує адекватної комплексної корекції лікувальних засобів.

Ключові слова: мікробіоценоз кишок, інфекційні та неінфекційні захворювання.

В останнє десятиріччя розвиток кишкового дисбактеріозу у дітей під впливом різних факторів не викликає сумніву. Вважають, що клінічні прояви дисбіозу не є самостійною нозологічною одиницею, але вони впливають на симптоми головного захворювання. Проявляється дисбактеріоз складним симптомокомплексом, зумовленим порушенням «динамічної рівноваги між макроорганізмом і його мікрофлорою» [1].

Доведено, що кишковий дисбактеріоз виявляється у хворих з гострою та хронічною патологією травного каналу інфекційного і неінфекційного генезу, при первинних і вторинних імунодефіцитах, шкірних та алергічних захворюваннях, при проведенні хіміо- та променевої терапії, на фоні тривалої терапії антибактерійними препаратами [2, 3].

У структурі сучасних захворювань людини значне місце посідають інфекції травного каналу,

алергічні хвороби шкіри й дихальної системи. Значення порушень кількісного і якісного співвідношення нормальної кишкової мікрофлори в патогенезі як алергічних проявів, так і в хронізації захворювань висвітлено в поодиноких роботах [3, 4]. Такий стан проблеми зумовив необхідність досліджень мікробної екології кишечника дітей, які часто хворіють на алергічні недуги і вживають антибактерійні препарати.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 189 дітей віком 0-14 років, у тому числі з алергічними проявами – 102, та часто хворіючі на ГРВІ – 87. Прояви алергії були різними: від atopічного дерматиту (5), астми (17), діатезу (47), дерматиту в поєднанні зі свербінням (26), до набряку Квінке (3), кропив'янки (4). Дітей обстежували через 14-20 діб після чергового захворювання та через 6 міс. і пізніше.

У групу порівняння увійшли 175 дітей із симптомами коліту (84), гастроентероколіту (26), гастриту (55), холециститу (8), рефлюкс-езофагіту (2) та 58 із сальмонельозом чи шигельозом. Етіологія гострої кишкової інфекції (ГКІ) була підтверджена на основі виділення шигел, сальмонел класичним бактеріологічним методом і методом виявлення антитіл до збудників у сироватках крові. Мікроорганізми, виділені від хворих на ГКІ, з проявами дисбіозу кишок, ідентифікували традиційними бактеріологічними методами згідно з діючими нормативними документами [5-7]. Живильні середовища отримували сертифікованими з паспортами якості (виробництва Росії – м. Махачкала, Москва, Санкт-Петербург). Серологічну ідентифікацію збудників ГКІ підтверджували на базі бактеріологічної лабораторії обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні. З цієї метою використовували діагностичні адсорбовані типоспецифічні та видоспецифічні сироватки (сальмоне-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

льозну, шигельозну, ешерихіозну), що випускаються РАО «Биопрепарат» Санкт-Петербурзького НДІ вакцин і сироваток, «Биомед» ім. І.І. Мечникова (м. Москва), Ташкентським НДІ вакцин і сироваток. Мікробіологічну діагностику дисбактеріозів проводили згідно з діючими методичними рекомендаціями [8-10]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням параметричного критерію Стюдента [11].

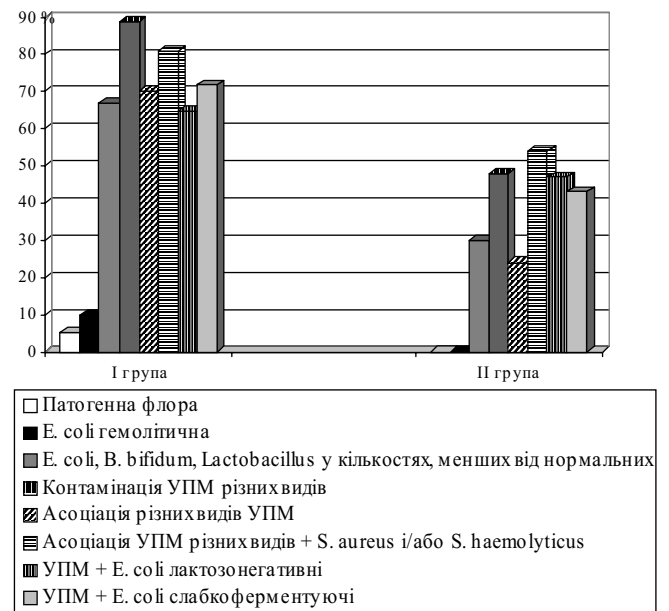
Результати досліджень та їх обговорення

При бактеріологічному обстеженні випорожнень дітей з алергічними проявами та часто хворюючих виявлені суттєві зміни мікробного пейзажу.

Так, кількість біфідумбактерій в обстежених становила від $\leq 10^4$ до $\leq 10^8$ КУО/г, лактобактерій – $\leq 10^4$ – $\leq 10^7$ КУО/г, загальна кількість кишкової палички – $\leq 10^5$ – $\leq 10^{10}$ КУО/г. Слабоферментуючі коліформи в деяких пацієнтів складали 33,6-40,0 %, а лактозонегативні – 50,0-60,0 %. Значною була контамінація УПМ різних видів і стафілококами. Не виявлено жодного випадку контамінації випорожнень неферментуючими мікроорганізмами. Для порівняння наведені показники складу мікрофлори кишечника дітей із сальмонельозом чи шигельозом та із симптомокомплексом захворювань травного каналу (гастрит, коліт, закреп). Кількість нормофлори у дітей із симптомами кишкової інфекції значно коливалась. Так, кількість біфідумбактерій незалежно від контингенту обстежених становила від $\leq 10^5$ до $\leq 10^8$, лактобактерій – від $\leq 10^4$ до $\leq 10^6$. Показники загальної кількості кишкової палички найнижчі серед осіб з ГКІ та із симптомами кишкової інфекції ($\leq 10^3$). Відсоток слабоферментуючих коліформ коливався від 10 до 34,6 %, лактозонегативних – від 5 до 95,5 % у дітей з колітами, закрепами і т.п. і найвищим був у дітей з ГКІ – (12,6-78,4) та (12,7-99,9) % відповідно. Виявлена контамінація випорожнень УПМ різних видів, у тому числі найчастіше бактеріями роду *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*. Кількість стафілококів (гемолітичного і/або *S. aureus*) була від $\leq 10^4$ до 108 КУО/г. В числі бактерій, контамінуючих випорожнення, виявлені також і неферментуючі мікроорганізми (*P. aeruginosa*) в 10^4 - 10^5 КУО/г. Бактерії роду *Shigella* та *Salmonella* знаходили у дітей із симптомами кишкової інфекції. Наведені дані свідчать про порушення балансу кишкової мікрофлори дітей з ознаками кишкової інфекції.

Зазначені показники кишкової мікрофлори не дають змоги виявити особливості мікроценозу залежно від генезу захворювань. Це зумовило

необхідність аналізу з урахуванням частоти порушень складу кишкової мікрофлори у дітей з ГКІ та симптомокомплексом кишкової інфекції, які представлені на малюнку 1.



Мал. 1. Частота порушень складу кишкової мікрофлори у дітей із захворюваннями інфекційного генезу й симптомокомплексом кишкової інфекції (I група) та з алергічними проявами (II група).

Поодинокі випадки виділення бактерій роду сальмонел, шигел мали місце в кожній групі обстежених і складали від $(4,35 \pm 4,2)$ до $(30,0 \pm 10,2)$ % в осіб з ГКІ. Відсоток виявлення гемолітичної кишкової палички у випорожненнях дітей не перевищував $(9,7 \pm 3,7)$ за наявності симптомокомплексу кишкової інфекції (I група). У цій же групі обстежених були найвищими показники контамінації УПМ – $(88,7 \pm 4,0)$ %. Різниця показників статистично достовірна ($P < 0,05$). Асоціація УПМ різних видів, як і контамінація УПМ у поєднанні зі стафілококом у дітей із симптомокомплексом кишкової інфекції була надзвичайно частою – $(82,3 \pm 3,6)$ %.

Високий відсоток контамінації УПМ у поєднанні зі слабоферментуючою кишковою паличкою, відзначений не менше ніж у половини обстежених I групи – від $(50,0 \pm 6,3)$ до $(79,6 \pm 3,8)$ %, проти $(25,0 \pm 9,7)$ % у II групі дітей.

Аналіз частоти змін складу мікрофлори кишечника дітей з алергічними проявами показав, що патогенні бактерії, незалежно від віку обстежених, не виявлені. Гемолітичної кишкової палички не було в осіб віком від 1 до 14 років, а наявність її у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дітей першого року життя не перевищувала ($5,9 \pm 4,8$) %. У той же час частота наявності гемолітичної кишкової палички в поєднанні зі слабкоферментуючою *E. coli* не перевищувала ($16,7 \pm 7,6$) % у дітей першого року життя проти ($7,4 \pm 5,0$) % у дітей старше одного року. Одночасна наявність у випорожненнях основних нормобактерій (*E. coli*, *B. bifidum*, *Lactobacillus*) у кількостях, менших за нормальні показники, була найвищою у дітей віком до одного року – ($50,0 \pm 10,2$) % і значно менша у дітей віком старше одного року – ($29,6 \pm 8,8$) %. Контамінація УПМ становила від ($48,1 \pm 9,6$) до ($62,5 \pm 9,9$) % практично в усіх обстежених.

Асоціація УПМ різних видів складала від ($16,4 \pm 7,5$) до ($25,9 \pm 8,4$) % і залежала від віку обстежених. Значною була також частота одночасного виявлення УПМ та *S. aureus* – ($45,8 \pm 10,2$) % і/або *S. haemolyticus* – ($55,5 \pm 9,5$) %.

Резюмуючи викладене, слід зауважити, що зміна кількості кишкової палички, зменшення кількості біфідо- та лактобактерій, контамінація УПМ у більшості обстежених незалежно від віку й генезу захворювань свідчать про значні порушення стану мікрофлори кишечника. Отримані дані використані для обґрунтування наявності дисбактеріозу та оцінки його ступеня. Встановлено, що III ступінь дисбактеріозу кишечника розвинувся у ($70,0 \pm 10,2$) % дітей, хворих на ГКІ, у ($46,0 \pm 4,7$) %

пацієнтів із симптомокомплексом кишкової інфекції та у ($54,2 \pm 10,2$) % хворих з алергічними проявами.

Для порівняння та можливості обґрунтування різниці змін складу мікрофлори кишечника дітей залежно від генезу захворювань визначені параметри частоти порушень (табл. 1). Значніші зміни складу кишкової мікрофлори спостерігали у дітей з інфекційним генезом захворювань. Більше ніж у половини таких обстежених – у ($68,1 \pm 5,9$) проти ($50,0 \pm 10,2$) % – зменшується кількість основних представників нормофлори – *E. coli*, *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*. Практично не відрізнялись і показники одночасної контамінації випорожнень дітей з інфекційним генезом захворювань двома і більше УПМ різних видів – ($69,9 \pm 4,3$) проти ($38,5 \pm 13,5$) % у групі порівняння ($P > 0,05$). Контамінація одним з УПМ, як і УПМ у поєднанні з патогенним стафілококом і/або гемолітичним стафілококом, у представників I групи була дуже високою – ($88,7 \pm 4,0$) та ($82,3 \pm 3,6$) % відповідно. Виявлені особливості складу мікрофлори кишечника свідчать про порушення мікробіоценозу, пов'язані із захворюваннями як інфекційного, так і неінфекційного генезу.

Результати вивчення стану мікробіоценозу кишечника показали, що незалежно від генезу захворювання в усіх обстежених мали місце суттєві зміни мікробного пейзажу. Частота порушень складу кишкової мікрофлори у хворих з

Таблиця 1

Частота порушень мікрофлори кишечника дітей віком до 14 років з інфекційним і неінфекційним генезом захворювань, ($M \pm m$) %

Мікрофлора	I група – захворювання інфекційного генезу (наявні симптоми ГКІ, після її перенесення – через 14-20 днів та >6 міс.) (n=175)	II група – неінфекційні захворювання (дерматити, діатези, астматичний компонент і діти, які часто хворіють) (n=189)
Патогенна флора	$18,2 \pm 8,2^*$	0
<i>E. coli</i> гемолітична	$27,8 \pm 10,5^*$	$5,9 \pm 4,8$
<i>E. coli</i> гемолітична + слабкоферментуюча	$16,1 \pm 4,7$	$16,7 \pm 7,6$
<i>E. coli</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Lactobacillus</i> у кількостях, менших від нормальних	$68,1 \pm 5,9^*$	$50,0 \pm 10,2$
Контамінація УПМ різних видів	$88,7 \pm 4,0^*$	$62,5 \pm 9,9$
Асоціація УПМ різних видів	$69,9 \pm 4,3^*$	$38,5 \pm 13,5$
Асоціація УПМ та <i>S. aureus</i> і/або <i>S. haemolyticus</i>	$82,3 \pm 3,6$	$81,2 \pm 9,7$
Ступінь дисбіозу		
I-II	$53,9 \pm 4,7$	$61,5 \pm 13,4$
III	$46,1 \pm 4,7$	$38,5 \pm 13,5$

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

алергічними проявами та дітей, які часто хворіють, може свідчити про взаємозв'язок розвитку алергізації зі змінами мікробіоценозу кишок.

Висновки

1. Захворювання інфекційного (сальмонельоз, шигельоз) і неінфекційного генезу (гастрит, коліт, холецистит, рефлюкс-езофагіт) супроводжуються зміною стану кишкової мікрофлори, найзначнішою при інфекційних хворобах.

2. Алергічні захворювання (атопічний дерматит, астма, діатез, набряк Квінке, кропив'янка) у дітей також перебігають на фоні порушень мікробіоценозу кишок, причому, чим значніші прояви дисбіозу, тим більший ризик ускладнень основного захворювання.

Література

1. Ершова И.Б. Нарушение кишечного биоценоза у детей и подростков: Метод. реком. – Луганск, 2004. – 31 с.
2. Грачева Н.М., Калганова Н.А., Щербаков И.Т. и др. Микробная экология желудочно-кишечного тракта у больных аллергическими заболеваниями // Журн. микробиол. – 2004. – № 2. – С. 79-81.
3. Banerjee S., LaMont J.T. Treatment of gastrointestinal infections // Gastroenterology. – 2000. – V. 118, N 2 (Suppl. 1). – P. S48-S67.
4. Yong D., Hussel T., Duougan G. Chronic bacterial infections living with unwanted guests // Nature immunology. – 2002. – V. 3, N 11. – P. 1026-1032.
5. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях // Приложение № 1 к приказу МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г.
6. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии. – ВОЗ, Женева, 1994. – 92 с.
7. Тетеренова С.Д., Килессо В.А., Крюков Ю.М., Премухина М.С. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. – М., 1984. – 142 с.
8. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. реком. / Знаменский В.А., Дехтярь В.Н., Кузьминский С.Н. и др. – Киев, 1986. – 27 с.

9. Медицинская микробиология: Учебная литература для студентов медицинских вузов / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. – М., 1999. – С. 74-76.

10. Микробиологическая диагностика дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота: Метод. реком. / Добрынин В.М., Добрынина И.А., Захаренко С.М. и др. – СПб, 1999. – 36 с.

11. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л., 1962. – С. 85-93.

CHARACTERISTICS OF INTESTINE MICROBIAL BIOCECENOSIS COMPOSITION CHILDREN WITH INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS DISEASES

A.I. Nosatenko, S.A. Derkach, I.A. Voronkina, V.S. Kopcha, I.A. Krylova, L.S. Habysheva, H.N. Rybalko

SUMMARY. The study of features of intestine microbial biocenosis composition at children with acute enteric infections, symptom complex of intestinal diseases (constipation, cilitis, gastritis etc.), allergic signs and those ones who are often ailing has been conducted. Significant infringements of intestine microflora condition to be characterized by decrease of amount of coliforms, bifidum- and lactobacteria, essential contamination with conditionally-pathogenic microorganisms at the most number of patients independently on the age and disease genesis have been revealed. The more significant changes of quantitative and qualitative composition of flora composition have been marked at children with infectious genesis of diseases. Allergic diseases are also accompanied by essential changes of microbiocenosis composition. It requires adequate complex correction of medical treatment.

Key words: microbiocenoses of intestinum, infectious and noninfectious diseases.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Васильєва Н.А., Крижан І.П., 2007
УДК 616.983-06:618.1+616.64/.69

Н.А. Васильєва, І.П. Крижан

УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ХЛАМІДІОЗ У ПОДРУЖЖЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Показано негативний вплив урогенітального хламідіозу на перебіг вагітності та розвиток плода. Обґрунтовано необхідність паралельного обстеження і лікування хламідіозу в обох статевих партнерів.

Ключові слова: хламідійна інфекція, вагітність, плід, діагностика.

Хламідійні інфекції становлять серйозну проблему служб охорони здоров'я внаслідок їх широкого розповсюдження і значного впливу на здоров'я й відтворення населення. Урогенітальним хламідіозом уражено від 30 до 60 % жінок і біля 50 % чоловіків з негонококовими захворюваннями урогенітального тракту [1]. Приблизно третина випадків хламідійної інфекції перебігає безсимптомно. У структурі захворювань, які передаються статевим шляхом, урогенітальний хламідіоз посідає перше місце.

Відомі серйозні соціальні та медичні наслідки урогенітального хламідіозу у жінок: хронічні запальні захворювання урогенітального тракту, обтяжений акушерський анамнез, непліддя, ектопічна вагітність, негативний вплив на перебіг вагітності. Вони є причиною не тільки частішої патології матері, але й плода. Загроза переривання вагітності має місце у кожній другій жінки [2, 3].

Характер перинатального ураження не залежить від тривалості перебігу хламідійної інфекції у матері. Навіть вперше виявлена латентна форма може призвести до перинатальних втрат або спричинити тяжке захворювання у плода і новонародженого. Встановлено, що плід інфікується не тільки під час пологів, але й антенатально [4, 5]. Хламідії можуть спричинювати ембріо- і фетопатії [6], однак істинні вади розвитку плода не є патогномонічними для цієї інфекції. За даними патоморфологічних досліджень випадків викиднів, мертвонародження і загибелі дітей у ранньому неонатальному періоді, хламідії виявлено у 3,5 %, як моноінфекція – лише в 0,7 % [7].

Значна етіологічна роль цього збудника у структурі причин безпліддя – до 42-50 % жінок,

які хворіють на вторинне (трубне) непліддя, мають ознаки хламідійної інфекції – запальний і злукотний процеси, непрохідність труб [5, 8].

У чоловіків хламідійна інфекція урогенітального тракту проявляється у вигляді уретрити, простатиту, орхоепідідиміту [1, 6].

Метою дослідження було проаналізувати вплив хламідійної інфекції на перебіг вагітності, розповсюдження урогенітального хламідіозу в подружжя, визначення лікувальної тактики.

Матеріали і методи

У 2004-2006 рр. в обсерваційному відділенні Тернопільського пологового будинку № 1 і центрі TORCH-інфекцій спостерігали перебіг вагітності та її завершення у 112 жінок віком від 17 до 39 років, обстежених у зв'язку з обтяженим акушерським анамнезом чи патологією даної вагітності. Для діагностики TORCH-інфекцій застосовували ІФА з визначенням антитіл класів IgM, IgG щодо вірусів простого герпесу I та II типу, цитомегаловірусу, токсоплазми, мікоплазми, уреаплазми, трихомонад, хламідій, в окремих випадках – пряму імунофлюоресценцію (ПІФ). Додатково обстежено 106 сімейних пар, де хоча б в одного з партнерів виявлено хламідіоз.

Статистичну обробку матеріалу проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Розрахунки результатів серологічних досліджень здійснювали за методикою Т.С. Сайдулдіна [9].

Результати досліджень та їх обговорення

В Україні було прийнято Національну програму «Репродуктивне здоров'я жінки» на 2001-2005 рр., якою передбачено безкоштовне обстеження всіх вагітних на TORCH-комплекс, у тому числі на хламідіоз.

У зв'язку з поширенням хламідіозу зросла кількість проведених обстежень вагітних на хламідіоз – з 69 % в 2004 р. до 81 % в 2006 р., частота отримання позитивних результатів за цей період коливалася від 30,4 до 41,3 %.

Проаналізовано перебіг вагітності та її завершення у 112 жінок віком від 17 до 39 років, обсте-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

жених на TORCH-інфекції у зв'язку з обтяженим акушерським анамнезом чи патологією даної вагітності. У 60 з них вагітність була першою, у 29 – другою, у 15 – третьою, в інших 8 – четвертою-сьомою.

Першу (основну) групу склали 59 жінок з діагнозом хламідіозу (у 25 вагітність була перша, в інших 34 – 2-7-а), 2-у (контрольну) – 53 вагітних, в яких це захворювання не виявлено. За віком

жінки першої групи були старшими – $(24,7 \pm 0,5)$ проти $(22,8 \pm 0,5)$ року у контрольній групі, $P < 0,05$; частка повторних вагітностей в них склала 57,6 при 33,9 % у контролі ($P < 0,01$).

У 1-й групі обтяжений акушерський анамнез був у 45,7 проти 55,5 % жінок у контрольній.

Як видно з таблиці 1, від 61 попередньої вагітності (34 жінки 1-ї групи) здоровими народились

Таблиця 1

Акушерський анамнез спостережуваних жінок

Завершення вагітності	Основна група (61 вагітність у 34 жінок)		Контрольна група (27 вагітностей у 18 жінок)	
	n	%	n	%
Здорові діти	19	32,8	12	44,4
Недоношені	3	4,9	–	–
Померли в першу добу після народження	1	1,7	–	–
Мертвонароджені	1	1,7	–	–
Множинні вроджені вади розвитку	–	–	1	1,8
Викидні	9	14,7	10	37,0
Завмерла вагітність	3	4,9	–	–
Позаматкова вагітність	2	3,3	–	–
Переривання вагітності за медичними показаннями	2	3,3	–	–
ДЦП	1	1,7	–	–
Медичний аборт	19	32,8	4	14,8

лише 32,8 % дітей, у контролі (27 вагітностей у 18 жінок) – 44,4 %. Завершення інших: аборт зроблено в 32,8 і 14,8 % випадків відповідно, викидні в різні терміни – 14,7 проти 37,0 %, 1 дитина з вадами розвитку (у контрольній групі); позаматкова (3,3 %), завмерла вагітність (4,9 %), переривання за медичними показаннями (3,3 %), мертвонародження (1,7 %), недоношеність (4,9 %), смерть у першу добу (1,7 %), дитячий церебральний параліч (1,7 %) зареєстровані тільки у жінок з хламідіозом.

Лабораторно обстежені на TORCH-інфекції у I триместрі вагітності – 1, у II – 39, у III – 19 жінок. Хламідіоз виявлено в усіх 59 вагітних основної

групи, у тому числі IgA/IgM у 25,4 % з них, у 2 – хламідії в мазку методом ПІФ. У 3 випадках можна було припускати свіже зараження, оскільки при першому обстеженні виявлено лише специфічний IgM, а надалі спостерігалась сероконверсія. Титри специфічного IgG коливались від 1:5 до 1:320, або, за концентрацією, перевищували показники контролю до 30 разів; діагностично значимі показники (1:40 і вище) зареєстровані у 62,7 % вагітних.

Крім того (табл. 2), приблизно з однаковою частотою, виявлено антитіла до CMV (більше ніж у 80 %); герпетичну інфекцію діагностовано май-

Таблиця 2

Частота виявлення специфічних імуноглобулінів у вагітних до збудників TORCH-інфекцій

TORCH-інфекції	Основна група (n=59)				Контрольна група (n=53)			
	IgG		IgM		IgG		IgM	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хламідіоз	59	100,0	18	30,5	–	–	–	–
Цитомегаловірусна інфекція	52	88,1	5	8,5	45	84,9	6	11,3
Герпетична інфекція	40	67,8	3	5,1	34	64,2	2	3,8
Токсоплазмоз	30	50,8	4	6,8	32	60,4	3	5,7
Мікоплазмоз	3	5,1	–	–	1	1,9	–	–
Уреаплазмоз	1	1,7	–	–	–	–	–	–
Трихомоніаз	3	5,1	–	–	–	–	–	–
Гонорея	2 (3,4 %)				–			
Сифіліс	1 (1,7 %)				–			

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

же у 65 %, токсоплазмоз у половини, у поодиноких випадках – мікоплазмоз (1); уреаплазмоз (1), трихомоніаз (3), гонорею (2), сифіліс (1), які зареєстровано лише у жінок основної групи. Слід зазначити, що як моноінфекція хламідіоз не спостерігався. Отримані нами результати співзвучні з даними літератури, де також вказується на значний відсоток змішаної інфекції – 25-30 % [5].

За час спостереження (табл. 3) у більшості жінок обох груп виявлено загрозу переривання вагітності, багато- або маловоддя, фетоплацентарну недостатність (ФПН), мали місце гестаційні

набряки, гіперплазія плаценти, її передчасне старіння, а також прееклампсія. У 2 випадках була потрібна ручна ревзія порожнини матки. У вагітних з хламідіозом констатовано первинну слабкість пологової діяльності (10,2 і 7,5 %), передчасний розрив навколоплодової мембрани (25,4 і 9,4 %), необхідність застосування кесарського розтину (22,0 і 11,3 %), передчасне відшарування плаценти (1,7 %), гіпотонічну маткову кровотечу, які спостерігались частіше ($P<0,05$) порівняно з жінками, в яких також були TORCH-інфекції, але без хламідіозу.

Таблиця 3

Частота патологічних станів при спостережуваній вагітності

Патологія вагітності	Основна група (n=59)		Контрольна група (n=53)	
	n	%	n	%
Загроза переривання вагітності	20	33,8*	12	22,6
Багатоводдя	10	18,6	17	30,2
Маловоддя	7	11,8	10	16,9
Гестаційні набряки з протеїнурією	5	8,5	5	9,4
Фетоплацентарна недостатність	23	38,9	21	39,6
Передчасне старіння плаценти	1	1,7	2	3,7
Гіперплазія плаценти	8	13,5	7	13,2
Гіпоплазія плаценти	-	-	2	3,7
Первинна слабкість пологової діяльності	6	10,2	4	7,5
Передчасний розрив навколоплодової мембрани	15	25,4*	7	9,4
Прееклампсія	5	8,5	4	7,5
Передчасне відшарування плаценти	1	1,7*	-	-
Гіпотонічна маткова кровотеча	1	1,7*	-	-
Анемія	12	20,3	11	20,7
ГРВІ	13	22,0	7	13,2
Тривалий субфебрилітет	2	3,4	1	1,9
Герпетичні висипання	5	8,5	9	16,9
Кесарів розтин	13	22,0*	5	11,3

Примітка (тут і далі). * – різниця між показниками груп суттєва ($P<0,05$).

Клінічно у 3 жінок відзначено тривалий субфебрилітет, у 20 – ГРВІ, у 14 – герпетичні висипання, у тому числі в 1 випадку генітальний герпес. Вагітність перебігала на тлі анемії у 20, ендокринопатій – у 15.

Також значно частіше відзначались внутрішньоутробне інфікування плода (16,9 проти 5,6 %), затримка його розвитку (13,6 і 1,8 %), гіпотрофія плода (6,8 і 1,8 %). 1 вагітність закінчилась мертвонародженням, інші – народженням живих дітей (у тому числі 4 – недоношені), з яких масою менше за 3 кг – 11 (18,6 %, контроль – 5,6 %) (табл. 4)

Таким чином, хламідійна інфекція обтяжувала перебіг вагітності, сприяла частішій патології як з боку матері (зміни плаценти, слабкість пологової

діяльності, передчасний розрив навколоплодової мембрани, передчасні пологи), так і плода (ознаки внутрішньоутробного інфікування, недоношеність).

Оскільки діагноз хламідіозу у вагітних ґрунтується, в основному, на виявленні специфічних Ig, а для визначення збудника потрібне дослідження хоча б мазків з цервікального каналу (ПІФ), що не бажано через можливість провокування загрози її переривання, доцільне паралельне обстеження їх статевих партнерів.

Розроблена тактика достовірної діагностики хламідійної інфекції [10] передбачає обстеження на хламідіоз чоловіків, жінок з різними запальними захворюваннями уrogenітального тракту, без-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Частота патології розвитку плода у спостережуваних вагітних

Ознака	Основна група (n=59)		Контрольна група (n=53)	
	n	%	n	%
Хронічна гіпоксія плода	26	44,1	29	54,7
Внутрішньоутробне інфікування плода (УЗД)	10	16,9*	3	5,6
Затримка розвитку плода	8	13,6*	1	1,8
Гіпотрофія плода	4	6,8*	1	1,8
Мертвонародження	1	1,7*	–	–
Недоношеність	4	6,8*	–	–

пліддям, а також вагітних; обстеження статевих партнерів не тільки за клінічними, але й за епідеміологічними показаннями з подальшим їх лікуванням.

Спостерігали 106 сімейних пар (табл. 5), де хоча б у одного з партнерів виявлено хламідіоз. За даними анамнезу, в 10 випадках подружжя вже лікувалось (до 4 років тому). Серед жінок 71 вагітна, 35 – поза вагітністю. Приводом для звертання та цілеспрямованого обстеження були обтяжений акушерський анамнез (34 випадки), непліддя (3), планування вагітності (5, у тому числі 2 – як етап підготовки до екстракорпорального запліднення). У 2 випадках ініціатива обстеження виходила від чоловіків, які безуспішно лікувались від простатиту. Обстежено також подружжя, де жінка протягом 4 років хворіла на поліартрит.

У 95 обстежених чоловіків виявлено 49 позитивних ПІФ (51,6 %), у 24 дослідженнях титри IgG

становили від 0 до 1:160 (серед яких діагностично значимі – 1:40 і вищі – у 7, тобто 29,2 %), в 1 випадку визначено IgA 1:200. Середній титр антитіл – 25.

У жінок активність процесу (за IgA чи IgM) відзначено у 21, діагностичні титри специфічного IgG – у 60 (62,5 %), ще у 28 виявлено титри антитіл від 1:20 до 1:5 і лише 8 були серонегативними (у тому числі у 3 випадках, коли можна було запідозрити свіже зараження – позитивні IgM з наростанням титру в динаміці спостереження за відсутності IgG та з подальшою сероконверсією). Середній титр антитіл становив 75 ($P < 0,001$ щодо імунної відповіді чоловіків). Серед жінок, обстежених поза вагітністю, 16 з 26 ПІФ (61,5 %) виявились позитивними.

Слід зазначити, що середні титри антитіл IgG у жінок поза вагітністю були майже вдвічі вищі (113 проти 70, $t = 1,86$, $P > 0,05$), а у їх партнерів – утричі

Таблиця 5

Результати обстеження на хламідіоз подружніх пар

Імунологічний показник		Чоловіки			Жінки		
		Кількість обстежень	n	%	Кількість обстежень	n	%
ПІФ	+	95	49	51,6	26	16	61,5
	–		46	48,4		10	38,5
IgA/IgM		24	1	4,1	96	21	21,9
IgG	>1:40		7	29,2		60	62,5
	<1:40		10	41,6		28	29,2
Серонегативні				7		29,2	
Середній титр АТ		25			75		

вищі (57 проти 19, $P < 0,01$) порівняно з вагітними та їх партнерами.

У більшості випадків активності процесу результати в обох партнерів збігались, в 27 – у жінок процес був активним при негативній ПІФ у чоловіків і у 7 – навпаки (позитивна ПІФ у чоловіка при негативній або низькій серологічній відповіді у дружини). Усього розбіжності даних одночасного обстеження партнерів мали місце в 32,1 %.

Результати одночасного обстеження у чоловіків на наявність збудника (ПІФ) та серологічні реакції не завжди збігались, що може свідчити про неадекватність відповіді і передбачає необхідність всебічного обстеження.

Виявлення збудника у чоловіка при низькому титрі IgG у дружини стало підставою для призначення лікування, а в 16 випадках одночасно низьких титрів антитіл у дружини (усі вагітні) і негатив-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ної ПІФ у чоловіка – дозволило утриматись від неогрунтованої терапії.

Отже, виявлення хламідіозу у вагітних потребує обстеження їх статевих партнерів для призначення адекватного лікування та контролю його ефективності.

Під час вагітності антихламідійна терапія можлива тільки з другого триместру. За винятком еритроміцину і спіраміцину, жодна фірма-виготовлювач не дає в своїх анотаціях рекомендацій щодо використання макролідів у вагітних [3]. Призначення джозаміцину під час вагітності і годування грудьми можливе після ретельної оцінки співвідношення потенційного ризику для плода чи дитини і користі лікування для матері [11].

Етіотропну терапію вагітним проводили в основному роваміцином або ровацидом – природними антибіотиками групи макролідів, діючою речовиною яких є спіраміцин. Препарати дозволені для застосування під час вагітності. Обидва антибіотики призначали курсом по 3 млн МО 3 рази на добу протягом 10 днів, частіше в комбінації зі специфічним антихламідійним імуноглобуліном – 5 ін'єкцій з інтервалом 3-5 днів.

Ефективність лікування вагітних контролювали за результатами обстеження їх чоловіків: у більшості після закінчення курсу антибіотика ПІФ ставала від'ємною, лише у 2 випадках вона залишилась позитивною, що стало приводом для проведення повторного курсу терапії. У жінок відзначалось зникнення специфічного IgM або зниження титрів антитіл IgG, але ці аналізи доцільно було робити лише через 4-6 тиж. після закінчення курсу лікування імуноглобуліном. Побічних ефектів лікування в жодному випадку не спостерігали.

Поза вагітністю у жінок, а також для лікування чоловіків застосовували ширший спектр антибіотиків, зокрема інші макроліди – макропен, сумамед, азитроміцин, рулід, вільпрафен у відповідному дозуванні. Обов'язково проводили імунокорекцію за допомогою циклоферону або імунофану.

Висновки

1. Виявлене значне поширення хламідіозу серед обстеженого контингенту вагітних (30,4-40,3 %). Хламідіоз як моноінфекція не зареєстрований у жодному випадку.

2. Майже у половини вагітних з хламідіозом мав місце обтяжений акушерський анамнез, проте, порівняно з контрольною групою, позаматкова, замерла вагітність, недоношеність, мертвородження зареєстровані лише в основній групі.

3. Хламідіоз обтяжував перебіг вагітності: частіше, ніж у контрольній групі, спостерігались загроза переривання, передчасний розрив навколоплодової мембрани, а передчасне відшарування плаценти, гіпотонічна маткова кровотеча зареєстровані тільки в основній групі. Частіше виникала необхідність проведення кесарського розтину.

4. Хламідіоз негативно впливав на розвиток плода, що проявлялось у затримці внутрішньоутробного розвитку, недоношеності, гіпотрофії та мертворожденні.

5. Проведені дослідження свідчать про необхідність обов'язкового одночасного обстеження на хламідіоз обох партнерів задля визначення лікувальної тактики та контролю ефективності терапії.

Література

1. Позняк А.Л., Лобзін Ю.В., Кочеровець В.І. та ін. Клініко-етіологічне значення хламідійно-бактероїдних асоціацій у хворих на генералізовані форми хламідійної інфекції // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 1. – С. 32-37.
2. Mardh P.A. Genital chlamydial infections // Chlamydial infections. – Cambridge: Univ. Press, 1990. – 398 p.
3. Workowski K.A., Stevens C.E., Suchland R.Y. et al. Clinical manifestations of genital infection due to Chlamidia trachomatis in women: differences related to Serovar // Clin. Infect. Dis. – 1994. – N 4. – P. 756-760.
4. Шадлун Д.Р., Тимошенко Л.В., Глазков І.С. та ін. Хламідійна інфекція в сучасній перинатології (огляд літератури) // Перинатальні втрати та TORCH-інфекції. – К., 2000. – С. 33-39.
5. Малікова М.В. Проблема хламідіозів у сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 2. – С. 5-9.
6. Пухнер А.Ф., Козлова В.І. Хламидийные уrogenитальные и экстрагенитальные заболевания. – М.: Триада-Х, 2004. – 128 с.
7. Васильєва Н.А., Орел Ю.М., Орел М.М. TORCH-інфекції у структурі перинатальної патології (за патоморфологічними даними) // Інфекційні хвороби – загально медична проблема: Матер. VII з'їзду інфекціоністів України (26-29.09.2006 р., Миргород). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 461-462.
8. Лукашук-Федик С.В. Хламідійна інфекція як фактор ризику репродуктивної системи жінки // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. І пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 264-266.
9. Сайдулдин Т.С. Статистическая обработка результатов серологических исследований // Ветеринария. – 1981. № 7. – С. 62-64.
10. Нехороших З.М. Хламідіози у Південному регіоні України (мікробіологічні та еколого-епідеміологічні аспекти): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харків, 2006. – 46 с.
11. Компендиум 2004 – лекарственные препараты. – Киев: Морион, 2004. – С-67.

UROGENITAL CHLAMYDIOSIS IN MARRIED COUPLE

N.A. Vasylyeva, I.P. Kryzhan

SUMMARY. *The negative influence of urogenital chlamydiosis on the pregnancy course and fetus*

development is shown. The necessity of simultaneous examination and treatment of chlamydiosis in both sexual partners is substantiated.

Key words: *chlamydiosis infection, pregnancy, fetus, diagnostics.*

© Хлібовська О.І., Бойчук А.В., Коптюх В.І., Шадріна В.С., 2007
УДК 618.3-02:616.98:578.825.11]-06:618.33

О.І. Хлібовська, А.В. Бойчук, В.І. Коптюх, В.С. Шадріна

ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Своєчасна діагностика цитомегаловірусної інфекції та проведення лікування антицитомегаловірусним -глобуліном під час вагітності дозволило знизити частоту ускладнень гестаційного періоду, перинатальні втрати та реалізацію внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: *цитомегаловірусна інфекція, вагітність, профілактика ускладнень.*

Однією з актуальних у сучасному акушерстві є проблема народження здорової дитини. Внутрішньоутробне інфікування плоду та новонародженого залишається однією з найактуальніших проблем сучасної перинатології. Внутрішньоутробні інфекції – захворювання, які виникають в результаті інфікування плоду від матері в антенатальному періоді або інтранатально під час родів і трапляються у 0,5-1,5 % випадків [1]. Ризик перинатального інфікування коливається від 10 до 70 % та залежить від наступних факторів: форма інфекції у жінки під час вагітності, супутня патологія (гестоз, анемія, фетоплацентарна недостатність). Дані вітчизняних і зарубіжних авторів переконливо свідчать, що вірус цитомегалії є однією з найчастіших причин розвитку патології вагітності та плоду. Чим менший гестаційний вік плоду в момент інфікування, тим більш генералізованим є процес і значніші пошкодження. Прояви захворювання в новонародженого залежать від того, на якій стадії інфекційного процесу він народився. У новонародженого можуть спостерігатися наслідки захворювання, перенесеного внут-

рішньоутробно, або захворювання перебігає в'яло, торпідно. У таких випадках частіше уражуються ЦНС, печінка, нирки. Якщо роди відбуваються в гострій стадії інфекційного процесу, дитина може загинути інтранатально або народитися в асфіксії, в неї уражаються легені, ЦНС, печінка, серце [2, 3].

Внутрішньоутробне інфікування може призвести не тільки до викидня, мертвонародження, вад та аномалій розвитку, але й до народження зовнішньо здорової дитини з формуванням соматичної патології в постанатальний період. Внутрішньоутробні інфекції зумовлюють перинатальну смертність, яка, за даними різних авторів, складає 12-40 % [1, 4]. Інфікований плід гине під час пологів у 4 % вагітних [2, 3] або внутрішньоутробне інфікування є причиною «синдрому раптової смерті новонароджених» [5]. Актуальність проблеми полягає і в труднощах діагностики даної патології.

Метою дослідження було вивчення поширення цитомегаловірусної інфекції та впливу її на перебіг та ускладнення вагітності.

Матеріали і методи

На першому етапі роботи проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності і родів у 400 вагітних за даними перинатального центру. На основі клініко-статистичного аналізу виділено вагітних, які належать до групи ризику стосовно внутрішньоутробного інфікування. На другому етапі обстежено і проліковано 50 вагітних з цито-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мегаловірусною інфекцією. Контрольну групу склали 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Стан плода та ефективність лікувально-реабілітаційних заходів оцінювали за даними ультразвукового обстеження, яке проводили у 8-12, 16-18, 28-32 та 37-38 тижнів, за перебігом родів, післяродового періоду та станом новонароджених. Визначали наступні біометричні показники: біпаріетальний розмір (БПР), лобно-потиличний розмір, окружність живота (ОЖ), окружність грудної клітки, довжину стегна, кількість навколоплідних вод. Визначали величину співвідношення БПР до ОЖ. При плацентографії оцінювали локалізацію плаценти, товщину її та ступінь зрілості. При огляді оцінювали рухову активність плода. Визначали його біофізичний профіль. Наявність цитомегаловірусної інфекції діагностували імуноферментним методом (виявлення антицитомегаловірусних антитіл класу імуноглобулінів G, M).

Результати досліджень та їх обговорення

На основі проведеного клініко-статистичного аналізу групу ризику з внутрішньоутробного інфікування склали вагітні: з обтяженим гінекологічним анамнезом (септичні аборти в анамнезі, звичні викидні, завмерла вагітність); обтяженим акушерським анамнезом (ускладнені пологи в анамнезі (сепсис, метроендометрит), мертвонародження, загибель новонародженого в ранній неонатальний період, наявність внутрішньоутробного інфікування); патологічним перебігом вагітності (загроза переривання, маловоддя, багатоводдя, синдром затримки розвитку плода), хронічними вогнищами інфекції, гострими інфекційними захворюваннями при даній вагітності.

За даними ультразвукового обстеження: в I триместрі вагітності у 54 % обстежених виявлено низьке розташування плаценти, у 46 % – потовщення хоріону, у 35 % – наявність ознак загрози переривання (локальний чи загальний гіпертонус міометрію). В II, III триместрах у вагітних даної групи виявлено: збільшення товщини плаценти з ущільненнями в ділянці базальної мембрани у 31 %, у 88 % гіперехогеність кишечника, знижену рухову активність плода, в 11 % – синдром затримки розвитку плода, у 12 % – зміна кількості навколоплідних вод та у 46 % – передчасне дозрівання плаценти.

Вагітним з діагностованою цитомегаловірусною інфекцією призначали комплексну терапію з включенням антицитомегаловірусного γ -глобуліну, фолієвої кислоти, вітамінотерапії, імунокорегу-

ючої терапії. Високоєфективними є препарати імуноглобуліну (Ig) крові людини нормальні (поліантитільні) і специфічні з високою концентрацією антитіл до окремих збудників інфекцій. Призначали антицитомегаловірусний γ -глобулін один раз на тиждень № 5.

Своєчасні пологи відбулись у 57 % обстежуваних. У 13 % роділь розвинулась слабкість або дискоординація родової діяльності. Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила ($7,8 \pm 0,2$) балу у дітей, народжених від матерів першої групи та ($8,8 \pm 0,2$) балу в контролі, а на 5-й хвилині – ($8,3 \pm 0,3$) та ($9,2 \pm 0,3$) балу відповідно. Зниження оцінки за шкалою Апгар було переважно за рахунок рефлексів, кольору шкіри, м'язового тону, що вказувало на порушення компенсаторних та адаптаційних можливостей новонароджених від матерів з цитомегаловірусною інфекцією. Середня маса новонароджених від матерів I групи склала (2860 ± 150) та (3100 ± 120) г у контролі, ріст дорівнював відповідно ($49,3 \pm 0,6$) та ($50,7 \pm 0,5$) см. Перинатальних втрат серед обстежених не було. Аналіз стану новонароджених від пролікованих жінок порівняно з тими, в яких не проводили комплексну терапію антицитомегаловірусним γ -глобуліном, виявив зниження ризику щодо реалізації внутрішньоутробного інфікування, що проявилось вищою оцінкою за шкалою Апгар та нижчими показниками захворюваності та смертності.

Висновок

Своєчасна діагностика цитомегаловірусної інфекції та проведення лікування антицитомегаловірусним γ -глобуліном під час вагітності дозволило знизити частоту ускладнень гестаційного періоду, перинатальні втрати та реалізацію внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді.

Література

1. Богатирьова Р.В. Материнсько-плодова інфекція. TORCH синдром (Пренатальна діагностика, лікування, профілактика) // ПАГ. – 1998. – № 6. – С. 70-71.
2. Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И. Внутриутробные инфекции. – М., 2003. – 102 с.
3. Rayner B.D. Cytomegalovirus infection in pregnancy // Semin. Perinat. – 1993. – V. 17. – P. 394-402.
4. Веденеева Г.Н., Фоменко Б.А., Евсюков И.И., Сельков С.А. Состояние новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Рос. вестник перинатол. и педиатр. – 1997. – Т. 42, № 4. – С. 25-29.
5. Марков И.С., Вдовиченко Ю.П., Щербина Е.С. Мониторинг хронических герпесвирусных инфекций и профи-

лактика внутриутробного заражения плода у беременных: обнадеживающая перспектива // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 3-18.

**PERINATAL ASPECTS OF
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

O.I. Khlibovska, A.V. Boychuk, V.I. Koptuykh, V.S. Shadrina

SUMMARY. *Timely diagnostics of cytomegalovirus infection and treatment with anticytomegalovirus*

γ-globulin during the pregnancy allowed to lower the frequency of complications of gestation period, perinatal losses and realization of intrauterine infection with early neonatal period.

Key words: *cytomegalovirus infection, pregnancy, prevention of complications.*

© Бабій Н.О., Щербінська А.М., 2007
УДК 616.9.578.828:578.891

Н.О. Бабій, А.М. Щербінська
КО-ІНФЕКЦІЇ ВІРУСНОГО ГЕНЕЗУ
У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

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

Представлено результати дослідження частоти виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, які перебувають на ВААРТ. Досліджено взаємозв'язок між рівнем вірусного навантаження ВІЛ, кількістю CD4 лімфоцитів та наявністю маркерів активної реплікації збудників ко-інфекцій, спричинених вірусами групи герпесу (цитомегаловірусом – ЦМВ, вірусом простого герпесу 1 та 2 типів – ВПГ^{1/2}, вірусом Епштейна-Барр – ЕБВ), а також вірусами гепатитів В і С, у плазмі ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція/СНІД, вірусна ко-інфекція, лікування.*

Зростання імунodefіциту в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, супроводжується розвитком вторинних захворювань інфекційної та неінфекційної природи. Серед них особливе місце займають опортуністичні інфекції, до збудників яких належать ЦМВ, ВПГ^{1/2} та ЕБВ. Крім того, у ВІЛ-позитивних осіб існує високий ризик захворювання на вірусні гепатити В й С, оскільки їх збудники мають спільні з ВІЛом шляхи передачі. Останнім часом вірусні гепатити розглядають як одну із основних причин смертності ВІЛ-інфікованих осіб [1].

Вірусні ко-інфекції здатні суттєво впливати на перебіг ВІЛ-інфекції. Так, клінічно виражені форми інфекцій, спричинені вірусами групи герпесу, які

найчастіше виявляються у хворих на ВІЛ-інфекцію у III клінічній стадії, мають у таких пацієнтів більш агресивний характер з частими рецидивами і генералізованими проявами, що ускладнює перебіг основного захворювання. Інфекції герпетичної природи є одним з основних факторів, які визначають зниження показників клітинної ланки імунітету і зростання рівня смертності ВІЛ-інфікованих осіб [2].

Вплив вірусів гепатитів В і С на перебіг ВІЛ-інфекції до сьогодні залишається не повністю з'ясованим. При вивченні цього питання різними групами дослідників були отримані протилежні результати [3, 4]. Так, ряд авторів стверджує, що гепатит С не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та на ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) [5]. Однак, в багатьох роботах було показано, що при ко-інфекції ВІЛ/ВГС у відповідь на ВААРТ спостерігається повільне, недостатнє підвищення кількості CD4-лімфоцитів, зростає ризик розвитку СНІДу та смертність ВІЛ-інфікованих [6]. До того ж, гепатит С може посилювати гепатотоксичність, спричинену препаратами для лікування ВІЛ-інфекції [7].

Питання щодо впливу ВГВ на перебіг ВІЛ-інфекції також залишається недостатньо вивченим. Збільшення реплікативної активності ВІЛ при ко-інфекції ВГВ багатьом дослідникам видається сумнівним, у той час як зв'язок гепатиту В зі зростан-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ням ступеня гепатотоксичності за умови ВААПТ вважається більш імовірним [8, 9]. Однак, ще на початку 90-х рр. було показано, що регуляторні білки ВГВ здатні посилювати реплікацію ВІЛ шляхом зв'язування зі специфічними ділянками геному ВІЛ в ділянці LTR [10]. Тобто, проблема поширення гепатитів В і С серед осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, та вплив їх на перебіг хвороби і ефективність ВААПТ потребує подальшого вивчення.

Метою роботи було встановлення спектру ко-інфекцій вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію та дослідження впливу цих інфекцій на розвиток імунodefіциту за рівнем вірусного навантаження ВІЛ та кількістю CD4 лімфоцитів.

Матеріали і методи

У зразках сироватки крові 250 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією методом ІФА виявляли маркери гепатитів В (HBsAg, IgM+G до HBcAg) та С (IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів), ЦМВ (IgM та IgG), ВПГ^{1/2} (IgM та IgG) та ЕБВ (IgM та IgG до капсидного антигену ЕБВ). Для дослідження використовували тест-системи виробництва НВО «Діагностичні системи» (Росія), АТЗТ НВК «Діапроф-мед» (Україна) та «DiaSorin» (Італія). З метою встановлення реплікативно-активних форм вірусів гепатитів В та С, в зразках плазми осіб, в яких були виявлені серологічні маркери цих інфекцій, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність РНК ВГС та ДНК ВГВ. У всіх пацієнтів з активною реплікацією вірусу гепатиту С встановлювали його генотип. Дані щодо кількості CD4 лімфоцитів отримано з історій хвороб пацієнтів.

Рівень вірусного навантаження (ВН) ВІЛ визначали методом ПЛР у режимі RealTime за допомогою діагностичного набору для кількісного визначення вірусу імунodefіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) «RealTime HIV-1» Abbott Laboratories Inc. Дослідження здійснювали за методиками виробників. Отримані результати оброблялися статистично.

В дослідну групу входили хворі на різних стадіях ВІЛ-інфекції віком від 21 до 45 років, інфіковані ВІЛ парентеральним і статевим шляхом. Схема ВААПТ для більшості ВІЛ-інфікованих осіб складалася з 3 АРВ-препаратів першого ряду (зидовудин + ламівудин + нелфінавір). Всі пацієнти перебували на ВААПТ не менше 6 міс.

Результати досліджень та їх обговорення

Перший етап роботи був присвячений виявленню серологічних маркерів вірусних ко-

інфекцій в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Було встановлено, що всі пацієнти мали антитіла класу IgG до тих чи інших збудників ко-інфекцій вірусного генезу. Так, у зразках сироватки всіх пацієнтів дослідної групи виявляли IgG до капсидного антигену ЕБВ, а до ВПГ^{1/2} та ЦМВ – у 96 і 92,5 % пацієнтів відповідно. Натомість IgM до ЕБВ виявлено у 9 осіб (3,6 %), до ВПГ^{1/2} – у 10 (4,0 %), до ЦМВ – у 24 ВІЛ-інфікованих (9,6 %). Маркери вірусних гепатитів було виявлено у 183 з 250 пацієнтів (73,2 %). При цьому тест на наявність HBsAg був позитивним у 18 осіб (7,2 %), на IgM+G до HBcAg – у 120 (48,0%), а IgG до ВГС виявлялись у 148 пацієнтів (59,2 %). Слід зазначити, що у більшості випадків у зразках сироватки анти-ВГС-позитивних пацієнтів виявлявся повний набір спектру антитіл до антигенів ВГС (антитіла класу IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів). Це, як правило, корелює з активною реплікацією збудника гепатиту С (мал. 1). Привертає увагу той факт, що у 38,4 % пацієнтів даної групи діагностовано мікст-гепатити (гепатит С + гепатит В).

Аналіз частоти виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу залежно від шляху інфікування ВІЛ показав, що маркери гепатиту В частіше виявляли в осіб зі статевим шляхом інфікування, а маркери гепатиту С та мікст-гепатити – в осіб, які інфікувалися ВІЛ через парентеральне введення наркотиків. Серед пацієнтів, у яких не було виявлено маркерів вірусних гепатитів, більшість (89,3 %) – інфіковані ВІЛ статевим шляхом. Маркери активації герпетичних інфекцій встановлювали серед осіб з різними шляхами інфікування ВІЛ приблизно з однаковою частотою.

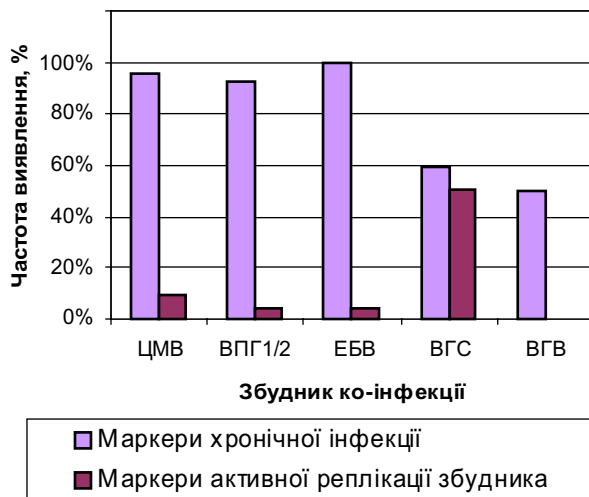
Привертало увагу широке розповсюдження серологічних маркерів гепатитів В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію. Тому для встановлення наявності або відсутності активної реплікації збудників вірусних гепатитів у плазмі анти-ВГС- та анти-ВГВ-позитивних осіб методом ПЛР виявляли нуклеїнові кислоти ВГС та ВГВ. Визначено, що в 126 (85,1 %) зразках плазми пацієнтів була присутня РНК вірусу гепатиту С (мал. 1). Дослідження генотипової приналежності ВГС показало, що найчастіше реєструвався генотип 1b – у 55,4 % пацієнтів, дещо рідше генотипи 3a та 1a – в 26,4 та 17,2 % випадків відповідно; генотип 2 ВГС встановлювали в поодиноких випадках. Результати ПЛР підтверджують високий показник частоти активації збудника гепатиту С, отриманий на основі ІФА.

ДНК ВГВ у зразках плазми HBsAg-позитивних та/чи анти-HBc-позитивних осіб не виявлялася.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це може бути пов'язано з тим, що у більшості хворих в схему ВААРТ включено препарат Ламівудин (ЗТС), який входить в схему I лінії терапії ВІЛ-інфекції, а також застосовується для терапії гепатиту В. Тобто, на основі отриманих результатів, можна стверджувати, що вищезазначена схема ВААРТ досить ефективно пригнічує реплікацію ВГВ. Крім того, в літературі описано феномен супресії реплікації ВГВ в осіб з гострим чи хронічним гепатитом С [11].

Відомо, що важливим показником прогресування ВІЛ-інфекції є рівень вірусного навантаження ВІЛ-1 у плазмі крові інфікованих осіб. Ми вивчили можливий вплив ко-інфекцій вірусного генезу на перебіг ВІЛ-інфекції за рівнем вірусного навантаження ВІЛ.



Мал. 1. Частота виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Примітка. Враховувались наступні маркери активної реплікації вірусів: при інфекції ЦМВ, ВПГ^{1/2} та ЕБВ – IgM до антигенів цих вірусів, ВГС – присутність РНК ВГС у плазмі крові, ВГВ – присутність ДНК ВГВ у плазмі крові.

Проведений аналіз показав, що кількість РНК ВІЛ-1 у зразках плазми більшості пацієнтів не перевищувала 75 копій/мл. Однак у 31 особи (12,4 %) спостерігалось зростання рівня вірусного навантаження вище 1 000 копій РНК ВІЛ-1/мл плазми. Згідно з протоколами CDC [12], рівень РНК ВІЛ вище 1 000 РНК-копій в 1 мл плазми свідчить про прогресування ВІЛ-інфекції та є показником не ефективності даної схеми ВААРТ.

У групі пацієнтів, які мали маркери гепатитів В і С, частка осіб з високим (вище 1 000 РНК-копій/

мл) рівнем вірусного навантаження ВІЛ становила 11,4 %: серед ВІЛ/ВГС-ко-інфікованих пацієнтів – 13,3 %, у групі ВІЛ/ВГВ-ко-інфікованих – 10,3 %. Серед пацієнтів, які не мали маркерів вірусних гепатитів, цей показник становив 13,4 %. Тобто, достовірної різниці між показниками різних груп не встановлено ($P > 0,05$). Крім того, не було виявлено залежності рівня вірусного навантаження ВІЛ-1 в осіб з ко-інфекцією ВГС від генотипу вірусу гепатиту С: приблизно однакова кількість пацієнтів з генотипами ВГС 1a, 1b та 3a мала показники ВН вище 1 000 РНК-копій/мл.

Серед усіх хворих на ВІЛ-інфекцію, в яких було виявлено антитіла класу IgM до вірусів групи герпесу, лише в одного пацієнта відмічалось зростання рівня вірусного навантаження ВІЛ вище 1 000 РНК-копій/мл плазми. У сироватці крові цього пацієнта були виявлені IgM до CMV, але водночас у нього була активація гепатиту С.

Для аналізу впливу вірусних ко-інфекцій на рівень CD4 лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, всі пацієнти дослідної групи були розділені на 6 груп: 1-а група – пацієнти, які не мали серологічних маркерів вірусних ко-інфекцій; 2-а група – особи, які мали маркери вірусу гепатиту С; 3-я група – хворі, які мали маркери вірусу гепатиту В; 4-а група – пацієнти, які мали маркери мікст-інфекції ВГС+ВГВ; 5-а група – люди, які мали антитіла класу IgM до вірусів групи герпесу; 6-а група – хворі, які мали маркери вірусних гепатитів та герпетичних інфекцій в стадії загострення. Виявилось, що немає статистично достовірної різниці між середніми показниками рівня CD4 лімфоцитів для всіх груп пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень CD4 лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб з виявленими маркерами вірусних ко-інфекцій

Група пацієнтів	Середня кількість CD4 лімфоцитів, абс. число (кл. мкл)
1	299,5
2	352,5
3	326,5
4	296,8
5	326,8
6	331,4

Тобто, для пацієнтів, які увійшли в групу дослідження, не було встановлено залежності рівня CD4 лімфоцитів від наявності ко-інфекцій вірусного генезу. Слід зауважити, що на даному етапі дослідження враховувались ко-інфекції вірусного ге-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

незу під час активної реплікації їх збудників, крім гепатиту В, для якого не було зареєстровано випадків активації серед пацієнтів групи дослідження.

Висновки

1. Аналіз спектру ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб показав широке розповсюдження у них парентеральних вірусних гепатитів та хронічних інфекцій ВПГ^{1/2}, ЦМВ та ЕБВ. Виявлено, що 73,2 % хворих на ВІЛ-інфекцію мали маркери гепатитів В та С. Встановлено, що серологічні маркери гепатиту С та мікст-гепатитів (ГС+ГВ) частіше виявлялися в осіб з парентеральним шляхом інфікування ВІЛ, а маркери гепатиту В – переважно в осіб зі статевим шляхом інфікування ВІЛ. Це може пояснюватися тим, що ризик статевої передачі вірусу гепатиту В значно вищий, ніж для вірусу гепатиту С [13].

2. Показано, що у пацієнтів, які приймають ВААРТ, досить ефективно пригнічувалась реплікація ВГВ. У 17,2 % пацієнтів спостерігалася активація хронічних інфекцій, спричинених ЦМВ, ВПГ^{1/2} чи ЕБВ. Виявлено, що розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації ВГС; це потребує постійного контролю за рівнем вірусного навантаження ВІЛ та вірусу гепатиту С. Враховуючи, що зростання кількості РНК ВІЛ вище 1 000 копій/мл плазми крові було відмічено у незначній кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не менше 6 місяців перебували на ВААРТ, важко зробити висновки про вплив збудників вірусних ко-інфекцій на цей показник.

3. Середні значення кількості CD4 лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, які мали маркери вірусних ко-інфекцій, майже не відрізнялися від показників рівня CD4 лімфоцитів тих пацієнтів, у яких зазначених маркерів не було. Це може свідчити про ефективність схем антиретровірусної терапії, які застосовувались для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Література

1. Thomas D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. // *Hepatol.* – 2002. – V. 36, N 5. – P. 201-209.
2. Griffiths P.D. CMV as a cofactor enhancing progression of AIDS // *J. Clin. Virol.* – 2006. – V. 35, N 4. – P. 489-492.

3. De Luca A., Bugarini R., Lepri A.C. et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – V. 79. – P. 2125-2132.

4. Swan T., Raymond D. Hepatitis C virus (HCV) and HIV/HCV coinfection: a critical review of research and treatment // *Treatment Action group.* – July, 2004. – P. 564.

5. Sullivan P.S., Hanson D.L., Teshale E.H. et al. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy // *AIDS.* – 2006. – V. 20, N 8. – P. 1171-1179.

6. Winnok M., Salmon-Ceron D., Dabis F. et al. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? // *J. Antimicrob. Chem.* – 2004. – V. 53. – P. 936-946.

7. Nina Weis et al. Impact of Hepatitis C virus coinfection on Response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-Infected Individuals: A nationwide cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – V. 42. – P. 1481-1487.

8. Mandana K. Coinfection with Hepatitis Viruses and HIV // *HIV In Site Knowledge Base Chapter* – March, 2006.

9. Brinker M., Wit F.W., Wertim-van Dillen P.M. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection // *AIDS.* – 2000. – V. 14. – P. 2895-2899.

10. Luctio R., Schneider R.J. Hepatitis B virus X protein activates transcription factor NF-KB without a requirement for protein kinase C // *J. Virol.* – 1992. – V. 66, N 2. – P. 983-991.

11. Liu Z., Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – V. 3, N 2. – P. 57-62.

12. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescent. October 10, 2006. – P. 121.

13. Bartlett J.G., Gallant J.E. Medical management of HIV-infection // *The Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases*, 2005. – P.482.

CO-INFECTIONS OF VIRUS GENESIS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

N.O. Babiy, A.M. Shcherbinska

SUMMARY. *Investigational results of frequency of determination of serological markers of virological infections among HIV-infected/AIDS persons on HAART are represented. The correlation of levels HIV-1 viral load and number of CD4 lymphocytes with presence of markers of active replication agents of virological co-infection such as herpes viruses (CMV, HSV1/2, EBV) and hepatitis B and C viruses in HIV-infected patients' samples of plasma has been carried out.*

Key words: *HIV-infection/AIDS, virological co-infection, treatment.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.936-057.36

П.С. Аршинов, Н.Г. Лось-Яценко, І.З. Карімов, Г.В. Бацюра,
О.А. Одинець, А.О. Дегтярьова

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЗАВІЗНИХ ВИПАДКІВ МАЛЯРІЇ В КРИМУ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Представлене клініко-епідеміологічне вивчення завізної малярії в Криму протягом минулих 10 років. Малярія була діагностована у 15 пацієнтів, які перебували в інфекційному відділенні лікарні № 7 м. Сімферополь. Найчастіше завозилася тропічна малярія. Клінічна картина триденної малярії залишалася типовою.

Відзначено дефекти лікування і хіміопротифілактики в ендемічному осередку. Використання тільки гематошизотропних засобів є причиною рецидивів триденної та овале-малярії. Терапія та хіміопротифілактика стійкої до хлорохіну малярії не ефективні. Малярію потрібно підозрювати в усіх мандрівників, які повертаються з ендемічного регіону.

Ключові слова: малярія, хіміопротифілактика, лікування, резистентність до протималярійних препаратів.

У структурі найчастіших причин смертності, що враховуються в статистичному додатку ВООЗ, малярія складає 10,8 % [1]. Завізна малярія залишається актуальною проблемою для країн, вільних від цієї інвазії, через відсутність настороженості лікарів і пізню діагностику, що нерідко призводить до летальних вислідів. Нині на місці ліквідованих осередків за певних умов можуть виникнути нові (гіпотетично – навіть активні) осередки малярії в південних регіонах України, сприятливих у кліматичному й ентомологічному плані. У 1999 р. випадки малярії були зареєстровані на 24 адміністративних територіях Росії, включаючи Москву і Московську область [2].

В останні десятиліття багато лікарів стали вважати малярію екзотичною хворобою, тому при гарячках неясної етіології в пацієнтів кров на малярійні плазмодії або не досліджується зовсім, або її аналіз проводиться після виключення всіх інших причин гарячки. Однак ще до 50-х років ХХ століття Україна і Росія належали до ендемічних з малярії країн [3, 4].

Частота завезення малярії в Україну зберігається на досить високому рівні [5]. Так, якщо в 2000 р. зареєстровано 68 випадків [6], то в 2004 – 169 [7], у 2005 – 119 [8].

АР Крим належить до зон, де кліматичні умови, розмаїтість видів комарів роду *Anopheles*, достатні суми річного тепла, наявність близько 500 анофелогенних водоймищ створюють передумови для можливої передачі триденної, *ovale*-малярії і навіть тропічної з появою джерела збудника. Завезення малярії на територію Криму неодноразово здійснювалося студентами-іноземцями, які навчаються у Сімферополі, а також громадянами, які прибули з ділових і службових поїздок за рубіж. У 2005 р. в АРК зареєстровано 5 256 осіб, які перебували в жарких країнах. Проблема завізної малярії набула особливої значущості у зв'язку з поверненням в Україну миротворчого контингенту зі Сьєрра-Леоне. Так, у 2002 р. 72 % хворих складали саме ці особи, у 2005 р. – 67 %.

Враховуючи те, що кількість хворих на завізну малярію в АРК коливається від 1 до 4 за рік, далеко не всі лікарі дільничної мережі та швидкої допомоги стикаються з цією недугою. Це збільшує відсоток помилок у діагностиці. Тому очевидна необхідність аналізу клініко-епідеміологічних особливостей випадків малярії в Криму.

Матеріали і методи

За останні 10 років в інфекційному відділенні 7 міської лікарні м. Сімферополя перебувало на лікуванні з приводу завізної малярії 15 осіб віком від 21 до 61 року. Усі вони були мешканцями Криму (один проживав тимчасово). У 6 хворих була діагностована тропічна малярія, у 5 – 3-денна, в 1 *ovale*-малярія, в 1 – 4-денна, а в 2 хворих виявлена мікст-інвазія (тропічна й овале). Привертає увагу почастищення завезення *ovale*-малярії і малярії-мікст. Завезення малярії здійснювалось із Сьєрра-Леоне (2 випадки), Анголи (2 випадки),

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Малі, Гвінеї, Індії, Йемена, Нігерії, Конго, Гани, а також з країн ближнього зарубіжжя – Азербайджану (2 випадки) і Таджикистану (2 випадки). Клінічний діагноз виставляли на підставі клініко-епідеміологічного та лабораторного підтвердження малярії у мазках і товстих краплях крові.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі часу захворювання після виїзду з ендемічної місцевості виявлено, що в більшості хворих він становив від 2 до 22 днів, у 2 хворих клінічні прояви виникли через 5 місяців після повернення, в 1 – через рік, 1 пацієнт відчув нездужання вже перед від'їздом в Україну. На перенесену малярію або якісь гарячкові стани під час перебування в осередку вказували 46,7 % осіб.

У більшості хворих (10 пацієнтів) хіміопротифілактика малярії не проводилася або була неякісною: мефлохін з раннім припиненням прийому; примахін у недостатній дозі; нівахін, фансидар до яких паразит, мабуть, був стійким.

73,3 % хворих ушпиталені на 1-4-й день недуги; 1 пацієнт – на 10-й день, затримка госпіталізації була пов'язана з негативним результатом амбулаторного дослідження взятих мазків крові на малярію на початку захворювання; 2 хворих протягом 2 тижнів за медичною допомогою не зверталися, в одного з них захворювання закінчилося летально.

Слід зазначити, що з появою клінічних симптомів більшість пацієнтів (12) підозрювала у себе малярію, зверталася в лікувальні установи з проханням обстежити на цю інвазію, 4 особи самостійно починали прийом протималярійних препаратів, що затрудняло лабораторне підтвердження захворювання і змінювало клінічну картину, зокрема, температурну криву.

З 6 хворих на тропічну малярію в 4 була діагностована гостра малярія на підставі часу захворювання після виїзду з осередку, що вкладається в межі інкубаційного періоду, заперечення цієї інвазії в минулому і відсутності в мазках крові гамонтів. У 2 випадках захворювання було розцінено як рецидив, оскільки такі люди перенесли малярію під час перебування в осередку; проведена терапія (в одного пацієнта делагілом, в іншого – хініном), очевидно, виявилася неефективною, а час після повернення з ендемічної зони перевищував інкубаційний період.

Середній ступінь тяжкості тропічної малярії був у 26,7 % хворих, тяжкий, з розвитком сомноленції та коми – у 13,3 %, з летальним вислідом в 1 хво-

рого. Причиною його загибелі було пізнє звертання за медичною допомогою – більше 2 тижнів від початку недуги, протягом яких не проводилася специфічна терапія і мало місце зловживання алкоголем.

Гарячка у хворих на *Falciparum*-малярію відрізнялася розмаїтістю: у 2 хворих гострий початок з щоденною температурою тіла до 39-40 °С постійного характеру з незначним короточасним зниженням протягом доби; 2 хворих відзначали субфебрилітет протягом 2-3 днів, потім температура підвищувалася до піретичного рівня з підйомами 3-4 рази на добу. Тривалість гарячки після початку в стаціонарі терапії, як правило, становила 3-5 днів з поступовим зниженням до субфебрильних величин. На висоті підйому температури хворих турбував біль голови, різка слабкість, міалгії, іноді – блювота і послаблення випорожнень.

Одна особа після появи нездужання, запаморочення, тахікардії самостійно почала прийом мефлохіну, який регулярно одержувала під час перебування в осередку. Надалі підвищення температури вже не було, а одиничні кільця паразита і ядра зруйнованих кілець з труднощами були виявлені в мазках крові після декількох спроб дослідження.

Цікаво відзначити, що в 1 хворого після переохолодження з'явилося «дертя» у горлі, покахування, слабкість, одноразово підвищилася температура тіла до 37,2 °С. На тлі самостійного лікування тетрацикліном гарячки вже не було. За місяць до цього зазначений пацієнт переніс тропічну малярію у Сьєрра-Леоне, де проводилася терапія хініном і хіміопротифілактика фансидаром.

Озноб і потовиділення були незначними. Збільшення (від 1 до 5 см з-під реберної дуги) і помірна болючість печінки констатовані у всіх хворих на тропічну малярію, в 1 виявлена спленомегалія.

При середньому ступеню тропічної малярії в загальному аналізі крові відзначався помірний лейкоцитоз – до 7-7,8 Г/л, з паличкоядерним зсувом (13-40 %), прискорена ШОЕ (20-35 мм/год). Рівень білірубину, сечовини, протромбіновий індекс були в межах норми, вміст АлАТ незначно підвищувався – 1,8-2,2 ммоль/(лхгод). В аналізі сечі виявлялися токсичні зміни: підвищення білка до 0,33 %, кількості лейкоцитів (до 10 у полі зору) і еритроцитів (1-3 у полі зору).

При тяжкому ступеню тропічної малярії гемоглобін знижувався до 73 г/л, кількість лейкоцитів

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зростала до 15,5 Г/л, паличкоядерний зсув – до 25-26 %, підвищення білірубину до 95-217 мкмоль/л за рахунок прямої фракції, відзначалося падіння протромбінового індексу до 50 %, загального білка до 48 г/л, підвищення рівня сечовини до 9,8-12,6 ммоль/л. У загиблого від малярії хворого в крові виявлялися бластні мієлоцити (20 %), юні (7 %), тромбоцитопенія (38 Г/л).

Діагноз тропічної малярії підтверджувався виявленням у мазках і товстих краплях крові кілець (за гострої форми) та кілець і гамонтів (при рецидивах) паразита. У хворих зі середньотяжким перебігом кількість паразитів становила 700-43 360 в 1 мкл крові. При цьому слід зазначити, що у випадках початку самостійного прийому протималярійних препаратів відзначався тільки субфебрилітет, а в крові виявлялися одиничні кільця паразита і зруйновані ядра. У хворого з тяжким ступенем малярії і розвитком коми рівень паразитемії становив 108 000 в 1 мкл крові, при цьому виявлялися як кільця, так і трофозоїти, шизонти, гамонти. Цікаво відзначити, що у хворого з тяжким перебігом тропічної малярії, коли спостерігався сопорозний стан і незвичайно високий рівень паразитів у крові (554 280 в 1 мкл), проміжні стадії еритроцитарної шизогонії не виявлялися, а були тільки кільця і юні трофозоїти.

У всіх 5 хворих на 3-денну малярію діагностовано рецидив захворювання, на що вказували відомості про перенесену інвазію протягом найближчих 5-12 міс., терміни повернення з ендемічної зони (38 днів – 1 рік), а також неадекватна терапія в осередку (недотримання дози препарату і тривалості протирецидивного лікування). 2 пацієнти за 16-18 днів до захворювання відзначали гарячку в анамнезі, під час якої в одного був прийом примахіну в недостатній дозі, другий не лікувався взагалі, тому що збудник не був виявлений. Характерно, що усі хворі на 3-денну малярію, які прибули з Азербайджану і Таджикистану (4 особи), хіміопрофілактику не одержували і у всіх члени родини хворіли на малярію. Одному з них діагноз був виставлений на підставі клініко-епідеміологічних даних (одночасно госпіталізовані дружина і дитина хворого з аналогічною клінікою і лабораторним підтвердженням малярії). Пацієнт, який приїхав з Індії, під час проживання в осередку регулярно приймав протималярійні препарати, лихоманив, але лабораторне підтвердження малярії у себе заперечував.

Перебіг 3-денної малярії був середньотяжким. Малярійні пароксизми виникали, як правило, із

правильними інтервалами – через день, супроводжувалися ознобом і потовиділенням зі зниженням температури, під час підйому температури турбувала слабкість, біль голови, артралгії, спрага, іноді блювота. У пацієнта, який самостійно почав прийом делягілу, клінічні прояви обмежилися одиничним пароксизмом.

У всіх хворих була виявлена гепатоспленомегалія (збільшення печінки на 2-4 см з-під реберної дуги, селезінки – на 0,5-3 см). Зміни в загальному аналізі крові були помірні: гемоглобін у межах норми, помірний лейкоцитоз тільки в одного хворого, паличкоядерний зсув до 10-20 %, збільшена ШОЕ до 26-35 мм/год. Токсичні зміни в сечі помірно виражені, білірубін і АлАТ в межах норми, тільки в одного хворого білірубін підвищився до 47 мкмоль/л. При дослідженні мазків і товстих крапель крові виявлялися всі стадії розвитку паразита в кількості 1 720-5 000 в 1 мкл крові.

Хворий з рецидивом *ovale*-малярії за місяць до повернення з осередку переніс малярію мікст (*vivax* + *ovale*), лікувався артемізиніном, при цьому зберігалися слабкість, субфебрилітет, а кількарзові дослідження крові на наявність паразитів були негативні. Потім відзначалося підвищення температури тіла до фебрильних цифр без правильної 3-денної кривої і були виявлені одиничні юні форми і трофозоїти *P. ovale*. При цьому відзначалася гепатоспленомегалія за відсутності змін в аналізі крові й сечі.

Завезення 4-денної малярії є досить рідким. Хворий з цією формою інвазії прибув з Конго, де за місяць до госпіталізації переніс гарячку з правильними 72-годинними пароксизмами, що супроводжувалися ознобом і потовиділенням, а після декількох приступів температура нормалізувалася без лікування. Виниклий після повернення з осередку рецидив характеризувався підйомами температури з ознобом і потовиділенням з інтервалом у 4 дні. При госпіталізації у нього виявлялися гепатоспленомегалія, зниження гемоглобіну (88 г/л), збільшення ШОЕ (38 мм/год). Кількість паразитів у крові становила 4 770 в 1 мкл і протягом 5 днів знизилася.

Хворий на малярію-мікст (тропічна + овале) двічі переніс малярію під час перебування в ендемічній зоні, лікувався хініном, фансидаром, ларіамом, хіміопрофілактику не одержував. Занедужав через 5 міс. після повернення. Пароксизми з ознобом і потом виникали через 48 год, супроводжувалися помірною інтоксикацією, збільшенням печінки і селезінки, потемнінням сечі, підви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

щенням рівня білірубину до 33,4 мкмоль/л і АлАТ до 1,6 ммоль/(лхгод). У крові був тільки паличко-ядерний зсув (22 %), у сечі – токсичні зміни і збільшення кількості лейкоцитів в аналізі за Нечипоренком до 28,1 М/л. Слід зазначити, що при дослідженні мазків і товстих крапель крові виникли труднощі у диференціації виду паразитів і тільки після дослідження в СЕС АРК виявлені плазмодії були розцінені як *P. falciparum* (кільця) і *P. ovale* (кільця, трофозоїти, шизонти, морули) у кількості 10 800 в 1 мкл. На тлі терапії хініном *P. falciparum* зникли з крові на другу добу, *P. ovale* із прогресивним зменшенням зберігалися протягом 4 днів.

Особливу цікавість становить хворий на тропічну і 3-денну малярію на тлі ВІЛ-інфекції. За 8 днів до прибуття в Україну в нього відзначався короткочасний підйом температури до 40 °С, при цьому малярія лабораторно не підтвердилася, але лікування хініном проводилося. Через 20 днів знову виникли пароксизми з гіперпіретичною температурою, ознобом, потовиділенням, що повторювалися з інтервалами 5 днів, 3 дні, потім – щодня, при цьому відзначалася гепатоспленомегалія, паличкоядерний зсув у крові (19 %), збільшення ШОЕ і токсичні зміни в сечі. Малярійні паразити в перші дні хвороби не виявлялися, і тільки на 10-й день інвазії з'явилися кільця і гамонти *P. falciparum*, а також кільця, трофозоїти і шизонти *P. vivax* у кількості 12 410 в 1 мкл. Аналіз мазків викликав утруднення і необхідне було залучення компетентних фахівців. На тлі початої терапії плазмодії *vivax*-малярії зникли з крові через 2 дні, у той час як кількість *P. falciparum* знижувалася протягом 12 днів, що, ймовірно, було обумовлено супутньою ВІЛ-інфекцією.

Лікування хворих на 3-денну і *ovale*-малярію проводили делягілом (3 дні) з наступним призначенням примахіну по 1 табл. 3 рази на день 14 діб. 4-денну малярію лікували делягілом (5 днів) і примахіном (3 дні). Визначені труднощі в лікуванні тропічної малярії пов'язані з відсутністю в Україні хініну, що є препаратом вибору. Хворим із середньотяжкою тропічною малярією призначали хінін у порошках у поєднанні з доксицикліном (7 днів), потім – примахін (5 днів). В одного пацієнта у зв'язку з виниклою вираженою побічною дією препарату (зниження слуху, шум у вухах) хінін був замінений делягілом у комбінації з метакельфіном. На нашу думку, пацієнтам з тяжким ступенем тропічної малярії необхідне внутрішньовенне введення хініну. Терапія фансидаром, артемизиніном у тяжкого хворого із сомноленцією

супроводжувалася прогресивним ростом паразитемії, що була зупинена тільки завдяки введенню хініну внутрішньовенно по 600 мг 2 рази на добу.

Висновки

1. Обстеження на малярію осіб, які повернулися з ендемічних осередків, має проводитися при будь-якій зміні самопочуття, а у випадках можливої мікст-інфекції – з обов'язковим залученням компетентних фахівців з лабораторної діагностики.

2. Серед завізних випадків малярії велику частину становить тропічна, при якій існує загроза розвитку злоякісних форм із летальним вислідом.

3. Перебіг 3-денної малярії, як правило, супроводжується типовими пароксизмами, однак при цій формі частіше відзначається пізня діагностика.

4. Більшість хворих при порушенні самопочуття і підйомі температури, підозрюючи в себе малярію, самостійно починають прийом протималярійних препаратів, що надалі спотворює клінічну картину інвазії і погіршує лабораторну діагностику.

5. Лікування хворих на 3-денну й овале-малярію в ендемічних осередках з використанням тільки гематошизотропних препаратів надалі призводить до виникнення рецидивів. Терапія в осередках препаратами, що використовуються для хлорохінрезистентних плазмодіїв, не завжди запобігає розвитку рецидивів.

6. Хіміопрофілактика малярії найчастіше не проводиться або проводиться неякісно, чи препаратами, до яких паразит резистентний.

Література

1. Шаханина І.Л., Игони́на Е.П., Брико Н.И. Смертность от инфекционных болезней в различных регионах мира // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 3. – С. 59-61.
2. Малярія. Ситуация в Российской Федерации и странах СНГ, оценка эффективности противомаларийных мероприятий в активных очагах инфекции: Информ. письмо № 23 от 27.06.2000 г. № 1100/1799-0-113 / Департамент Госэпиднадзора МЗ РФ. – М., 2000. – 6 с.
3. Алятин Ю.С., Турьянов М.Х. Малярія: Методическое пособие для врачей. – М.: РМАПО, 2002. – 75 с.
4. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярія. – М.: Изд-во Рос. Ун-та дружбы народов, 1995. – 291 с.
5. Бодня Е.И. Малярія // Мистецтво лікування. – 2006. № 6 [032]. – С. 15-20.
6. Малярія в Україні: Информ. лист від 24.04.01 р. № 04.3/845 / ЦЕС МОЗ України. – К., 2001. – 5 с.
7. Малярія в Україні: Информ. лист від 11.04.05 р. № 04.3/

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

743 / ЦЕС МОЗ України. – К., 2005. – 5 с.

8. Малярія в Україні: Інформ. лист від 17.05.06 р. № 04.3/1040 / ЦЕС МОЗ України. – К., 2006. – 5 с.

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL ESTIMATION OF IMPORTED MALARIA CASES IN CRIMEA

P.S. Arshynov, N.H. Los-Yatsenko, I.Z. Karimov, H.V. Batsyura, O.A. Odyets, A.O. Dehtiarova

SUMMARY. Clinico-epidemiological study of imported malaria in Crimea during the last 10 years is presented. Malaria was diagnosed in 15 patients at the infectious department of Simferopol City Hospital

№ 7. Tropical malaria was more often the case of imported malaria. The clinical course of tertian malaria is typical.

Authors indicated defects of treatment and chemoprophylaxis in endemic foci. Treatment of patients with tertian and ovale malaria using only hematoschizontic drugs, causes relapses. Therapy of chloroquine-resistant malaria and hemoprophylaxis is not effective. Malaria should be suspected in all travelers, who return from an endemic area.

Key words: malaria, chemoprophylaxis, treatment, resistance, to contramalaria preparations.

© Бодня К.І., Лавриненко М.В., Повгородня О.І., 2007
УДК 616.995.42-616.993.1-085

К.І. Бодня, М.В. Лавриненко, О.І. Повгородня

ОРНІДАЗОЛ СУЧАСНИЙ ПЕРСПЕКТИВНИЙ ПРЕПАРАТ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДЕМОДЕКОЗ І ЛЯМБЛІОЗ

Харківська медична академія післядипломної освіти

На підставі проведених досліджень виявлені закономірності зміни характеру адаптивних реакцій організму; показано, що співвідношення кортизолу й інсуліну визначають особливості відповідної реакції організму на інвазію. Запропоновано ефективний спосіб усунення дезадаптаційних розладів організму хазяїна шляхом застосування антипаразитарного засобу орнідазолу, що забезпечує високу ефективність лікування демодекозу і лямбліозу.

Ключові слова: демодекоз, лямбліоз, лікування, орнідазол.

Рівень здоров'я людини визначається природними факторами довкілля, пов'язаними з індивідуальною діяльністю людини і діяльністю суспільства. Негативний вплив антропогенних змін навколишнього середовища, що підсилюється в останні десятиліття, масова міграція населення нині є дуже серйозною причиною порушення здатності організму людини активно адаптуватися до умов довкілля. Цілий ряд факторів, таких як порушення екологічного балансу, соціально-економіч-

на нестабільність, призвели до порушення імунного фону населення, зниження захисних сил організму людини. У результаті цього зросла ураженість населення паразитарними захворюваннями і зріс ступінь їх клінічних проявів [1-4].

В останні роки істотно переглядається соціальна значущість паразитарних хвороб. Особливістю паразитозів є надзвичайна розмаїтість клінічних проявів навіть при зараженні тим самим видом збудника – від безсимптомного (субклінічного) перебігу до найтяжчих проявів з летальним вислідом. Це зумовлюється складним впливом комплексу різноманітних і численних зовнішніх і внутрішніх патогенетичних факторів, вплив яких закономірно змінюється залежно від стадії і тривалості хвороби [5-9].

Багаторічний перебіг паразитозів супроводжується різними неспецифічними проявами: стомлюваністю, слабкістю, зниженням апетиту, дратливістю, поганим сном, зниженням працездатності і т.ін. Часто при тривалому перебігу інвазії розвивається депресія, «відхід у хворобу».

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Доведено зв'язок між кишковими протозоо-зами й алопецією і вогнищевою депігментацією шкіри, алергізація при лямбліозі й кишкових гельмінтозах підтримує чи ініціює хронічні алергодерматози – нейродермії, екземи, atopічну бронхіальну астму [7, 10-13].

Алергодерматози (атопічний дерматит, хронічна екзема, свербіж), а також псоріаз – найбільш розповсюджені хронічні дерматози, які в останні роки все частіше мають тяжкий ступінь, що значно погіршує соціальну адаптацію хворих [11, 14-18]. Серед усіх хронічних дерматозів atopічний дерматит важко піддається лікуванню, є генетично детермінованою патологією. Клініко-лабораторними дослідженнями, у тому числі й на кафедрі медичної паразитології та тропічних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти, була встановлена висока частота інвазії *Giardia lamblia* (*Lamblia intestinalis*) у хворих на алергодерматози, що складає від 35 до 78 %. Доведено, що наявність лямбліозу (маніфестна або латентна форми) обтяжує перебіг основного захворювання, спричиняє патогенетично значущі порушення в імунному статусі хворих на алергодерматози.

Шкірні прояви характерні також для такого паразитарного захворювання, як демодекоз [17-21]. У клінічних спостереженнях за пацієнтами, зараженими кліщами-демодицидами, відзначено, що зовні токсичність демодицид проявляється виникненням на шкірі еритематозних плям, вогнищевої чи дифузної інфільтрації, дрібнофолікулярного або крупнопластинчастого лущення, утворенням фолікулярних папул рожевого чи червоного кольору різної величини, папуло-везикул, папуло-пустул, а також самостійних макропустул.

Лікування демодекозу та лямбліозу традиційними способами (нітрофурановими, нітроїмідазольними препаратами тривалим курсом) часто супроводжується загостренням основного захворювання – посиленням гіперемії в типових локалізаціях, розвитком розлитої гіперемії на кшталт токсикодермії, кропивниці, набряку Квінке. У більшості таких хворих часто трапляються рецидиви і реінвазії.

Крім прямого паразитологічного впливу, широка ураженість населення паразитогами призводить до частішого виникнення і тяжкого ступеня в інвазованих інших захворювань [7, 22].

Ризик автоінвазії при демодекозі та лямбліозі вищий, ніж від іншого джерела збудника (як при ентеробіозі).

Незважаючи на численні дослідження проблеми демодекозу і лямбліозу, залишається ще не-

достатньо розкритим патогенез органних і системних порушень, що визначають реабілітацію цих хворих. Публікацій про компенсаторно-приспосувальні реакції організму людини при цих інвазіях у доступній літературі ми не знаходили. Недостатньо розроблені доступні та найбільш інформативні методи оцінки перебігу цих захворювань і результатів лікування, а також критеріїв прогнозу.

Недостатньо вивчена роль регуляторних, зокрема гормональних, процесів у патогенезі цих недуг. Актуальність досліджень зростає у зв'язку з тим, що існуюча система заходів боротьби з демодекозом і лямбліозом, лікування і профілактики не забезпечують належного ефекту. Подальше поширення як демодекозу, так і лямбліозу внаслідок посилення міграції населення сприяє збільшенню захворюваності, особливо серед людей найбільш молодого працездатного віку. Тому у зв'язку з недостатньою клінічною ефективністю, наявністю побічних ефектів, тривалим прийомом протипаразитарних препаратів необхідно продовжувати пошук і розробку нових способів лікування демодекозу і лямбліозу.

Мета роботи – розробити комплекс лікувально-реабілітаційних заходів із застосуванням препарату «Мератин» на підставі поглибленого вивчення клініки і патогенезу демодекозу і лямбліозу.

Завдання дослідження: оцінити зміни імунної системи організму хазяїна, що розвиваються у відповідь на демодекоз і лямбліоз; вивчити адаптивні можливості організму хазяїна при цих інвазіях; вивчити гормонально-імунологічні взаємозв'язки при демодекозі й лямбліозі; розробити принципи етіотропної і патогенетичної терапії зі застосуванням мератину (орнідазолу).

Матеріали і методи

Використані дані, отримані при клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні, а також при дослідженні адаптаційних гормонів (кортизолу та інсуліну) у 48 хворих на демодекоз (22 чоловіки і 26 жінок) та 50 хворих на лямбліоз (22 чоловіки і 28 жінок) віком від 16 до 55 років, які перебували на амбулаторному обстеженні та лікуванні на кафедрі медичної паразитології і тропічних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти. Для порівняння й контролю обстежено 15 здорових чоловіків і 20 жінок відповідного віку. Наявність лямбліозу чи демодекозу у хворих або їх відсутність у контрольній групі, а також відсутність синдромосхожих захворювань в обох групах було суворо верифіковано.

Діагноз демодекозу ґрунтувався на виявленні кліща при мікроскопічному дослідженні [23]. Відомий спосіб лабораторної діагностики демодекозу, який здійснюють шляхом забору матеріалу зі шкіри обличчя анатомічним пінцетом або затупленим скальпелем. Матеріал розміщують на предметному склі, на нього наносять 2-3 краплі гасу, зверху накладають покривне скло. Препарати досліджують у звичайному світловому мікроскопі під малим збільшенням.

За даними літератури, застосування гасу дозволяє значно частіше виявляти рухливих кліщів, а також полегшує визначення кліщограми. Зрушення кліщограми вліво характеризує наявність молодих форм і свідчить про недостатність ефективності терапевтичних засобів. Зрушення кліщограми вправо свідчить про наявність статевозрілих і відсутність молодих форм, що вказує на ефективність лікування. Спосіб не завжди достатньо точний.

Інший спосіб діагностики проводиться за допомогою зішкребку. Попередньо обробляють ділянку шкіри змоченою гасом ватою і накладають тонким шаром на те місце, де, на думку лікаря, є кліщ. Недоліком обох способів є те, що відбувається механічна травматизація уражених ділянок шкіри. Це призводить до небезпеки виникнення вторинних інфекцій; використання гасу може призвести до виникнення негативних явищ на шкірі хворого. Спосіб діагностики недостатньо точний.

Методика діагностики демодекозу, яку запропонувала кафедра медичної паразитології та тропічних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти [24], включає попередню обробку шкіри 2 % розчином харчової соди та одержання матеріалу. На шкіру, попередньо очищену 2 % розчином соди, наклеюють липку стрічку не менше ніж на 4-5 год (краще на ніч). Потім переклеюють її на предметне скло і досліджують під мікроскопом.

Таким чином, новий спосіб забезпечує, порівняно з існуючим, наступні переваги: дозволяє значно підвищити відсоток виявлення кліщів; знизити ймовірність виникнення вторинних інфекцій; уникнути травмування і без того постраждалого епідермісу. Цей спосіб простий у технічному виконанні.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження усім хворим проводили ультразвукове сканування внутрішніх органів. Для оцінки стану імунної системи досліджували клітинний і

гуморальний імунітет. З метою підвищення інформативності показників гуморального імунітету, крім визначення у крові рівня Ig класів A, M, G, визначали їх процентний вміст й підраховували сумарні імуноглобуліни, а також співвідношення IgG до IgA. Виходячи з того, що при паразитарних інвазіях у формуванні реакції організму у відповідь на інвазію важливу роль відводять лімфоцитам як інтегральному показнику функціонування імунної системи, визначали не просто кількість лімфоцитів, а проводили якісну оцінку структури співвідношення формених елементів крові шляхом визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), що дозволило уточнити характер і спрямованість імунної реакції.

Для оцінки загального стану організму при демодекозі та лямбліозі і природної резистентності хворого, а також для обґрунтування комплексної терапії та оцінки проведеного лікування нами пропонується використовувати ЛІІ як додатковий показник [25-27]. Відомо, що у формуванні відповідної реакції організму на інвазію важливу роль відіграють лейкоцити. Встановлено, що лімфоцити, продуковані Т-клітинами, здійснюють регуляцію нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів та активують чи дегранулюють ці неспецифічні ефекторні клітини. Виходячи з цього, за зміною співвідношень формених елементів периферичної крові можна судити про реакцію імунної системи у відповідь на інвазію. Для цього аналізується не лише лейкоцитарна формула, а проводиться кількісна оцінка структури і змін співвідношень формених елементів крові шляхом визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за відомою формулою Я.Я. Кальф-Каліфа [27].

Як показали наші дослідження, надмірне зниження ЛІІ за відсутності еозинофілії свідчить про перевагу моноклеарної реакції організму у відповідь на інвазію, що є прогностично несприятливим для хворого на демодекоз і лямбліоз й може свідчити про порушення реактивності організму.

Для оцінки стану адаптації хворих на демодекоз і лямбліоз радіоімунологічним методом визначали рівень кортизолу та інсуліну в плазмі крові, роль яких у гормональній відповіді організму надзвичайно велика. Цим гормонам відводиться провідна роль у реалізації неспецифічних реакцій, що забезпечують розвиток резистентності організму і перехід на новий рівень регуляції. Рівень гормонів та їх співвідношень змінювалися по-різному, тяжкість стану напруги визначали не

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

за абсолютним вмістом кортизолу та інсуліну, а за величиною коефіцієнту напруги (КН), що відображає відношення процентних величин цих гормонів [1]. У нормі КН=1.

Всі отримані дані статистично оброблені із застосуванням спеціальної програми. У ряді випадків використовували метод статистичного аналізу із застосуванням критерію 2. З огляду на те, що середні значення багатьох показників суттєво не відрізнялися від прийнятої норми, був застосований найбільш інформативний у подібних випадках спосіб – аналіз частоти виявлення порушень показника у відсотках [28]. Критичний рівень вірогідності склав $P < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

За даними анамнезу, тривалість хвороби становила: до 6 міс. – 3 (6 %), до 1 року – 8 (17 %), до 3 років – 13 (26 %), до 5 років – 14 (30 %), до 10 років – 7 (14 %), понад 10 років – 3 (7 %) пацієнтів. Відзначали переважно хронічний перебіг демодекозу, що є наслідком недостатньої ефективності загальноприйнятих методів лікування.

У більшості хворих запальний процес був локалізований на шкірі обличчя, в окремих пацієнтів поширювався також на ділянки шиї, грудей, спини, вушні раковини. Слід зазначити, що тільки 5 із 48 хворих скаржилися на слабке свербіння і печіння в місцях ураження, інші суб'єктивних скарг не мали. Клінічний перебіг демодекозу характеризувався вираженою сезонністю, із загостренням у весняно-літню пору року.

У 43 (89,9 %) із 48 хворих на демодекоз були виявлені супутні захворювання органів гепатопанкреатодуоденальної зони (ГПДЗ), а також у 38 (79,0 %) з них – кишкові паразитози (ентеробіоз і лямбліоз).

У результаті досліджень було встановлено, що ЛПІ здорових людей у середньому дорівнював $1,25 \pm 0,25$ (межі коливання 0,9-1,5). У хворих на демодекоз ЛПІ був переважно знижений (у 60 %), підвищений до 3 лише в 10 %, а в 30 % – знаходився в межах норми. Зниження ЛПІ в більшості осіб за відсутності еозинофілії та чітких змін ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ) свідчило про перевагу моноклеарної реакції організму у відповідь на інвазію.

Отримані дані показують, що при демодекозі визначення ЛПІ дозволяє виявити й уточнити характер і спрямованість змін у крові, особливо в тих випадках, коли клінічний аналіз крові не має особливих відхилень від норми (у тому числі

немає еозинофілії), а є тільки відносний моноклеоз.

Результати дослідження показали, що при демодекозі відбувалася різноспрямована зміна рівня гормонів у крові. Аналіз частоти виявлення змін рівня кортизолу в плазмі крові порівняно з контролем показав, що в 40 % пацієнтів рівень гормону перевищував норму, у 40 % був нижчим, а в 20 % залишався в межах норми. Аналіз частоти виявлення змін рівня інсуліну стосовно норми показав, що у всіх хворих відзначалося його зниження. При цьому в 10 % осіб рівень інсуліну був нижче норми не більше ніж у 1,5 разу, у 70 % – у 2-4 рази, а в 20 % – у 9-14 разів.

Для оцінки пристосувальних реакцій хворих на демодекоз визначали коефіцієнт напруги як найбільш об'єктивний критерій тяжкості інвазії та активності компенсаторно-пристосувальних реакцій. Було встановлено, що показник напруги змінювався в широких межах, що свідчило про різні типи адаптаційної реакції.

Так, при I типі реакції цей коефіцієнт мало відрізнявся від норми (становив 1,3-1,9). При цьому рівень кортизолу прагнув до підвищення, а рівень інсуліну в крові знижувався в 1,5-2 рази.

При II типі коефіцієнт напруги становив 3,5-4. Рівень кортизолу коливався в межах норми (незначно підвищувався або знижувався), а інсуліну – знижувався в 3-5 разів порівняно з нормою. Такий тип напруги свідчив про те, що організм працює на межі своїх адаптаційних можливостей і під впливом додаткових патологічних процесів (загострення соматичних, розвиток інфекційних захворювань і т.ін.) може перейти у фазу виснаження.

При III типі коефіцієнт напруги в 7-13 разів перевищував норму. При цьому рівень кортизолу зростав, а інсуліну – знижувався в 9-10 разів. Таке співвідношення гормонів характерне для переходу на більш ощадливий рівень регуляції. Зниження інсуліну є доцільним механізмом, що розширює межі адаптаційних можливостей.

Діагноз лямбліозу встановлювали за допомогою мікроскопічного дослідження фекалій і/або дуоденального вмісту. Для підвищення надійності та вірогідності діагностики лямбліозу виявляли специфічні антитіла у сироватці крові хворих за допомогою імуноферментного аналізу.

У результаті клініко-лабораторного обстеження вперше інвазія *Giardia lamblia* була виявлена в 66 % хворих, у 34 % спостерігалася реінвазія і рецидиви після традиційних методів лікування. Тривалість захворювання в 7 з них не перевищу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вала 1 року, 17 осіб вважали себе хворими протягом 1-2 років, а інші 26 хворих були інвазовані, очевидно, 3-6 років тому.

При аналізі суб'єктивних клінічних симптомів встановлено, що лише в 3 з 50 обстежених хворих на лямбліоз не було скарг, і лямбліоз у них був виявлений при плановому обстеженні на кишкові паразитози. У всіх інших хворих відзначали різноманітні скарги в різному поєднанні. Найчастіше хворі скаржилися на підвищену стомлюваність і зниження апетиту, нудоту, болі в епігастральній ділянці і правому підбер'ї, здуття живота, гурчання, чергування запорів і проносів турбувало 40 % пацієнтів.

У клінічному аналізі крові в 60 % осіб відзначали лімфоцитоз, а в 52 % – незначну (від 5 до 9 %) еозинофілію. На відміну від еозинофілів, ЛПІ був частіше змінений: у 46 % він був підвищений, у 29 % – знижений, лише у четвертій частини хворих залишався в межах норми. Таким чином, визначення ЛПІ дозволило уточнити характер і спрямованість змін у крові, що відображають динамічність відповідної реакції макроорганізму.

Зміни Т- і В-клітинного імунітету поєднувалися в різних варіантах. Середні показники клітинного імунітету були в межах норми, однак за частотою виявлення змін було встановлено, що рівень CD3 був нормальним у 34 пацієнтів, в 16 – нижче норми. Т-активні лімфоцити майже в однаковій кількості хворих були в межах норми чи підвищені (в 24 і 26 відповідно). Кількість CD8 була в межах норми у 26 осіб, в 24 – підвищена. Показник CD4 тільки у 8 хворих був у межах норми, а в 42 осіб знижений. В-лімфоцити (CD19) частіше були в межах норми і тільки в 1/3 хворих – знижені. Зміни Т- і В-клітинного імунітету комбінувалися в різних варіантах і свідчили про те, що у відповідь на інвазію відбувається складна перебудова взаємодії між цими системами, що забезпечує розмаїття імунної відповіді і відображає різний ступінь порушення імунної реактивності та зниження резистентності хворих на лямбліоз.

У розвитку реалізації імунної відповіді поряд з клітинним імунітетом відбуваються різноспрямовані зміни гуморального імунітету. На відміну від середніх значень, що вірогідно не відрізняються від норми, процентний вміст IgG і IgM частіше був знижений (у 66 і 70 % хворих відповідно), рівень IgA у 94 % хворих був підвищеним, що привело до зниження показника IgG/IgA у 68 % пацієнтів. Внаслідок різноспрямованих змін рівня імуноглобулінів їх сумарний вміст у 64 % пацієнтів перебу-

вав у межах норми і лише в 36 % – значно перевищував норму. Зміни процентного вмісту імуноглобулінів, а також зниження показника співвідношення IgG до IgA у хворих на лямбліоз свідчать про дисбаланс сироваткових імуноглобулінів, що є одною з ознак імунодефіциту.

Зазначені зміни з боку ЛПІ, кількісних і функціональних характеристик лімфоцитів, дисбаланс імунологічних показників, порушення нормальних співвідношень клітинних популяцій, дисімуноглобулінемія свідчать про різний ступінь порушення імунної реактивності та зниження резистентності організму при лямбліозі. Це узгоджується з відомою думкою про розвиток імунної депресії при більшості паразитозів.

Дисбаланс і дискоординація взаємодії імунологічних показників може призвести до різноманітних дефектів імунітету, що обумовлює різноманіття клініко-імунологічних проявів при лямбліозі.

Рівень кортизолу й інсуліну у крові хворих на лямбліоз був також неоднорідним. Так, рівень кортизолу частіше (у 65 % пацієнтів) був підвищеним, у 18 % – зниженим і лише в 16 % хворих – у межах норми. Вміст інсуліну в 84 % осіб був зниженим, в 16 % – перебував у межах норми. Поєднання різних рівнів кортизолу й інсуліну зумовило неоднорідність зміни коефіцієнта напруги, що коливався в широких межах. При нормальному фізіологічному співвідношенні кортизолу й інсуліну в 22 % хворих коефіцієнт напруги не виходив за межі норми. У більшості хворих коефіцієнт напруги був підвищеним. При цьому траплялися різні варіанти перебудови гормональної регуляції як за рахунок переважної зміни рівня кортизолу або інсуліну, так і за рахунок поєднання зазначених механізмів. Найчастіше (в 43 % пацієнтів) рівень кортизолу підвищувався при мало зміненому чи трохи зниженому рівні інсуліну. У четвертій частини хворих рівень кортизолу змінювався незначно при трохи зниженому рівні інсуліну. Рівень кортизолу залишався в межах норми або змінювався незначно при суттєвому зниженні кількості інсуліну в 10 % осіб. Усі ці варіанти характеризують різний ступінь напруги і свідчать про ті механізми, за допомогою яких організм досягає стану резистентності.

Як видно з наведених даних, при демодекозі та лямбліозі реєструються різні типи перебудови гормональної регуляції за рахунок зміни співвідношення кортизолу й інсуліну. «Вибір» типу реагування визначається тяжкістю недуги, особливостями адаптаційно-приспосувальних про-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цесів організму та його індивідуальних здатностей. При цьому, чим вищий коефіцієнт напруги, тим менший резерв компенсаторних можливостей, і тим більше несприятливим з погляду прогнозу компенсації функцій є стан напруги.

Зміну співвідношення кортизолу й інсуліну в крові при демодекозі та лямбліозі можна розглядати як зміну «сигналів», відповідальних за появу необхідної обмінної адаптації. Такі «сигнали» до певного рівня є пристосувальними, але при надмірних порушеннях переходять у патологічний стан, що призводить до поломки адаптаційно-компенсаторних механізмів.

Виявлені зміни гормональної регуляції і ЛП розширюють уявлення про патогенетичні механізми та можуть бути критеріями для оцінки стану реактивності адаптації у хворих на демодекоз і лямбліоз, а також для обґрунтування терапії.

Таким чином, для успішної терапії хворих на демодекоз і лямбліоз необхідно враховувати не тільки форму та стадію захворювання, але й зміни з боку інших органів і систем, що, у свою чергу, значно підвищить ефективність лікування цих хворих.

Наочним прикладом усього викладеного може служити наш досвід застосування хіміотерапевтичного лікування демодекозу і лямбліозу препаратом мератин, який підсилює захисні та регенеративні функції слизової оболонки шлунка і кишечника. Також є думка, що діюча речовина мератину – орнідазол – впливає на вегетативну нервову систему, стимулюючи її адренергічні структури, зменшує застійні явища. Ефективність препарату при демодекозі та лямбліозі також можна пояснити його впливом на клітинно-опосередкований імунітет.

Контрольне обстеження на демодекоз і лямбліоз проводили через 3 і 6 тиж. після закінчення лікування. При подальшому диспансерному спостереженні хворих, пролікованих препаратом мератин, на момент повторних паразитологічних контролів у 85 % осіб, які перенесли демодекоз, шкірний процес був у стані стійкої клінічної ремісії. У хворих на лямбліоз після лікування через 3 тиж. вегетативних форм і цист лямблій не було. Стан стійкої клінічної ремісії спостерігається до сьогодні.

При лікуванні демодекозу мератин застосовували протягом 5-10 діб.

Дози: при пероральному застосуванні – по 500 мг 2 рази на добу; при парентеральному введенні мератину для дорослих і дітей з масою тіла

більше 35 кг застосовували внутрішньовенно 500 мг/100 мл 2 рази на добу.

При лікуванні лямбліозу мератин застосовують протягом 2-3 діб.

Дози: при пероральному застосуванні – по 1 500 мг на добу в один прийом; при парентеральному введенні для дорослих і дітей з масою тіла більше 35 кг внутрішньовенно 500 мг/100 мл 1-2 рази на добу.

Усі хворі, які одержували мератин, відзначали його добру переносність. У жодної людини не було ніяких побічних явищ або змін клініко-лабораторних показників, які б можна було пов'язати із застосуванням препарату.

При лікуванні демодекозу і лямбліозу з тяжким ступенем показане парентеральне введення мератину (орнідазолу). Прогностично несприятливим для хворого на демодекоз або лямбліоз є надмірне зниження ЛП за відсутності еозинофілії, що свідчить про перевагу моноклеарної реакції організму у відповідь на інвазію. Необхідність парентерального введення мератину можна легко визначити, порівнявши ЛП за наведеною формулою.

Висновки

1. Мератин є ефективним засобом для лікування демодекозу і лямбліозу. Це дозволяє обґрунтовано рекомендувати його як при легких, неускладнених формах, так і в разі хронічного перебігу інвазій.

2. Достовірний швидкий зворотний розвиток більшості клінічних симптомів у хворих на демодекоз і лямбліоз обґрунтовує доцільність призначення цього препарату та вказує на позитивний ефект від його застосування.

3. Ускладнень при лікуванні як демодекозу, так і лямбліозу на системному рівні і з боку шкірного процесу (гострих алергічних, токсикодермічних реакцій) не було.

Література

1. Бодня Е.И. Нарушения процессов адаптации и их коррекция при хроническом описторхозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1999. – 42 с.

2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону, – 1990. – 223 с.

3. Леутская З.К. Некоторые аспекты иммунитета при гельминтозах (роль витаминов и гормонов в иммунологическом процессе). – Москва: Наука, 1990. – 210 с.

4. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. – 234 с.

5. Акбулатова Л.Х. Патогенная роль клеща *Demodex* и клинические формы демодекоза у человека // Вестник дерматологии. – 1996. – № 2. – С. 57-61.
6. Майчук Ю.Ф. Паразитарные заболевания глаз. М.: Медицина, 1988. – 288 с.
7. Сергиев В.П., Лебедева М.Н., Фролова А.А., Романенко Н.А. Паразитарные болезни человека, их профилактика и лечение // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. № 2. – С. 8-11.
8. Char S.H., Shetty N., Narasinha M. et al. // *Parasitic Immunol.* – 1991. – V. 13. – P. 329-337.
9. Nutting W.B. Coevolution of parasitic arthropods and mammals. Ch. II. *Prostigmaia-Mammalia*. – John Wiley, Sons. Ins, 1985. – P. 569-640.
10. Залипаева Т.Л. Распространение лямблиоза в г. Перми // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2002. № 1. – С. 35-36.
11. Канчурин А.Х., Васкаукайте Р.Л. Аллергия к клещам. Вильнюс: Мокслас, 1988. – 119 с.
12. Heyworth M.F., Vergara J.A. // *J. Infect. Dis.* – 1994. V. 169. – P. 395-398.
13. Gottstein B., Hariman G.R., Conrad J.T. et al. // *Parasitic Immunol.* – 1990. – V. 12. – P. 695-673.
14. Коган Б.Г., Горголь В.Т. Специфичность клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* – возбудителей демодекоза человека // Укр. журн. дермато., венерол., косметол. 2001. – № 21. – С. 37-41.
15. Nultinff W.B., Geer A.C. Pathogenesis associated with hair follicle mites (*Demodex* spp.) in Australian aborigenes // *Br. J. Dermatol.* – 1976. – V. 94. – P.M.
16. Nutting W.B. Pathogenesis associated with hair follicle mites (*AcartDemodicidae*) // *Acarologia.* – 1975. – V. 17. – P. 493-507.
17. Ruffli T., Mumcuogly Y. Tile hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: biology and medical importance // *Dermatolog*, 1981. – P. 162.
18. Soliman M.M., Taghi-Kilani R. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1998. – V. 58. – P. 232-239.
19. Акбулатова Л.Х. О двух формах клеща демодекс фолликулорум гоминис и о демодекозе человека // Тр. Ленинградского ИУВ. – М.-Л.: Медицина, 1970. – Вып. 4. – С. 54-66.
20. English F.P., Nutting W.B. Feeding characteristics in Demodectic mites of the eyelid // *Austral. J. Ophthalm.* – 1981. V. 9. – P. 311-313.
21. Desch C.E., Nutting W.B. Morphology and functional anatomy of demodex folliculochim (Simon) of man // *Acarologia.* – 1977. – V. 19, N 3. – P. 422-462.
22. Романенко Н.А., Новосильцев Г.И. Невидимые обитатели питьевой воды и здоровье населения // РЭТ-инфо. – 2001. – № 4. – С. 12-16.
23. Онойко В.К., Кулаковская Т.С., Герасимова Н.А., Зубкова О.А. Лабораторная диагностика демодекоза // Новое в лабораторной диагностике внутренних болезней: Тез. докл. – Ворошиловград, 1989. – С. 530-531.
24. Пат. 55222 А UA, МПК 7 А61В 10/00. Спосіб діагностики демодекозу / Бодня К.І., Цапко Г.О., Колесник К.І. – № 2002076072; Заявл. 22.07.02; Опубл. 17.03.03; Бюл. № 3. – 4 с.
25. Амбарцумян Р.Г., Бекбергенов Б.М. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации в препаратах крови с зоной сухого красителя // *Лабор. дело.* – 1986. – № 9. – С. 534-535.
26. Гудкова Р.Б., Логинов А.С. Состояние клеточного иммунитета при хроническом гепатите // *Хронический гепатит.* – М.: 1988. – 78 с.
27. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение // *Врачеб. дело.* – 1941. № 1. – С. 31-35.
28. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. – М.: Наука, 1967. – 208 с.
29. Пат. 63648 А UA, МПК 7 А61К 31/00. Спосіб лікування демодекозу / Бодня К.І., Лавриненко М.В., Цапко Г.О., Чірва В.Б. № 2003054566; Заявл. 20.05.03; Опубл. 15.01.04; Бюл. № 1. 4 с.

ORNIDAZOL IS THE MODERN AND PROSPECTIVE MEDICATION FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH DEMODECOSIS AND LAMBLIOSIS

K.I. Bodnya, M.V. Lavrynenko, O.I. Povhorodnya

SUMMARY. According to the carried research we have revealed the following regular changes in the character of adaptation reactions of the organism. It was demonstrated that correlation of cortisol and insulin determines the character of the corresponding reaction of the organism to the invasion. An effective method to avoid disadaptation disorders of the host organism by the medication ornidasol is proposed. It provides high efficiency of the demodecosis and lambliosis treatment.

Key words: demodecosis, lambliosis, treatment, ornidazol.

В.В. Кубацький

ПЕРСПЕКТИВА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Встановлено підвищення рівня тромбомодуліну та Е-селектину у крові хворих на хронічний гепатит С (ХГС), що вказує на розвиток у них ендотеліальної дисфункції (ЕД). Лікування циклофероном у комбінації з урсохолом приводить до зменшення рівня вказаних маркерів ЕД.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ендотеліальна дисфункція, лікування.

Поняття ЕД характеризує стан активації та пошкодження ендотеліальних клітин, що є взаємопов'язаними процесами [1]. Активація виникає як фізіологічна реакція, проте вона може призводити до ЕД з пошкодженням клітин [2]. Втрата ендотелієм здатності виконувати нормальні функції може бути наслідком впливу різних патологічних чинників (ішемія тканин, вільнорадикальне окислення, хронічне запалення, гіперхолестеринемія, ендотеліальна екзогенна інтоксикація, дія бактерій та вірусів) і проявляється у неадекватному утворенні в ендотеліоцитах біологічно активних речовин [3]. Ураження ендотеліальної системи трапляється при широкому спектрі захворювань як неінфекційної (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ниркова недостатність), так і інфекційної природи (ВІЛ-інфекція, вірусні геморагічні гарячки, лептоспіроз, сепсис) [2, 4].

Триває вивчення ролі порушень ендотеліальної системи в патогенезі ХГС [5, 6], підвищений рівень маркерів ЕД при цьому захворюванні був продемонстрований і в наших власних дослідженнях [7, 8].

Серед сучасних фармакологічних засобів, які використовуються для корекції ЕД, застосовують як препарати, що мають в тій чи іншій мірі специфічну дію на ендотелій (тканинний активатор плазміногену, протеїн С, брадикінін, ендотеліні та їх антагоністи), так і традиційні середники, які впливають на ендотелій-залежні реакції (β-адреноблокатори, антагоністи кальцієвих каналів, дезагреганти, статини, антиоксиданти) [3, 9]. Їх за-

стосування сприяє відновленню структурної та функціональної цілісності ендотелію, обмеженню дії одних ендотеліальних медіаторів і компенсації дефіциту інших.

Для оцінки ефективності лікування широко використовують визначення концентрації маркерів ЕД у крові пацієнтів. Такими показниками є Е-селектин – молекула адгезії, що експресується на клітинах ендотелію при активації їх цитокінами [5], і тромбомодулін – трансмембранний глікопротеїн, який розміщений на поверхні ендотеліоцитів і виділяється в кров'яне русло при їх пошкодженні [2].

Зважаючи на важливу роль патологічних змін у мікроциркуляторному руслі у виникненні та прогресуванні хронічних захворювань печінки [3], доцільним є вивчення можливості корекції ЕД під впливом препаратів, що широко використовуються при захворюваннях печінки.

Метою роботи було вивчення впливу лікування індуктором ендогенного інтерферону утворення циклофероном у комбінації з препаратом урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) урсохолом на рівень показників активації та пошкодження ендотелію у хворих на ХГС.

Матеріали і методи

Обстежено 22 хворих на ХГС віком від 19 до 58 років, з них чоловіків 16, жінок – 6. ХГС діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів стандартних лабораторних аналізів і ультразвукового дослідження печінки. Етіологічно діагноз підтверджено виявленням у пацієнтів сумарних антитіл до HCV і маркерів реплікації (RNA-HCV, анти-HCVcor IgM). Маркерів збудників гепатиту В (HBsAg) та ВІЛ-інфекції у крові хворих не виявлено.

Пацієнти були розділені на дві групи. 1-а група включала 12 осіб, які отримували циклоферон внутрішньом'язово в дозі 250 мг по схемі: в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дні лікування, загалом 10

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ін'єкцій на курс. 2-у групу склали 10 хворих, котрі отримували циклоферон по цій же схемі в комбінації з урсохолом у дозі 10 мг/кг на добу. Крім того, всі пацієнти отримували базисну терапію (дієта, ентеросорбенти, вітаміни).

Концентрацію Е-селектину та тромбомодуліну як показників активації і пошкодження ендотелію вимірювали в сироватці крові пацієнтів на початку лікування та через місяць. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням тест-систем виробництва фірми Diaclone (Франція). За норму прийнято концентрацію цих факторів у сироватці крові 8 здорових людей, отриманий результат суттєво не відрізнявся від даних виробника тест-систем.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми *Microsoft Excel*, з використанням критерію Стюдента.

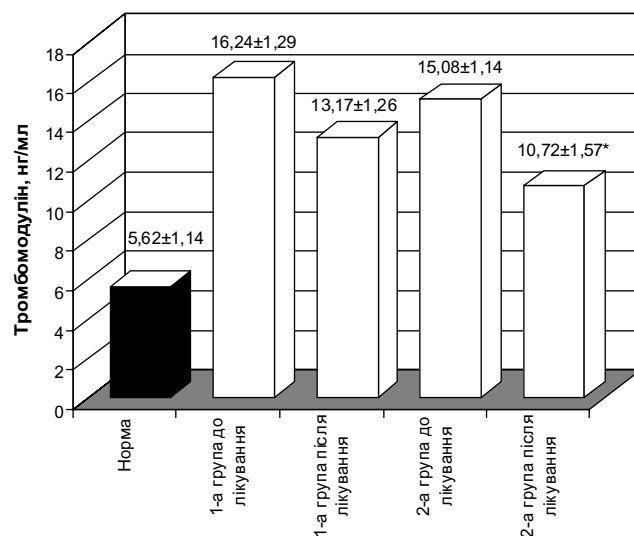
Результати досліджень та їх обговорення

У пацієнтів обох груп концентрація тромбомодуліну та Е-селектину до початку лікування перевищувала норму ($P < 0,05$), після проведеного місячного курсу терапії їх вміст знизився.

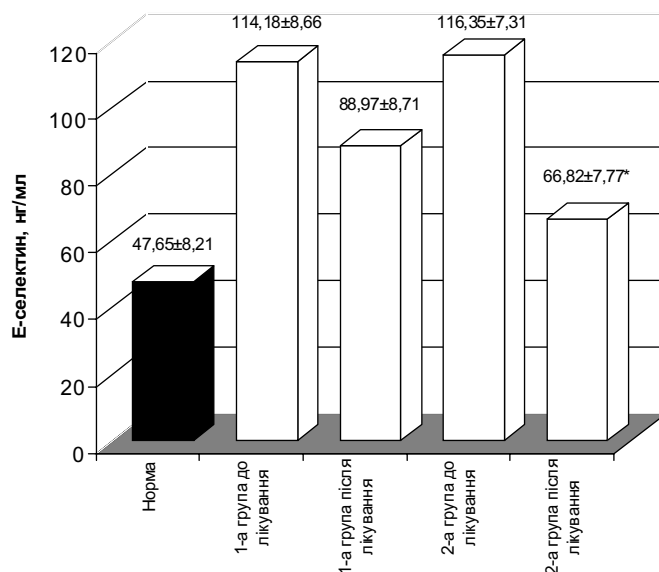
У хворих 2-ї групи, які отримували циклоферон у комбінації з урсохолом, відбулося статистично достовірне зменшення показників ЕД, порівняно із пацієнтами 1-ї групи, які отримували лише циклоферон. Так, у 2-ї групи хворих рівень тромбомодуліну знизився із ($15,08 \pm 1,14$) до ($10,72 \pm 1,57^*$) нг/мл ($P < 0,05$); Е-селектину – з ($116,35 \pm 7,31$) до ($66,82 \pm 7,77$) нг/мл ($P < 0,05$). У 1-ї групі концентрація тромбомодуліну зменшилась з ($16,24 \pm 1,29$) до ($13,17 \pm 1,26$) нг/мл ($P > 0,05$), Е-селектину – з ($114,18 \pm 8,66$) до ($88,97 \pm 8,71$) нг/мл ($P > 0,05$). (мал. 1, 2).

Зростання вмісту тромбомодуліну та Е-селектину в крові хворих на ХГС відбувається, ймовірно, внаслідок підвищеного їх утворення і відторгнення від ендотеліоцитів у процесі розвитку запалення і/або безпосереднього руйнування клітин. Причиною цього, очевидно, є імуноопосередкований запальний процес, що виникає не тільки в гепатоцитах, але й синусоїдних гемокапілярах та інших судинах [6, 10]. Враховуючи дані про токсичну дію білірубину та жовчних кислот на ендотеліальні клітини *in vitro* [11, 12], можна також припустити, що в патогенезі ЕД відіграє певну роль холестатичний компонент.

Виходячи з патогенезу ЕД при ХГС, можна пояснити ефективність застосованого нами лікуван-



Мал. 1. Концентрація тромбомодуліну в крові хворих на ХГС до і після лікування. Примітка (тут і на мал. 2). * – достовірна різниця показників до і після лікування ($P < 0,05$).



Мал. 2. Концентрація Е-селектину в крові хворих на ХГС до і після лікування.

ня. Позитивний вплив циклоферону, ймовірно, є результатом його противірусної (внаслідок стимуляції вироблення ендогенних інтерферонів та пригнічення реплікації вірусу), протизапальної (зниження синтезу прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) й імуномодуляційної (регуляція балансу між Th1- і Th2-лімфоцитами) дії [13].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які показали, що протівірусне лікування препаратами інтерферону призводить до зниження або повної нормалізації показників Е-селектину та тромбомодуліну у пацієнтів, чутливих до специфічної терапії (респондерів) [5, 14].

Наші дані засвідчили вірогідне зниження маркерів ЕД у крові хворих лише при проведенні комбінованої терапії з поєднаним застосуванням циклоферону та урсохолу. Передумовою до вибору саме такої комбінації були дані літератури про те, що крім доведених раніше антихолестатичних, холелітичних, імуномодуляційних та мембраностабілізуючих властивостей, які використовуються при ХГС [15], препарати УДХК можуть мати позитивний вплив на ендотелій печінкових синусоїдів [16, 17].

Зниження рівня маркерів ЕД у крові хворих на ХГС під впливом урсохолу може бути спричинене його антихолестатичним ефектом [12], пригніченням процесів перекисного окислення ліпідів [11] та ендотеліопротекторною дією [18]. Ці дані узгоджуються з повідомленнями про зниження експресії ендотеліальних молекул адгезії під впливом УДХК при деяких інших захворюваннях гепатобілярної системи [19].

Успішне застосування циклоферону в комбінації з урсохолом з метою корекції ЕД, яке виявлено в нашому дослідженні, підтверджує дані про позитивний вплив не лише протівірусних препаратів, але й патогенетичного лікування на рівень маркерів ЕД у хворих на ХГС [20].

Висновки

1. У крові хворих на ХГС виявлено підвищення рівня тромбомодуліну та Е-селектину, що вказує на розвиток у них ЕД.

2. Застосування циклоферону в комбінації з урсохолом призводить до зменшення рівня вказаних маркерів ЕД у крові хворих на ХГС.

3. Використання препаратів УДХК з метою корекції ЕД може стати новим перспективним напрямом патогенетичної терапії ХГС.

Література

1. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2000. – V. 11, N 7. – P. 623-630.
2. De Larranaga G.F., Bocassi A.R., Puga L.M. et al. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment // *Thromb. Res.* – 2003. – V. 110, N 2-3. – P. 93-98.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, – 2003. – 184 с.

4. Keller T. T., Mairuhu T.A., de Kruif D.M. et al. Infections and endothelial cells // *Cardiovascular Research*. – 2003. – V. 60, N 1. – P. 40-48.

5. Montalto G., Giannitrapani L., Soresi M. et al. Circulating E-selectin levels in chronic hepatitis C patients with normal or elevated transaminase before and after alpha-interferon treatment // *Inflammation*. – 2001. – V. 25, N 2. – P. 101-108.

6. Balasubramanian A., Munshi N., Koziel J.M. et al. Structural proteins of hepatitis C virus induce interleukin 8 production and apoptosis in human endothelial cells // *J. Gen. Virol.* – 2005. – V. 86. – P. 3291-3301.

7. 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.

8. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Діагностична цінність визначення Е-селектину у хворих на хронічний гепатит С // *Лабораторна діагностика*. – 2007. – № 1. – С. 3-6.

9. Ramesh K.V., Shenoy K.A. Endothelial dysfunction: many ways to correct – trends that promise // *Indian J. Pharmacol.* – 2003. – V. 35. – P. 73-82.

10. Banner B.F., Allan C., Savas L. et al. Inflammatory markers in chronic hepatitis C // *Virchows Arch.* – 1997. – V. 431. – P. 181-187.

11. Bomzon A., Ljubuncic P. Ursodeoxycholic acid and in vitro vasoactivity of hydrophobic bile acids // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – V. 46, N 9. – P. 2017-2024.

12. Blann A.D., Babbs C., Neuberger J.M. Endothelial cell damage in primary biliary cirrhosis: influence of cholestasis and immunological mechanisms // *Clin. Exp. Immunol.* – 1992. – V. 90, N 1. – P. 88-92.

13. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. – СПб.: СПбГМА, 2004. – 168 с.

14. George M., Baluch M., Van Thiel D.H. Plasma and hepatic tissue levels of thrombomodulin, tissue factor, NFkappaB and nitric oxide in responders and nonresponders to IFNalpha therapy // *J. Viral Hepat.* – 2003. – V. 10, N 5. – P. 360-366.

15. Топорков А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных гепатитах // *Consilium Medicum (Гастроэнтерология)*. – 2004. – Т. 6, № 3. (http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/04_03/14.shtml).

16. Dimoulis P., Kolios G., Notas G. et al. Ursodeoxycholic acid reduces increased circulating endothelin 2 in primary biliary cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – V. 21, N 3. – P. 227-234.

17. Ji M., Haruko I., Taisuke J. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits endothelin-1 production in human vascular endothelial cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – V. 505, N 1-3. – P. 67-74.

18. Ishida H., Nakayasu H., Tsuji K. Study of the pharmacological effect of the bile salt, sodium scymnol sulfate, from *Rhizopryonodon acutus*. IV. Effects of naturally occurring bile alcohols, bile acids and their conjugates on lesion development and vascular endothelial cell injury in a rat peripheral arterial occlusion model // *Biol. Pharm. Bull.* – 1999. – V. 22, N 8. – P. 828-835.

19. Lim A.G., Wolfhagen H.J., Verma A. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid and immunosuppressive therapy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – V. 9, N 2. – P. 145-147.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

20. Van Thiel D.H., Anantharaju A., Mindikoglu A.L. et al. Modulation of endothelial cell inflammatory integrins and stress markers with rh-factor VIIa in patients with advanced chronic hepatitis C // J. Viral Hepat. – 2003. – V. 10, N 4. – P. 310-317.

PERSPECTIVE OF MEDICAMENTOUS CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT CHRONIC HEPATITIS C

V.V. Kubatsky

SUMMARY. Increase of thrombomodulin and E-selectin level in blood of patients with chronic

hepatitis C was detected, which indicates on development of endothelial dysfunction. Treatment by cycloferon in combination with ursocol causes decrease of level of above-mentioned markers of endothelial dysfunction.

Key words: chronic hepatitis C, endothelial dysfunction, treatment.

© Когутич А.І., Вантюх Н.В., 2007
УДК 616.36-002.2-022:616.24-002.2-007.272:612.017

А.І. Когутич, Н.В. Вантюх

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАНУ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ HCV- ТА HBV-ІНФЕКЦІЯМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Ужгородський національний університет, НПО «Реабілітація»

У хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) на тлі хронічної HBV- та HCV-інфекції порівняно зі здоровими спостерігаються порушення різних ланок імунної системи: Т-клітинної ланки із зменшенням кількості Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів, та збільшенням В-лімфоцитів, зменшенням співвідношення CD4/CD8, CD3/CD22 та суми індексів; зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, у НСТ-тесті спонтанному та індукованому; зменшенням титру комплементу. При порівнянні особливостей імунітету у хворих ХОЗЛ з наявністю хронічної HBV- та HCV-інфекції й без неї виявлено, що HBV та HCV мають вплив на певні ланки імунної системи, а саме поглиблюють недостатність Т-хелперів, погіршують співвідношення CD4/CD8, зменшують фагоцитарну активність та фагоцитарне число, збільшують рівень циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова: HBV-інфекція, HCV-інфекція, хронічні обструктивні захворювання легень, імунітет.

Широке розповсюдження в усьому світі вірусних гепатитів, особливо з парентеральним меха-

нізмом зараження [1], високий відсоток хронізації, можливість трансформування у цироз або первинний рак печінки [2] вимагають ретельного вивчення особливостей та закономірностей розвитку хронічних захворювань, викликаних вірусом гепатиту В (HBV) та вірусом гепатиту С (HCV). Установлено значне поширення ГС в Україні [1], хоча офіційні дані й відсутні [3], реєстрація останнього розпочалася у 2003 р. ГВ був і продовжує залишатися однією з найважливіших проблем охорони здоров'я України, кількість хронічних носіїв HBV становить більше 1 млн осіб [4]. Серед донорів маркери гепатитів В і С виявляють відповідно в 1,1 та 2,6 %, що в окремих областях може коливатися в 1,5 разу [5]. У соматичних стаціонарах інфікованість HCV і HBV трапляється значно частіше і може коливатися від 4,7 % в пульмонологічному відділенні до 27,5 % – у відділенні гемодіалізу [4].

Відповідно до сучасних даних, хронічна HCV- і HBV-інфекція належить до імунопатологічних захворювань [6], віруси гепатитів В та С здатні до реплікації у лімфоцитах людини й мають імуносу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пресивну дію [7, 8], що накладає певний відбиток на інші патологічні стани та захворювання. З іншого боку, зниження загальної резистентності, про що свідчать хронічні захворювання бронхолегеневої системи, також мають вплив на перебіг гепатиту, що характеризується поліморфізмом клінічних проявів [9].

ХОЗЛ – широко розповсюджена патологія і становить серед дорослого населення 11-13 %, а смертність протягом останніх 20 років подвоюється кожні 5 років [10]. Хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) займає провідне місце в структурі ХОЗЛ і на його основі найбільш детально вивчений розвиток ХОЗЛ [11]. При багатьох захворюваннях легень спостерігаються розлади системного та місцевого імунітету, що проявляється кількісними й функціональними змінами лімфоїдних і фагоцитуючих клітин, гуморальних факторів, порушенням кореляційних зв'язків між різними ланками імунної системи [12]. Встановлено, що хронічний перебіг запального процесу у бронхолегеневій системі перебігає на фоні переважно зниженої імунної реактивності [13, 14]. Найбільш характерними є порушення в клітинній ланці імунітету, особливо Т-ланки, що проявляється Т-лімпопенією, збільшенням цитотоксичних клітин, зниженням індексу CD4/CD8, збільшенням популяції В-лімфоцитів і рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [15, 16].

Метою дослідження було вивчення особливостей імунного стану хворих на ХОЗЛ із супутньою хронічною HBV- та HCV-інфекцією.

Матеріали і методи

Обстежено 35 хворих на ХОЗЛ легкого та середньотяжкого ступеня, з них 15 пацієнтів з маркерами HBV- та HCV-інфекцій (1-а група) та 20 – без них (2-а група).

Крім того, за всіма досліджуваними імунологічними показниками обстежена група практично здорових осіб (12 людей – контрольна група).

Дослідження імунного стану включало визначення фагоцитарної активності (ФАН) та фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофілів, спонтанної та стимульованої циклофероном активності нейтрофілів у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) з розрахунком функціонального резерву (ФР). Дослідження клітинної ланки імунітету проведено також з використанням моноклональних АТ (CD3, CD4, CD8, CD22), вираховували також кількість 0-лімфоцитів і деякі співвідношення (CD4/CD8; CD3/CD22; (CD3+CD22)/0-лімфоцити). Крім того, вра-

ховували суму всіх вищезгаданих індексних показників [17]. Ступінь імунних розладів розраховували за формулою, запропонованою А.М. Земсковим і співавт., 1999.

– Якщо отримана величина перебувала в інтервалі від 1 до 33 %, то це відповідає I ступеню імунних розладів, від 34 до 66 % – II ступеню, більше 66 % – III ступеню [18]. Знак (+) свідчить про гіперфункцію, а (-) – про її нестачу. Гуморальний імунітет оцінювали за титром комплементу (ТК) як одного з важливих факторів неспецифічного гуморального імунітету [19] та за рівнем ЦІК.

Проведено порівняння імунологічних показників у хворих ХОЗЛ з наявністю маркерів хронічної HBV та HCV інфекції з показниками практично здорових людей, а також у хворих ХОЗЛ з наявністю маркерів хронічної HBV- і HCV-інфекції та без них.

Всі отримані цифрові результати обробляли на комп'ютері за програмою *Excel XP* з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження імунних показників наведені у таблиці 1.

При порівнянні отриманих результатів імунологічного обстеження у хворих з хронічною HBV та HCV інфекціями у поєднанні з ХОЗЛ та здорових осіб відмічено достовірне зниження Т-лімфоцитів (CD3), особливо Т-хелперів (CD4), при незначному і недостовірному зниженні Т-супресорів (CD8) і, як наслідок, значне і достовірне зниження співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів, що становило 0,98 (при нормі 1,25, $P < 0.001$). В той же час, кількість В-лімфоцитів (CD22) достовірно збільшена, що призвело до суттєвого зниження коефіцієнта CD3/CD22 до 3,50 (при нормі 5,4, $P < 0,05$) як опосередкованого показника співвідношення клітинного та гуморального імунітету. Такі зміни імунологічних показників можуть вказувати на певні порушення між клітинною та гуморальною ланками імунної системи. Сума індексів, яка, певною мірою, характеризує взаємозв'язки між ланками імунітету, також достовірно знизилась. Відмічена тенденція до збільшення кількості клітин, які не мають на своїй поверхні рецепторів – до них слід віднести К-клітини, НК-клітини і, можливо, недиференційовані Т-лімфоцити.

Активність фагоцитуючих клітин при хронічних HBV- та HCV-інфекціях у хворих з ХОЗЛ порівняно зі здоровими має тенденцію до підвищення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Деякі імунологічні показники обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник	Група обстежених		
	Контрольна	1-а	2-а
CD3, %	67,0 $\pm$ 1,10	57,33 $\pm$ 2,13*	57,39 $\pm$ 1,43*
CD4, %	36,90 $\pm$ 0,70	28,10 $\pm$ 0,96*	29,72 $\pm$ 0,68*
CD8, %	29,40 $\pm$ 0,80	29,20 $\pm$ 1,58	27,70 $\pm$ 0,90
CD0, %	20,60 $\pm$ 1,40	25,60 $\pm$ 1,99	24,30 $\pm$ 1,99
CD22, %	11,20 $\pm$ 0,50	17,11 $\pm$ 0,92*	18,30 $\pm$ 1,02*
CD4/CD8	1,25 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,05*	1,08 $\pm$ 0,03*
CD3/CD22	5,40 $\pm$ 0,20	3,50 $\pm$ 0,26*	3,30 $\pm$ 0,19*
(CD3+CD22)/CD0	4,02 $\pm$ 0,32	3,13 $\pm$ 0,35*	3,81 $\pm$ 0,56
Сума індексів	10,80 $\pm$ 0,40	7,55 $\pm$ 0,49*	8,19 $\pm$ 0,53*
ФАН, %	52,70 $\pm$ 1,50	55,13 $\pm$ 1,44	50,35 $\pm$ 1,44**
ФЧ	3,80 $\pm$ 0,12	3,71 $\pm$ 0,09	3,45 $\pm$ 0,07*, **
НСТ-тест, %	25,50 $\pm$ 1,10	21,80 $\pm$ 0,70*	21,90 $\pm$ 0,96*
Інд. НСТ-тест, %	33,60 $\pm$ 0,80	28,80 $\pm$ 0,65*	27,90 $\pm$ 0,89*
ФР, %	8,10 $\pm$ 0,05	7,00 $\pm$ 0,73	5,94 $\pm$ 0,31*
ТК, ум. од.	47,00 $\pm$ 2,30	39,40 $\pm$ 1,96*	39,61 $\pm$ 1,67*
ЦІК	13,50 $\pm$ 1,50	26,71 $\pm$ 4,3*	19,40 $\pm$ 2,43*

Примітка: * – достовірна різниця ($P < 0,05-0,001$) показників між контрольною групою та групою обстежених, ** – між групами хворих.

кількості ФАН (55,13 %), недостовірних змін ФЧ, тенденцію до зменшення ФР (7 %) та достовірне зниження спонтанного й індукованого НСТ-тесту (відповідно 14,7 та 14,4 %, $P < 0,01-0,001$).

Одночасно встановлено достовірне зниження титру комплементу (39,4 ум. од., при нормі 47,0, $P < 0,02$) та достовірне підвищення рівня ЦІК до 26,71.

Такі зміни свідчать про зниження неспецифічної резистентності хворих ХОЗЛ на тлі хронічної HBV- й HCV-інфекцій.

Щодо ступеня імунних порушень (СІП) у хворих на ХОЗЛ з хронічними HBV- та HCV-інфекціями та без останніх (табл. 2), то, в основному, спостерігаються імунні порушення I ступеня, за винятком В-лімфоцитів і співвідношення Т- до

В-лімфоцитів, де ці порушення II ступеня, а ЦІК – III ступеня.

При порівнянні Т-клітинної ланки імунної системи у хворих з ХОЗЛ на тлі хронічної HBV- й HCV-інфекції та без неї достовірної різниці не виявлено, хоча відмічена тенденція до зменшення кількості клітин CD4. Як наслідок: тенденція до зменшення співвідношення CD4 до CD8. При порівнянні ступеня імунних розладів згідно з формулою, запропонованою А.М. Земсковим і співавт., ці тенденції підтверджуються. Зменшена кількість CD4 у хворих з ХОЗЛ у поєднанні з HBV- та HCV-інфекціями й без неї (-23,8 % порівняно з -19,5 %) та незначно зменшена кількість CD8 (-0,6 та -5,9 %) привели до глибшого порушення

Таблиця. 2

Ступінь імунних порушень в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник	Група хворих		Показник	Група хворих	
	1-а	2-а		1-а	2-а
CD3, %	-14,4	-14,3	ФАН, %	4,61	-4,50
CD4, %	-23,8	-19,5	ФЧ	-2,37	-9,20
CD8, %	-0,6	-5,9	НСТ-тест, %	-14,71	-14,00
CD0, %	24,1	18,1	Інд. НСТ-тест, %	-14,43	-17,00
CD22, %	52,8	63,2	ФР, %	-13,58	-33,30
CD4/CD8	-22,0	-13,3	ТК, ум. од.	-16,17	-15,72
CD3/CD22	-36,1	-39,0	ЦІК	97,85	43,44
(CD3+CD22)/CD0	-22,0	-5,2			
Сума індексів	-34,6	-24,2			

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

співвідношення CD4/CD8 у цих же хворих. (27,1 і 13,3 % відповідно). Значніші відмінності серед клітин CD0, що становлять при ХОЗЛ на тлі HBV- та HCV-інфекцій 24,1 та 18,1 % при ХОЗЛ. Унаслідок цього відзначаються суттєвіші зміни в індексних показниках, особливо (CD3+CD22)/CD0: -22 % за наявності маркерів HBV- та HCV-інфекцій та -5,2 % без них, а також суми всіх індексів – відповідно -34,6 і -24,2 %.

При порівнянні активності фагоцитуючих клітин у хворих з ХОЗЛ при хронічних HBV- та HCV-інфекціях і без них виявлено, що у хворих за наявності хронічних цих інфекцій достовірно вище фагоцитарне число й фагоцитарна активність, ніж у хворих ХОЗЛ без маркерів HBV та HCV (55,13 і 3,71 % та 50,35 і 3,45 % відповідно, $P<0,05$), та є тенденція до збільшеного функціонального резерву (7,00 і 5,94 %).

Аналізуючи гуморальну складову імунної системи, слід відзначити, що достовірної різниці у хворих з ХОЗЛ за наявності або відсутності супутньої HCV- та HBV-інфекцій немає, спостерігається лише тенденція до підвищеного рівня ЦІК у хворих з ХОЗЛ на тлі хронічної HBV- та HCV-інфекцій (26,71 порівняно з 19,40).

Висновки

У хворих з ХОЗЛ на тлі хронічної HBV- та HCV-інфекції порівняно зі здоровими спостерігаються порушення різних ланок імунної системи: Т-клітинної ланки із зменшенням кількості Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів, та збільшенням В-лімфоцитів, зменшенням співвідношення CD4/CD8, CD3/CD22 та суми індексів; фагоцитарної активності нейтрофілів, зниженням у НСТ-тесті спонтанному та індукованому; зменшенням титру комплекменту. При порівнянні особливостей імунітету у хворих ХОЗЛ з наявністю хронічної HBV- та HCV-інфекції й без неї виявлено, що HBV та HCV мають вплив на певні ланки імунної системи, а саме поглиблюють недостатність Т-хелперів, погіршують співвідношення CD4/CD8, зменшують фагоцитарну активність та фагоцитарне число, збільшують рівень циркулюючих імунних комплексів.

Література

1. Вовк А. Вірусні гепатити. Клінічні аспекти // СЕС. – 2004. – Грудень. – С. 36-43.
2. Alberti A., Chemello L., Benvenuto L. Natural history of hepatitis C // J. Hepatol. – 1999. – V. 31. – P. 17-24.
3. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., Сиротинський В.С., Чуба П.С. Проблема вірусних гепатитів-мікст // Сучасні інфекції. – 2000. – № 1. – С. 30-35.

4. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине // 36. наук. праць КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 56-59.

5. Потьомкіна Г.О. Поширеність гепатитів В і С серед донорів України // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К.: ООО «ДИА», 2001. – С. 56-58.

6. Барштейн Ю.А., Федорченко С.В., Кононенко В.В. Особенности патоморфологии и некоторые вопросы патогенеза вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи // Там же. – К.: ООО «ДИА», 2001. – С. 83-87.

7. Шидловська Л.Й., Шевченко Л.Ю., Кіселик І.О. Вивчення імуносупресивних властивостей вірусу гепатиту В в експерименті // Там же. – К.: ООО «ДИА», 2001. – С. 152-154.

8. Ferri C., La Civita L., Zignego A.L. et al. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus // Eur. J. Clin. Invest. – 1997. – V. 27. – P. 711-718.

9. Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Минак О.М. та ін. Особливості перебігу гострого гепатиту В в осіб з хронічними захворюваннями дихальних шляхів // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 1. – С. 17-19.

10. Толох О. Хронічні обструктивні захворювання легень: діагноз і лікування // Медицина світу. – 1999. – № 4. – С. 205-210.

11. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: БИНОМ, 1999. – 512 с.

12. Чернушенко Е.Ф. Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2. – С. 10-15.

13. Барт Б.Я., Головкин Б.Я. Особенности иммунного статуса больных хроническим бронхитом. // Аллергология и иммунопатология / Под ред. Г.В. Порядина. – М., 1999. – С. 191-204.

14. Механизмы воспаления бронхов и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. – Санкт-Петербург: Нормед-Издат, 1998. – 668 с.

15. Цыпкина Г.И., Голощапова М.И. Клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулятора изофона в комплексном лечении хронического бронхита // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – № 1. – С. 12-15.

16. Чернушенко Е.Ф., Фещенко Ю.И. Варианты нарушений иммунного статуса больных хроническим бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 1. – С. 12-15.

17. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекция иммунологических нарушений. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.

18. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология / Под ред. Караулова А.В. – М., 1999. – 603 с.

19. Борзенко А.С., Антонов Ю.В., Попкова Н.Л. Применение полиоксидония в комплексном лечении больных туберкулезом // Иммунология. – 1999. – № 2. – С. 41-43.

PECULIARITIES OF IMMUNE STATE IN PATIENTS WITH CHRONIC HBV- AND HCV-INFECTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

A.I. Kohutych, N.V. Vantyukh

SUMMARY. At patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) against the background

of chronic HBV- and HCV-infection comparing to the healthy people are observed infringements of different links of immune system: T-cellular link with decrease of the amount of T-lymphocytes, especially T-helpers, and increase of B-lymphocytes, decrease of the ratios CD4/CD8, CD3/CD22 and sum of the indices; phagocytic activity of neutrophils, lowering in NST-test (spontaneous and induced); decrease of complement titre. While comparing the immunity

features at COPD patients with chronic HBV- and HCV-infection and without it was revealed that HBV and HCV influence upon some links of immune system, namely, they deepen the insufficiency of T-helpers, worsen the ratio CD4/CD8, decrease phagocytic activity and phagocytic index, increase the level of circulating immune complexes.

Key words: HBV-infection, HCV-infection, chronic obstructive pulmonary diseases, immunity.

© Мельник В.М., Новожилова І.О., 2007
УДК 616.24-002.5-07-058

В.М. Мельник, І.О. Новожилова

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ПІЗЬНОГО ВИЯВЛЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Вивчали вплив різних соціальних чинників на діагностику туберкульозу легень в умовах епідемії у 247 вперше виявлених хворих (83 – до епідемії, 164 – під час епідемії). Встановлено, що під час епідемії значно погіршилася соціальна структура хворих на туберкульоз. На відміну від доепідемічного періоду вплив соціальних факторів ризику значно переважав вплив ризиків за соматичними захворюваннями. Пізнє виявлення туберкульозу прямо залежить від наявності соціальних факторів ризику, особливо безробіття, зловживання алкоголем, незадовільних матеріально-побутових умов, вплив яких під час епідемії є вірогідно більшим ($P < 0,05$). Відбулися негативні зміни в структурі вперше виявленого легеневого туберкульозу під час епідемії. Все це вимагає посилення заходів соціального спрямування, зокрема максимального охоплення профілактичним обстеженням осіб з груп соціального ризику.

Ключові слова: туберкульоз легень, соціальні фактори ризику.

Зниження життєвого рівня основних верств населення, фінансово-економічні труднощі викликали різке погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні, де з 1995 р. зареєстрована епідемія цієї хвороби. Проблема туберкульозу стає

ще гострішою через поширення серед населення ВІЛ-інфекції та СНІДу, наркоманії. У пенітенціарній системі захворюваність на цю недугу більше ніж у 80-100 разів перевищує відповідний показник серед популяції; це джерело формування хронічних полі- та мультирезистентних форм туберкульозу [1-5]. В умовах епідемії зростає значення своєчасного виявлення хворих. Хворі з пізно виявленим туберкульозом – це особи із давніми формами туберкульозу легень, у тому числі з фіброзно-кавернозним, дисемінованим у фазі розпаду, казеозною пневмонією [6]. На своєчасне виявлення туберкульозу впливає багато різних медичних і немедичних факторів, значення яких змінюється відповідно до зміни соціально-економічних умов суспільства.

Метою дослідження було вивчення впливу соціальних чинників на виявлення туберкульозу легень в умовах епідемії.

Матеріали і методи

Проаналізовані історії хвороб 247 хворих з туберкульозом легень (83 – до епідемії, 164 – під час епідемії). Зокрема ретельно вивчали анамнез захворювання та життя. Для одержання репрезентативних даних у дослідження залучалися

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворі з уперше діагнованим туберкульозом легень. Застосовували метод випадкової вибірки. Усі дані під час епідемії зіставляли з аналогічними даними до епідемії. Розподіл пацієнтів за статтю та віком виявив, що частіше хворіли на туберкульоз чоловіки – 69 (83,1 %) до епідемії та 133 (81,1 %) під час епідемії проти 14 (16,8 %) та 31 (18,9 %) відповідно жінок, $P < 0,05$. Більшість складали особи працездатного віку – 52 (62,6 %) до епідемії та 128 (78,0 %) під час епідемії, $P < 0,05$. Вік хворих коливався в межах 18-75 років. Розподіл осіб за віковими групами до та під час епідемії виявився ідентичним, $P > 0,05$. При вивченні результатів дослідження використовували математичні та статистичні методи аналізу [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняльне вивчення соціального стану хворих з туберкульозом легень до та під час епідемії виявило деякі відмінності. Так, до епідемії найбільшу частку складали робітники (38,5 проти 28,7 % під час епідемії), інваліди (21,7 проти 7,3 %) та пенсіонери (14,5 проти 11,6 %), значно менше було службовців (6,7 проти 8,4 % до епідемії), учнів і студентів (1,8 проти 9,6 %). Непрацюючих під час епідемії виявилось набагато більше, ніж до епідемії – 43,9 проти 7,2 % ($P < 0,05$); вони також значно переважали інші соціальні категорії ($P < 0,05$). Оскільки непрацюючих осіб можна вважати групою соціального ризику, суттєве збільшення їх кількості під час епідемії негативно вплинуло на своєчасне виявлення туберкульозу у даних хворих.

Детальний аналіз анамнезу захворювання виявив, що будь-які особливості недуги мали 59 (71,1 %) хворих з туберкульозом легень до епідемії та 118 (71,9 %) під час епідемії, не мали – 24 (28,9 %) та 46 (28,0 %) відповідно; $P < 0,05$. У структурі особливостей анамнезу захворювання переважало пізнє виявлення туберкульозу – 47,5 % до епідемії та 57,9 % під час її. Частка решти особливостей анамнезу, крім інших, була набагато меншою – від 10,4 до 3,3 %.

Пізнє виявлення туберкульозу легень мало місце у 139 осіб під час епідемії та у 58 осіб до епідемії, що до всієї кількості хворих складало відповідно 84,8 та 69,9 %. Отже, пізнє виявлення туберкульозу було частішим під час епідемії – різниця порівняно з доепідемічним періодом статистично достовірна ($P < 0,05$). Сімейний або родинний туберкульозний контакт під час епідемії відзначався у більшого числа хворих, аніж до

епідемії – у 25 (15,2 %) проти 9 (10,8 %), $P > 0,05$. Відмова від госпіталізації після виявлення туберкульозу також відносно частіше відмічалася під час епідемії – у 17 (10,3 %) проти 4 (4,8 %) до епідемії, $P > 0,05$. Під час епідемії дещо більше осіб захворіло на туберкульоз в місцях позбавлення волі – 12 (7,3 %) проти 4 (4,8 %), $P > 0,05$. Інші особливості, кожна з яких мала місце у поодиноких випадках, були у 47 (56,6 %) хворих до епідемії та у 47 (28,7 %) осіб під час епідемії ($P < 0,05$). До інших особливостей відносилися: виявлення туберкульозу легень у жінок після пологів, перенесений в дитинстві туберкульоз (первинний туберкульозний комплекс, туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів, туберкульоз кісток, туберкульоз сечостатевих органів), а також діагностичні помилки лікарів загальної медичної служби, у тому числі безуспішне лікування від одного до трьох місяців різних захворювань органів дихання в той час, як у хворого був туберкульозний процес. Такі випадки встановлені в анамнезі захворювання в 11,0 % хворих під час епідемії та у 8,4 % пацієнтів до епідемії ($P > 0,05$). Аналізуючи клінічні симптоми та перебіг недуги у них, ми дійшли висновку, що причиною пізньої верифікації туберкульозу легень в деяких випадках був його атиповий перебіг і тому лише безуспішна антибактерійна терапія дозволила запідозрити туберкульоз.

Особливості анамнезу життя хворих з туберкульозом легень до та під час епідемії наведені в таблиці 1. Як бачимо, ці особливості розподілені на дві групи – ризик за соматичними захворюваннями та ризик за соціальними факторами. Ризики за соматичними захворюваннями були встановлені у 49 (59,0 %) хворих з туберкульозом легень до епідемії та у 108 (65,8 %) під час епідемії, не встановлені – у 34 (41,0 %) до та у 56 (34,1 %) під час епідемії; різниця статистично достовірна під час епідемії ($P < 0,05$). У структурі ризиків за соматичною патологією переважали хронічні неспецифічні захворювання органів дихання (30,8 % до та 25,1 % під час епідемії, $P > 0,05$), серцево-судинні (30,0 і 21,2 %, $P > 0,05$) та шлунково-кишкові захворювання (18,5 та 18,7 %, $P > 0,05$). Також виявляли: цукровий діабет (2,3 % до та 2,5 % під час епідемії, $P > 0,05$), вірусний гепатит (2,3 та 6,9 %, $P > 0,05$), психічні захворювання (3,9 % під час епідемії). Інші соматичні недуги становили 16,1 % до та 21,7 % під час епідемії ($P > 0,05$). До них належали захворювання сечостатевої системи, онкопатологія, травми, хвороби хребта та кісток, шкірно-венеричні захворювання, СНІД або ВІЛ-інфікування. Щодо

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

частки хворих з тими чи іншими ризиками за соматичними захворюваннями щодо загальної

кількості хворих, які мали такі ризики, суттєвої різниці до та під час епідемії не встановили.

Таблиця 1

Особливості анамнезу життя хворих з туберкульозом легень до та під час епідемії

Особливість	Кількість хворих					
	до епідемії			під час епідемії		
	абс. число	% від усіх особливостей	% від кількості хворих (n=83)	абс. число	% від усіх особливостей	% від кількості хворих (n=164)
I. Ризик за соматичними захворюваннями						
ХНЗОД	40	30,8	48,2	51	25,1	31,1
Цукровий діабет	3	2,3	3,6	5	2,5	3,0
ШКЗ	24	18,5	28,9	38	18,7	16,9
Вірусний гепатит	3	2,3	3,6	14	6,9	8,5
Психічні захворювання	0	0,0	0,0	8	3,9	4,9
ССЗ	39	30,0	47,0	43	21,2	26,2
Інші	21	16,1	25,3	44	21,7	26,8
Всього	130	100,0	59,0 (n=49)	203	100,0	65,8** (n=108)
Немає	–	–	41,0** (n=34)	–	–	34,1 (n=56)
Разом	130	–	100,0	–	–	100,00
II. Ризик за соціальними факторами						
Безпритульні	0	0,0	0,0	9	4,5	5,5*
Алкоголіки	17	21,8	20,5	73	36,5	44,5***
Наркомани	1	1,3	1,2	15	7,5	9,1
Особи, які мали незадовільні матеріально-побутові умови	20	25,6	24,1	70	35,0	42,7*
З місць позбавлення волі	3	3,8	3,6	16	8,0	9,8
Мігранти	1	1,3	1,2	4	2,0	2,4
Одинокі	20	25,6	24,1	18	9,0	11,0
Інші	16	20,5	19,3	15	7,5	9,1
Всього	78	100,0	47,0 (n=39)	200	100,0	70,1*** (n=115)
Немає	–	–	53,0 (n=44)	–	–	29,9 (n=49)
Разом	–	–	100,0	–	–	100,0

Примітки: * – $P < 0,05$ порівняно з періодом до епідемії, ** – з тими, хто не мав особливостей.

Ризики за соціальними факторами в анамнезі мали 39 (47,0 %) всіх хворих до епідемії та 115 (70,1 %) під час епідемії, не мали – 44 (53,0 %) та 49 (29,9 %) відповідно. Під час епідемії ризики за всіма соціальними факторами були у значно більшій кількості хворих порівняно з тими, хто не мав таких ризиків в анамнезі ($P < 0,05$). При цьому кількість ризиків за соціальними факторами під час епідемії була значно більшою на відміну від періоду до епідемії ($P < 0,05$). У структурі соціальних ризиків до епідемії переважали незадовільні матеріально-побутові умови (25,6 %), одинацтво

(25,6 %), алкоголізм (21,8 %), а під час епідемії – незадовільні матеріально-побутові умови (35,0 %), та алкоголізм (36,5 %).

Щодо загальної кількості хворих під час епідемії, у значно більшого числа осіб було виявлено зловживання алкоголем – 73 (44,5 %) проти 17 (20,5 %) до епідемії ($P < 0,05$). Серед хворих з туберкульозом легень під час епідемії було більше осіб, які мали незадовільні матеріально-побутові умови – 70 (42,7 %) проти 20 (24,1 %) до епідемії ($P < 0,05$), наркоманів – 15 (9,1 %) проти 1 (1,2 %) ($P > 0,05$), прибулих із місць позбавлення волі –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

16 (9,8 %) проти 3 (3,6 %) ($P>0,05$) та мігрантів – 4 (2,4 %) проти 1 (1,2 %) ($P>0,05$). Одинаків було 20 (24,1 %) до епідемії та 18 (11,0 %) під час епідемії ($P>0,05$). Чималий відсоток серед хворих з туберкульозом легень під час епідемії становили безпритульні – 9 (5,5 %), а до епідемії таких осіб не було. Інші ризики за соціальними факторами були у 5 (9,1 %) під час епідемії та у 16 (19,3 %) до епідемії ($P>0,05$). До них належали особи, які захворіли, перебуваючи на заробітках в інших країнах, біженці, монахи, повії. Слід відзначити, що до епідемії переважали ризики за соматичними захворюваннями – у 49 (59,0 %) хворих проти 39 (47,0 %) із соціальними факторами ризику, а під час епідемії переважали ризики за соціальними факторами – у 115 (70,1 %) хворих проти 108 (65,8 %) із соматичними захворюваннями. Вищенаведені дані вказують, що деякі хворі мали більше одного фактору ризику в анамнезі.

Усі хворі на туберкульоз легень, які мали будь-який соціальний фактор ризику в анамнезі, належали до пізно виявлених. Відсоток таких хворих серед усіх пізно виявлених становив 67,2 % до епідемії та 82,7 % під час епідемії. Надзвичайно високу ймовірність пізнього виявлення туберкульозу легень, особливо під час епідемії, мали особи, які не працювали (10,3 % до епідемії та 51,8 % під час епідемії серед пізно виявлених, $P<0,05$), зловживали алкоголем (29,3 та 52,5 %, $P>0,05$) та перебували в незадовільних матеріально-побутових умовах (34,5 та 50,4 %, $P>0,05$).

Пізнє виявлення туберкульозу, яке мало місце у значної кількості хворих, обумовило наявність переважно поширених клінічних форм захворювання. У структурі клінічних форм туберкульозу легень під час епідемії значно частіше виявлявся інфільтративний туберкульоз – у 110 (67,1 %) проти 31 (37,3 %) до епідемії, $P<0,05$ порівняно з іншими формами та з доепідемічним періодом. Відносно часто виявлявся дисемінований туберкульоз – у 41 (25,0 %) хворого під час епідемії та у 18 (21,7 %) хворих до епідемії, $P>0,05$. Рідшим був вогнищевий туберкульоз – у 9 (5,5 %) хворих проти 14 (16,9 %) до епідемії ($P>0,05$) та фіброзно-кавернозний туберкульоз – у 3 (1,8 %) проти 19 (22,9 %) до епідемії ($P>0,05$). Крім цього, під час епідемії виявлявся туберкульозний плеврит – у 1 (0,6 %) хворого, а до епідемії – ускладнений туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів (ВГЛВ) – в 1 (1,2 %) особи. Відмічалось також збільшення частоти деструктивних форм туберкульозу легень під час епідемії. Так, порожнини розпаду були виявлені у

47 (56,6 %) хворих до епідемії та у 120 (73,2 %) під час епідемії, $P<0,05$.

Висновки

1. Відмічено суттєве збільшення випадків пізнього виявлення туберкульозу легень під час епідемії – у 84,8 % хворих проти 69,9 % – до епідемії ($P<0,05$).

2. Соціальна структура хворих на туберкульоз легень значно погіршалася, передусім – за рахунок зростання кількості непрацюючих осіб (43,9 проти 7,2 % до епідемії, $P<0,05$).

3. Якщо значення ризиків за соматичними захворюваннями, серед яких найчастішими були: хронічні неспецифічні захворювання органів дихання, серцево-судинні та шлунково-кишкові захворювання, під час епідемії суттєво не змінилося порівняно з доепідемічним періодом, то вплив соціальних ризиків на виявлення туберкульозу під час епідемії був значнішим. А саме зросла кількість осіб, які зловживали алкоголем (44,5 проти 20,5 % до епідемії, $P<0,05$) та наркотиками (9,1 проти 1,2 %, $P>0,05$), осіб, які мали незадовільні матеріально-побутові умови (42,7 проти 24,1 %, $P<0,05$), прибулих із місць позбавлення волі (9,8 проти 3,6 %, $P>0,05$), мігрантів (2,4 проти 1,2 %, $P>0,05$), з'явилися безпритульні (5,5 %), яких до епідемії не було.

4. Виявлено, що до епідемії переважали ризики за соматичними захворюваннями (у 59,0 проти 47,0 % хворих із соціальними факторами ризику), а під час епідемії – ризики за соціальними факторами (у 70,1 проти 65,8 % хворих із соматичними захворюваннями).

5. Встановлена залежність пізнього виявлення туберкульозу від наявності в анамнезі соціальних факторів ризику. Надзвичайно високу ймовірність пізнього виявлення туберкульозу, особливо під час епідемії, мали непрацюючі, алкоголіки та особи з незадовільними матеріально-побутовими умовами.

6. Структура легеневого туберкульозу під час епідемії погіршилася – значно частіше виявлялися деструктивні форми туберкульозу легень (73,2 проти 56,6 % до епідемії, $P<0,05$), зріс відсоток інфільтративного та дисемінованого туберкульозу серед вперше виявлених хворих (67,1 %, $P<0,05$ порівняно з іншими та 25,0 % під час епідемії; 37,3 та 21,7 % до епідемії).

7. У комплексі заходів боротьби з туберкульозом в умовах епідемії повинна приділятися достатня увага заходам соціального спрямування, зокрема необхідно максимально охопити профі-

лактинним обстеженням осіб з груп соціального ризику.

Література

1. Dolin P. Tuberculosis Epidemiology from a Gender Perspective // Gender and Tuberculosis. An International Research Workshop: Report from the workshop at the Nordic School of Public Health (Guteborg, May 24-26, 1998). – Stockholm: Elanders Gotab, 1998. – P. 29-40.
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – Київ: Здоров'я, 2002. – 902 с.
3. Ерохин В.В., Земскова З.С. Современные представления о туберкулезном воспалении // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 3. – С. 11-21.
4. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. М.: Весь мир, 2001. – 192 с.
5. Русских О.Е. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в местах лишения свободы и факторы, ее определяющие: Автореф. дис ... к.м.н. – Ижевск, 2001. – 26 с.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Фтизіоепідеміологія. – К.: Здоров'я, 2004. – 624 с.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

SOCIAL ASPECTS OF LATE DETECTION OF TUBERCULOSIS

V.M. Melnyk, I.O. Novozhylova

SUMMARY. *The influence of different social causes on the lung tuberculosis detection during epidemic at 247 firstly detected patients (83 – before epidemic, 164 – during epidemic) was studied. It was revealed that during epidemic the social structure of patients with tuberculosis significantly worsened. As distinct from preepidemic period the influence of social risk factors significantly predominated over the influence of somatic diseases risk. The late tuberculosis detection directly depends on existence of social risk factors especially alcohol abusers, unemployment, bad living conditions. The influence of these was significantly more during epidemic ($P < 0,05$). In the structure of the newly detected lung tuberculosis occurred negative changes. All this requires the intensification of the social measures specifically maximum involving the people from risk social groups into preventive examination.*

Key words: lung tuberculosis, social risk factors.

© Корнага С.І., П'ятночка І.Т., Корнага Н.В., 2007
УДК 616.24-002.5-085.28

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

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ РІЗНІЙ ГРУПОВІЙ ТА РЕЗУС-ПРИНАЛЕЖНОСТІ КРОВІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано частоту і характер побічних реакцій хіміотерапії хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень залежно від групової та резус-приналежності крові. Побічні реакції спостерігалися у 40,2 % пацієнтів, зокрема в 11,6 % алергічного, у 21,2 % токсичного і у 7,4 % випадків токсико-алергічного характеру. Найчастіше побічні реакції були в осіб 0(I) групи крові (у 52,1 %), віком понад 50 років і з супутньою патологією.

Ключові слова: туберкульоз легень, група крові, резус-фактор, побічні прояви хіміотерапії.

За останні десятиліття антимікобактерійна терапія зайняла домінуюче місце в лікуванні хворих на туберкульоз [1, 2]. Поряд з цим постійно продовжуються інтенсивні пошуки удосконалення різних схем і методів хіміотерапії в бік скорочення тривалості лікування, що обґрунтовується такими перевагами: зменшується кількість прийнятих хіміопрепаратів, знижується вартість лікування, скорочуються строки стаціонарного лікування і кількість хворих з передчасним припиненням лікування [3-5]. Однак, з огляду на те, що

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

структура хворих і характер туберкульозного процесу доволі різні, загальноприйняті сучасні принципи і режими лікування індивідуалізуються. Це залежить від типу, клінічної форми туберкульозу, чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів, наявності супутньої патології тощо. У зв'язку з цим обґрунтована необхідність використання режимів, які включають в себе від 3-5 і, навіть, до 9 антимікобактерійних препаратів першого і другого ряду [6-8], що призводить до зростання частоти побічних реакцій, які інколи є більш небезпечними, ніж основна патологія [9].

Одним з факторів, які знижують ефективність лікування хворих на туберкульоз, є побічна дія хіміопрепаратів [10, 11]. За даними ВООЗ, найчастіше негативні прояви трапляються при застосуванні препаратів першого ряду [12]. Особливо небезпечні побічні реакції спостерігаються на першому (перші 2-3 міс.), більш інтенсивному, етапі хіміотерапії.

У всьому світі за останні роки значно зросла частота медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу. У зв'язку з тим, особливої актуальності набуває питання лікування хворих з полірезистентністю, тому все частіше використовуються препарати резервного ряду, а також окремі альтернативні ліки. Препарати резервного ряду більш токсичні, менш ефективні, дорогі й частіше викликають побічні реакції [13].

Загальна частота побічних реакцій при хіміотерапії коливається від 16,9 до 66,9 % і залежить від хімічної природи препарату, методу введення, тривалості лікування, характеру туберкульозного процесу, наявності супровідної патології тощо [9, 14, 15]. Така значна різниця у відсотках залежить від багатьох факторів: суб'єктивності в оцінці скарг, характеру хіміотерапії, неоднорідності контингентів хворих, наявності чи відсутності супутніх захворювань, а також носіїв різних генетичних маркерів [16].

Ми вирішили вивчити частоту і характер побічних реакцій у хворих лише на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень з урахуванням групової та резус-приналежності крові.

Матеріали і методи

Проаналізовано історії хвороб 405 пацієнтів на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному протитуберкульозному диспансері за останні 5 років. Вік хворих коливався від 16 до 75 років. Чоловіків було 308 (76,0 %), жінок – 97 (24,0 %). Із загальної кількості хворих на вперше діагностований туберкульоз легень порожнини розпаду виявлені у 305 (75,3 %), мікобактерії туберкульозу виділяли 291 (71,8 %), в яких первинна резистентність до 1-3 препаратів виявлена у 78 (19,3 %) хворих. Серед ускладнень були: ексудативний плеврит – у 12 (3,0 %), легеневі геморагії – у 13 (3,2 %), туберкульоз гортані – у 6 (1,5 %), міокардіодистрофія – у 13 (3,2 %), гіпохромна анемія – у 9 (2,2 %). Структура супровідної патології: цукровий діабет – у 15 (3,7 %), ішемічна хвороба серця – у 12 (3,5 %), хронічний алкоголізм – у 13 (3,2 %), хронічний гепатит – у 7 (1,7 %), виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки – у 5 (1,2 %), гіпертонічна хвороба – у 4 (1,0 %). Загалом, ускладнення і супровідна патологія були відповідно у 39 (9,6 %) і 103 (25,4 %) хворих. Антимікобактерійна терапія проводилася згідно із сучасними вимогами (за I і III категоріями) з урахуванням віку хворих, супровідної патології, ускладнень і з подальшою корекцією у зв'язку з хіміорезистентністю та непереносністю ліків.

Частоту і характер побічних реакцій хіміотерапії вивчали залежно від статі, віку, фази процесу, бактеріовиділення, супровідної патології і, зокрема, при різній груповій і резус-приналежності крові.

Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Розподіл хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень за статтю і груповою приналежністю крові наведено в таблиці 1.

Із загальної кількості хворих до 50 років було 325 (80,3 %), понад 50 років – 80 (19,7 %) і відпо-

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю і груповою приналежністю крові за системою ABO

Стать	O (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Чоловіки	110	27,2	112	27,7	68	16,8	18	4,5	308	76,1
Жінки	30	7,4	28	6,9	27	6,7	12	2,9	97	23,9
Всього	140	34,6	140	34,6	95	23,5	30	7,4	405	100,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відно осіб чоловічої статі – 241 (59,5 %) і 67 (16,5 %), жіночої – 84 (20,8 %) і 13 (3,2 %) хворих. Отже, чоловіків було втричі більше, ніж жінок, а молодша група хворих за кількістю вчетверо переважала пацієнтів старшої вікової групи, що відповідає теперішній віковій та статевій структурі хворих взагалі.

Аналіз частоти і характеру побічних реакцій у вперше діагностованих хворих на інфільтратив-

ний туберкульоз легень дав можливість отримати найбільш правдоподібні результати аналізу взагалі і, зокрема, при різній груповій приналежності крові під час хіміотерапії. Оскільки побічні реакції частіше спостерігаються у хворих із супутньою патологією, ми проаналізували частоту цієї патології у пацієнтів з різними групами крові, що наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота супутньої патології та побічних реакцій у хворих з різною груповою приналежністю крові за системою ABO

Група крові	0 (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Кількість хворих у групі	140	34,6	140	34,6	95	23,5	30	7,4	405	100,0
Супровідна патологія	37	26,4	34	24,3	27	28,4	5	16,7	103	25,4
Побічні реакції	73	52,1	50	35,7	31	32,6	9	30,0	163	40,2

Як видно з таблиці 2, найбільший відсоток (52,1 %) побічних реакцій спостерігається у хворих з 0(I) групою крові, і це було вірогідним щодо пацієнтів інших груп, в яких відсоток побічних реакцій коливався від 30,0 до 35,7 % ($P < 0,01$). До того ж, відсоток супутньої патології у хворих усіх 4 груп мало відрізнявся, як і сам її характер. Отже очевидно, що носії різних генотипів по різному реагують на лікарські препарати.

У хворих чоловічої та жіночої статі з різною груповою приналежністю побічні реакції спостерігалися однаково часто (у 40,3 і 40,2 %). Проте, у пацієнтів віком понад 50 років взагалі і, передусім, чоловічої статі побічні реакції виникали значно частіше, ніж в осіб молодшого віку, відповідно у 50,0 і 37,8 %, та у 52,2 і 36,9 % ($P < 0,05$). Це зумовлено віковими змінами і більш частою супутньою патологією, шкідливими звичками, а також гіршою адаптацією та переносністю протитуберкульозних препаратів хворими старшої вікової групи, відповідно у 35,8 і 25,3 % ($P > 0,05$).

У перші три місяці хіміотерапії побічні реакції виникали у 91 (22,5 %) особи, у пізніші строки – у 72 (17,8 %) і частіше в осіб понад 50 років. До речі, дещо частіше побічні явища відзначалися у пацієнтів з порожнинами розпаду і бактеріовиділенням. У 91 (22,5 %) із 405 хворих в процесі хіміотерапії з'явилась еозинофілія (понад 10 %), яка у 56 (61,5 %) осіб супроводжувала виражені побічні реакції різного характеру. Отже, еозинофілія в поєднанні з іншими чинниками має важливе прогностичне значення для виникнення побічних

реакцій. За характером побічні прояви були: у 47 (11,6 %) хворих алергічні, у 86 (21,2 %) – токсичні і у 30 (7,4 %) – токсико-алергічні.

Найбільш часті клінічні прояви побічної дії антимікобактерійних препаратів: алергічні (11,6 %), диспепсичні (7,4 %), гепатотоксичні (6,2 %), серцево-судинні (6,2 %), неврологічні (3,9 %), суглобові (2,0 %), ототоксичні (2,5 %), гематологічні (0,7 %) тощо.

Оскільки в літературі останніх років недостатньо приділяється уваги серцево-судинній патології при хіміотерапії, а вона інколи надто небезпечна, то слід відзначити, що клінічними проявами її були: біль в ділянці серця, задишка, серцебиття, порушення серцевого ритму, підвищення чи зниження артеріального тиску, а також патологічні зміни на ЕКГ. Ці зміни з боку серцево-судинної системи найчастіше спричинялися ізоніазидом і стрептоміцином. Загалом, причиною різних побічних проявів у 13,6 % хворих був рифампіцин, у 11,6 % ізоніазид, у 9,1 % – стрептоміцин і значно рідше інші хіміопрепарати.

Оскільки вірогідно більша частота побічних реакцій спостерігається у хворих першої групи відносно осіб інших груп, ми проаналізували частоту побічної дії хіміопрепаратів залежно від резус-приналежності, що відображено в таблиці 3.

У загальному відсоток побічних реакцій більший у хворих з Rh(-) приналежністю крові, ніж з Rh(+) – відповідно у 45,9 і 38,9 % ($P > 0,05$). Однак, лише у пацієнтів 0(I) групи з Rh(+) частота побічних реакцій була достовірно вища, ніж в осіб

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Частота побічних реакцій при хіміотерапії хворих на туберкульоз з різною резус-приналежністю крові

Резус-фактор			0 (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)		Разом	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. чи сло	%
Rh (+)	Кількість хворих у групах		117	35,3	113	34,1	77	23,3	24	7,2	331	100,0
	Кількість хворих з побічними реакціями		61	52,1	38	33,6	24	31,2	6	25,0	129	38,9
	Стать	чол.	45	48,9	31	33,7	17	30,9	4	28,6	97	38,3
		жін.	16	64,0	7	33,3	7	31,8	2	20,0	32	41,0
Rh (-)	Кількість хворих у групах		23	31,1	27	36,5	18	24,3	6	8,1	74	100,0
	Кількість хворих з побічними реакціями		12	52,2	12	44,4	7	38,9	3	50,0	34	45,9
	Стать	чол.	11	61,1	8	38,1	5	45,4	3	60,0	27	49,1
		жін.	1	20,0	4	66,7	2	28,6	-	-	7	36,8

з іншими групами крові, до того ж, ця закономірність зберігалась в осіб чоловічої і жіночої статі ($P < 0,05$). Подібна тенденція відзначена у пацієнтів 0(I) групи з Rh(-)-приналежністю крові ($P > 0,05$).

Таким чином, у вперше діагностованих хворих на інфільтративний туберкульоз легень з 0(I) групою і Rh(+)-приналежністю крові побічні явища в процесі хіміотерапії спостерігалися ймовірно частіше, ніж в осіб інших груп крові, причому це мало місце як у пацієнтів жіночої, так і чоловічої статі. Проте, при цьому більш суттєве значення має групова, а не Rh($\pm$)-приналежність крові.

На підставі проведених досліджень можна стверджувати, що хворі I групи крові Rh(+), більш схильні до побічних реакцій при антимікобактерійній терапії, ніж пацієнти з іншими групами крові. Хворі з 0(I) групою крові і наявною супутньою патологією та еозинофілією понад 10 % є групою підвищеного ризику виникнення побічних реакцій, що вимагає особливої обережності при проведенні хіміотерапії і своєчасного застосування профілактичних заходів.

Висновки

1. Частота побічних реакцій у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень при хіміотерапії спостерігається у 40,2 % випадків, зокрема алергічного характеру – у 11,6 %, токсичного – у 21,2 % і токсико-алергічного – у 7,4 %.

2. Достовірно частіше побічні явища мали місце у хворих 0(I) групи крові (52,1 %) і з Rh(+)-приналежністю, а також в осіб віком понад 50 років.

3. Наявність супутньої патології та еозинофілії понад 10 % у хворих з 0(I) групи крові є прогностичною ознакою появи побічної дії хіміопрепаратів, і це служить сигналом для своєчасної корекції лікування.

Література

1. Химиотерапия туберкулёза лёгких / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – Київ: Здоров'я, 2002. – 904 с.
3. Mitchison D. Антимикробная терапия туберкулёза: оправдание современных режимов лечения // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. № 5. – С. 57-59.
4. Шилова М.В., Хрулёва Т.С. Эффективность лечения больных туберкулёзом на современном этапе // Там же. – 2005. № 3. – С. 3-11.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылегжанин С.В. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких с бактериовыделением // Там же. – 2001. – № 7. – С. 13-18.
6. Бялик Й.Б., Циганкова Л.М., Давиденко В.В., Случ І.В. Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміо-резистентним туберкульозом легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. № 1. – С. 56-59.
7. Петренко В.М., Литвиненко Н.А. Эффективность применения в клинике краткосрочного контролируемого лечения (DOTS) больных с впервые выявленным деструктивным

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

туберкульозом лёгких // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. – № 3. – С. 16-20.

8. Петренко В.М., Литвиненко Н.А. Основні клінічні фактори, що впливають на ефективність лікування хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень із бактеріовиділенням // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 3. – С. 11-15.

9. Чернушенко К.Ф. Діагностика медикаментозної алергії // Лабораторна діагностика. – 2004. – № 3. – С. 68-72.

10. Николаева О.Д. Побочное действие химиопрепаратов у больных туберкульозом лёгких с сопутствующими заболеваниями // Лікарська справа. – 2003. – № 3-4. – С. 74-78.

11. Просветов Ю.В. Застосування дискретного плазмаферезу при усуненні медикаментозних ускладнень на протитуберкульозні препарати у хворих на туберкульоз легень // Вісник СумДУ. – 2005. – № 7 (79). – С. 114-118.

12. WHO report 2005. Global tuberculosis control. Surveillance. Planning. Financing. – Geneva: WHO, 2005. – VIII, 247 p. – (WHO)-Ann. – P. 57-247.

13. Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкульозом лёгких противотуберкулёзными препаратами резервного ряда // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – № 10. – С. 6-10.

14. Черенько С.О. Переносимість хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – №1. – С. 26-28.

15. Мишин В.Ю., Васильева И.А., Макиева В.Г. и др.

Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкульозом лёгких при химиотерапии основными препаратами // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2003. – № 7. – С. 24-29.

16. Ташпулатова Ф.К. Профилактика побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при туберкулёзе лёгких у больных с различным генетическим фоном // Там же. – 2003. – № 6. – С. 17-20.

SIDE REACTIONS AT CHEMOTHERAPY OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS AT DIFFERENT BLOOD GROUPS AND RH BLOOD FACTOR

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

SUMMARY. Frequency and character of side reactions of chemotherapy were analysed at patients with the first diagnosed infiltrative lung tuberculosis depending on a blood group and Rh blood factor. The by-reactions were observed in 40,2 % patients, in particular, in 11,6 % allergic, in 21,2 % toxic and in 7,4 % cases of toxic-allergic character. Most often the side reactions were at the persons of 0(I) blood (in 52,1 %) type, aged over 50 years and with concomitant pathology.

Key words: lung tuberculosis, blood group, Rh blood factor, side reactions at chemotherapy.

І.Г. Яворський, О.О. Зубач, О.М. Зінчук

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ ЛЕПТОСПІРОЗУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Досліджено клінічні та патоморфологічні особливості 103 летальних випадків лептоспірозу. Серед причин смерті від лептоспірозу перше місце посідає нирково-печінкова недостатність (57,3 %), у решти хворих – поліорганна недостатність (14,5 %), інфекційно-токсичний шок (9,75 %), ізольована гостра ниркова недостатність (9,75 %) та геморагічний синдром (8,7 %).

Ключові слова: лептоспіроз, ускладнення, причини смерті.

Відповідно до сучасних наукових уявлень лептоспіроз вважається одним з найрозповсюдженіших зоонозів на планеті і протягом багатьох десятиліть залишається серйозною проблемою для епідеміологів і клініцистів [1-3]. Рівень захворюваності на цю недугу коливається у світі в широких межах, на що істотно впливають як кліматичні умови (найвища захворюваність спостерігається в країнах з вологим і гарячим кліматом), так і рівень санітарно-гігієнічного благополуччя та економічний розвиток [4, 5]. Згідно з даними літератури, рівень летальності при лептоспірозі перебуває в межах від 3 до 64 % [6-9]. Відтак є актуальним дослідження клініко-патоморфологічних особливостей лептоспірозу, особливо при його тяжкому перебігу.

Матеріали і методи

Проведено клінічний і патоморфологічний аналіз 103 летальних випадків лептоспірозу серед пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційній клінічній лікарні м. Львова протягом 1990-2005 рр. Летальність в середньому становила 17,6 %. Найбільша – у 1994 р. (38,1 %), найменша – у 2004 р. (5,3 %). Серед померлих чоловіків було 69 (67 %), жінок – 34 (33 %). За віком, відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворі розподілились наступним чином: 18-29 р. – 3, 30-44 р. – 14, 45-59 р. – 37, 60-74 р. – 46, 75-89 р. – 3.

Тобто найчастіше помирали люди віком 45-74 р. (80,5 %).

З епіданамнезу відомо, що більшість захворілих працювала на фермах або у домашніх господарствах, вирощуючи свійських тварин, у тому числі нутрій та ондатр, біля яких помічали щурів і мишей. Частина хворих працювала у зерносковищах, на харчових складах, птахофабриках. Виникнення хвороби також було пов'язане з рибальством, купанням у стоячій воді, вживанням свіжого сирого молока. Серед померлих переважали мешканці сіл (64,1 %).

Пацієнти були госпіталізовані, в середньому, на 5-у добу хвороби. Тривалість перебування в стаціонарі становила від 5 год до 20 діб (в середньому 5,5 доби). Менше однієї доби у лікарні перебували 18 хворих (17,5 %). Клінічний діагноз лептоспірозу був підтверджений у 62,1 % хворих за допомогою виявлення протилептоспірозних антитіл в реакції аглютинації-лізису (РАЛ). У 7,8 % результати дослідження були негативними. В 30,1 % результати аналізів відсутні (за різних причин не проводились). Найчастіше хвороба була спричинена збудником *L. icterohaemorrhagiae* (49,5 %). *L. grippotyphosa* стала причиною хвороби в 4,9 % усіх померлих, у поодиноких випадках – *L. hebdomadis* і *L. cynopteri*.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх пацієнтів лептоспіроз починався гостро, з ознобу. Температура тіла швидко підвищувалась до 38-40 °С (53,4 %), а в подальшому протягом декількох днів знижувалась до субфебрильного або нормального рівня (30,1 %), в окремих випадках до субнормальних цифр.

Частими симптомами були загальна слабкість, анорексія, сухість у роті, біль голови. Турбували болі в м'язах всього тіла (29,1 %), найчастіше в литкових (58,2 %). Артралгія спостерігалась у 8,7 % померлих. Прояви нейротоксикозу з менінгеальними ознаками виявлені у 21,3 %, нудота – у 18,4 %,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

блювання – у 39,8 % хворих. У більше ніж половини хворих спостерігались болі в животі, які інколи імітували симптоми «гострого живота» (1,9 %).

Досить часто виникали олігурія (32,0 %) і анурія (41,7 %). В окремих випадках на момент ушпиталення мала місце поліурічна стадія гострої ниркової недостатності (2,9 %). Найчастішою клінічною ознакою була гепатомегалія (90,3 %), значно рідше виявлялася спленомегалія (11,7 %). На момент госпіталізації більше ніж у половини ви-

падків спостерігалась тахікардія (53,4 %), а також зниження артеріального тиску (40,8 %).

У 90,2 % померлих за життя діагностована жовтянична форма лептоспірозу з проявами геморагічного синдрому. З його клінічних проявів виявляли геморагічну пневмонію, геморагічний кон'юнктивіт, склерит, геморагії по всьому тілу. Крововиливи в місцях ін'єкцій відзначено в 11,0 %, носові кровотечі у 3,9 % пацієнтів.

У померлих виявлені суттєві патологічні зміни гемограми (табл. 1). У пацієнтів виникала гіпо-

Таблиця 1

Показники гемограми хворих (n=103), які померли від лептоспірозу ($M \pm m$)

Показник	Показники гемограми	
	При ушпиталенні	Екстремальні значення*
Еритроцити, Т/л	3,33±0,68	2,95±0,08
Гемоглобін, г/л	115,86±2,19	100,77±2,40
ШОЕ, мм/год	37,45±1,79	43,85±1,77
Лейкоцити, Г/л	13,97±0,66	20,69±0,93
Еозинофіли, %	0,43±0,11	0,47±0,11
Юні, %	0,52±0,11	0,76±0,14
Паличкоядерні, %	13,01±0,73	13,46±0,72
Сегментоядерні, %	67,64±1,02	73,93±0,81
Лімфоцити, %	12,66±0,73	16,10±0,73
Моноцити, %	4,25±0,35	5,48±0,35
Тромбоцити, Г/л	87,36±5,36	70,60±4,06

Примітка (тут і далі). * – найвищі значення клінічних і біохімічних показників крові.

хромна анемія, яка у процесі перебігу недуги посилювалася: рівень гемоглобіну становив (100,77±2,40) г/л, зростав лейкоцитоз з характерним зрушенням формули вліво – (20,69±0,93) Г/л, посилювалась тромбоцитопенія – (70,60±4,06) Г/л, була різко підвищена, з тенденцією до зростання, ШОЕ – (43,85±1,77) мм/год.

У більшості пацієнтів у біохімічному аналізі крові відзначена досить висока, зі схильністю до поси-

лення, білірубінемія (табл. 2). В середньому білірубінемія становила (449,57±24,49) мкмоль/л, хоча в окремих хворих вона сягала 1000 мкмоль/л. Активність АлАТ незначно зростала, а тимолова проба була у межах норми у більшості пацієнтів. У всіх випадках у крові пацієнтів виявлено високі показники сечовини – (43,6±1,65) ммоль/л і креатиніну – (0,69±0,02) ммоль/л.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові хворих (n=103), які померли від лептоспірозу ($M \pm m$)

Показник		При ушпиталенні	Екстремальні значення*
Білірубін, мкмоль/л	загальний	340,45±20,32	449,57±24,49
	прямий	255,53±15,39	339,35±18,67
	непрямий	92,20±6,53	131,81±8,78
АлАТ, ммоль/(лхгод)		2,35±0,46	2,53±0,45
Тимолова проба, од.		2,07±0,29	2,86±0,34
Сечовина, ммоль/л		31,22±1,23	43,60±1,65
Креатинін, ммоль/л		0,54±0,02	0,69±0,02

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

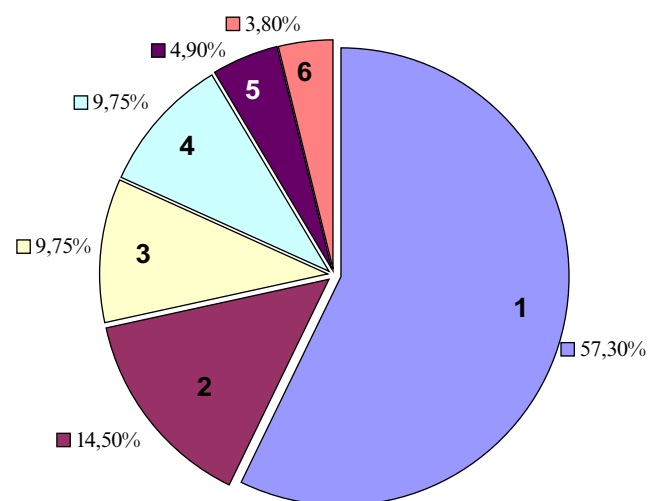
Згідно з даними патанатомічного дослідження, найчастішою причиною смерті хворих на лептоспіроз була гостра нирково-печінкова недостатність (57,3 %) (мал. 1). Серед патоморфологічних змін при гістологічному дослідженні виявлено ураження нирок, яке характеризувалось некрозом епітелію звивистих канальців (65,8 %), значно рідше їх дистрофічними змінами (12,2 %). При дослідженні печінки дуже часто виявляли дистрофічні зміни і деформацію та фрагментацію балок з вогнищевою дисконкомплексцією гепатоцитів (19,5 %). Були виявлені центролобулярні некрози гепатоцитів (48,8 %), зміни, що говорять про гострий інтерстиційний і персистуючий гепатит (4,9 %), порталний цироз печінки (2,4 %). Крім того, виявлені прояви інтрацелюлярного білірубіностазу (80,5 %) та інтракапілярного холестазу (60,2 %). Часто спостерігалась паренхіматозна дистрофія та повнокрів'я внутрішніх органів (65,8 %).

Друге місце серед причин смерті від лептоспірозу зайняла гостра поліорганна недостатність (14,5 %). У хворих, в яких вона стала причиною смерті, за частотою патоморфологічних знахідок переважав некротичний нефроз (60,0 %), дистрофія звивистих канальців (26,7 %), дистрофічні зміни у печінці (26,7 %). Крім того, виявляли набряк-набухання головного мозку (46,7 %), набряк легень (26,7 %), пневмонію та міокардит (по 20,0 %), паренхіматозну дистрофію і повнокрів'я внутрішніх органів (13,3 %).

Третє місце серед причин, що призводили до летального висліді при лептоспірозі, поділили інфекційно-токсичний шок та гостра ниркова недостатність без суттєвих уражень печінки, склавши по 9,75 %. У випадках, в яких смерть спричиняв інфекційно-токсичний шок, поряд із змінами в печінці, виявляли некротичні та дистрофічні перетворення у звивистих канальцях нирок, а також виражені дистрофічні зміни і повнокрів'я внутрішніх органів, набряк мозку. При гострій нирковій недостатності переважав некроз епітелію звивистих канальців, а при її поєднанні з дихальною недостатністю некротичний нефроз виявляли поряд з геморагічною пневмонією.

Безпосередньою причиною смерті у 4,9 % хворих стала двобічна зливна геморагічна пневмонія. У 3,8 % причиною смерті були кровотечі та крововиливи у внутрішні органи внаслідок геморагічного синдрому, що часто є визначальним фактором, який зумовлює ступінь тяжкості й прогноз лептоспірозу. Частими проявами геморагічного синдрому були: внутрішньоальвеолярні кро-

вовиливи (61,0 %), геморагії під шкіру, у м'язову тканину, постін'єкційні геморагії (56,1 %). Рідше спостерігали геморагії у слизові (46,3 %) та серозні (46,3 %) оболонки. Геморагії у мозок і мозкові оболонки, у серце (міокард, ендокард і перикард), у легені знайдено відповідно у 36,6, 34,1 і 29,3 %. Виявлено геморагії та ерозії у слизову оболонку травного каналу, а також у залози внутрішньої секреції (підшлункову, надниркові, щитоподібну, виличкову – 21,9 %). Проявом ДВЗ-син-



Мал. 1. Причини смерті від лептоспірозу (n=103):

1 – гостра нирково-печінкова недостатність; 2 – гостра поліорганна недостатність; 3 – інфекційно-токсичний шок; 4 – гостра ниркова недостатність; 5- геморагічна пневмонія; 6 – кровотечі й крововиливи.

дрому були лейкоцитарно-фібринові тромби у мікроциркуляторному руслі різних органів (12,2 %).

Таким чином, аналіз летальних випадків лептоспірозу свідчить про різноманіття патоморфологічних проявів, поліорганність уражень з домінуванням некротично-запальних та дегенеративних змін, передовсім в нирках і печінці.

Висновки

1. Летальність при лептоспірозі становить 17,6 % і є найвищою при іктеро-геморагічній формі хвороби.

2. Серед померлих хворих на лептоспіроз у 49,5 % недуга була спричинена *L. Ictero-haemorrhagiae*, у 4,9 % *L. grippotyphosa*, в поодиноких випадках – *L. hebdomadis* і *L. cynopteri*.

3. Найчастішою причиною смерті була нирково-печінкова недостатність (57,3 %), рідше – поліорганна недостатність (14,5 %), інфекційно-токсичний шок (9,75 %).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Провідним компонентом у патоморфології, патогенезі й клінічній картині лептоспірозу є геморагічний синдром, найчастішими проявами якого є геморагічна пневмонія, кровотечі та крововиливи.

5. Актуальними залишаються рання клінічна і специфічна діагностика лептоспірозу та адекватне лікування в умовах стаціонару.

Література

1. Дикий Б.М., Пришляк О.Я., Кіріак О.П. та ін. Лептоспіроз: актуальність, епідеміологія // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 1, частина 1. – С. 72-73.
2. Сельнікова О.П., Росада М.О., Сурмашева О.В. та ін. Епідеміологічні особливості лептоспірозів в Україні в сучасний період // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 11-15.
3. Kariv R., Klempfner R., Barnea A. et al. The changing of leptospirosis in Israel // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – V. 8, N 9. – P. 1008-1010.
4. Levet P.N. Leptospirosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – V. 14, N 2. – P. 296-326.
5. Андрейчин М.А., Васильева Н.А. Ураження нирок при лептоспірозі // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 13-16.
6. Авдеева М.Г. Причины летальных исходов лептоспи-

роза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 6. – С. 30-34.

7. Мельник Г.В., Жукова Л.И. Патоморфогенез печени, почек и легких у больных желтушным лептоспирозом // Архив патологии. – 2004. – № 1. – С. 3-7.

8. Матяш В.И. Патогенетические особенности инфекционно-токсического шока при лептоспирозе // Сучасні інфекції. – 2000. – № 3. – С. 59-62.

9. Анисимова Ю.Н., Матяш В.И. Клинико-морфологическая характеристика летальных исходов при лептоспирозе / Там само. – 2000. – № 2. – С. 64-66.

CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LETHAL CASES OF LEPTOSPIROSIS

I.H. Yavorsky, O.O. Zubach, O.M. Zinchuk

SUMMARY. *Clinical and pathomorphological peculiarities of 103 lethal cases of leptospirosis were researched. The principal causes of death in leptospirosis cases are hepato-renal insufficiency (57,3 %), polyorganic insufficiency (14,5 %), infectious toxic shock (9,75 %), isolated acute renal insufficiency (9,75 %) and hemorrhagic syndrome (8,7 %).*

Key words: leptospirosis, complications, causes of death.

© Маркович В.П., 2007
УДК 614.446

В.П. Маркович

ПРОФІЛАКТИЧНА ДЕЗІНФЕКЦІЯ ПІД ЧАС ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ПОВЕНІ

Закарпатська обласна санепідемстанція

Проаналізовано матеріали з організації та проведення дезінфекційних і дератизаційних робіт під час ліквідації наслідків катастрофічної повені в Закарпатській області 2001 р. Проведена робота сприяла запобіганню епідемічним ускладненням серед постраждалого населення.

Ключові слова: *повінь, дезінфекція, дератизація, санітарна очистка, профілактичні заходи.*

Березнева повінь 2001 р. в Закарпатті охопила 9 районів області. З метою запобігання спала-

хам інфекційних захворювань, пов'язаним із затопленням значної кількості населених пунктів, силами санепідемслужби області необхідно було провести знезараження води шляхом дезобробок у 28 325 децентралізованих джерелах водопостачання та дезобробок у 27 756 надвірних туалетів і 40 793 затоплених або підтоплених житлових будинків [1].

Метою дослідження було вивчення ефективності дезінфекційних і дератизаційних робіт при ліквідації наслідків повеней.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

Для реалізації поставленої мети було проаналізовано досвід проведення дезінфекційних і дератизаційних робіт під час ліквідації наслідків повені 2001 р. в Закарпатській області, дані лабораторного контролю, динаміку інфекційної захворюваності за матеріалами статистичних звітів, акти, розпорядження Закарпатської обласної санепідемстанції, рішення Надзвичайної протиепідемічної комісії при Закарпатській облдержадміністрації.

Результати дослідження та їх обговорення

У постраждалих від повені населених пунктах склалася вкрай напружена санітарно-епідемічна обстановка. Заклади охорони здоров'я області не були готові повною мірою до роботи в цих умовах. Забезпеченість їх дезінфекційними препаратами була лише на поточну потребу. Враховуючи масштабність руйнувань, структуру і рівень захворюваності гострими кишковими захворюваннями та гепатитом А в краї у доповеневий період, прогнозувався інтенсивний ріст захворюваності з реєстрацією від 10 до 30 тис. хворих [2].

Разом зі зниженням рівня води у населених пунктах здійснювалась санітарна очистка домогосподарств і дворів, а також їх дезінфекція.

Слід відзначити, що чіткого обліку затоплених колодязів, вигребів, гноєсховищ і домоволодінь не було, в складних умовах повені під час проведення подвірних обходів, крім виявлення інфекційних хворих і здійснення різних профілактичних заходів проводився й облік об'єктів епідемічного ризику.

Для виконання дезінфекційних заходів були проведені розрахунки необхідної кількості дезінфектантів з урахуванням не менше 3-разової обробки. Дезінфектанти доводилося закуповувати вже під час повені і прямо «з коліс» доставляти в постраждалі райони. На кожній території складались графіки проведення робіт з очищення та дезінфекції подвір'їв, колодязів, надвірних туалетів і т.д., забезпечувався контроль за строками виконання заходів та їх ефективністю. Для здійснення цієї роботи формувались дезінфекційні бригади, до складу кожної з яких входили по 2-3 людей. Бригадам надавався автотранспорт. До проведення цих робіт залучались усі працівники територіальних санепідемстанцій, не задіяні у проведенні інших заходів, та спеціалісти дезінфекційного профілю. Всього було створено 48 таких бригад загальною чисельністю 144 людини. Активно працювало населення та ряту-

вальники МНС. Все це дозволило якісно провести і в найкоротший термін закінчити дезінфекцію у постраждалих населених пунктах.

Протягом місяця (з 4.03 по 4.04) працівниками санепідемустанов та інших структур області було проведено дезінфекційні заходи на 39 водогонках, 50 406 дезінфекцій джерел децентралізованого водопостачання, в тому числі 78,9 % повторно, а також 1 437 дезінфекцій громадських колодязів дворово, очищено та дезінфіковано 27 756 домоволодінь з надвірними туалетами та вигребами. Для дифузного хлорування в шахтні колодязі за кошти епідемфонду було встановлено 20 тис. керамічних патронів виробництва Хустського керамічного заводу.

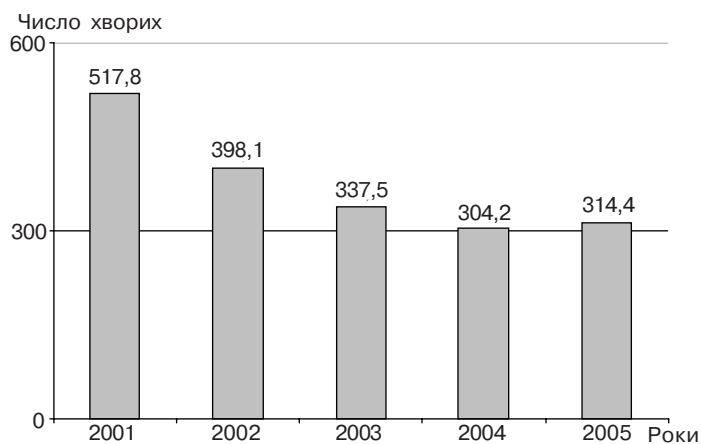
З 8.03 по 23.03 кількість дезінфекцій джерел водопостачання зросла від 4 900 до 43 000.

Якщо нестандартні проби за мікробіологічними показниками питної води з 8.03 по 15.03 склали 27,9 % децентралізованого водопостачання та 11,0 % централізованого, то внаслідок проведених дезінфекційних заходів станом на 23.03 вони знизились відповідно до 13,8 та 1,2 %.

В усіх 9 районах області, що опинилися в зоні повені, було проведено дворову суцільну дератизацію. Охоплено 4 467,5 тис. км² загальної площі із застосуванням зоокумарину, ратиндану та фосфіду цинку.

Ефективність масових дезінфекційних, дератизаційних і санітарно-гігієнічних заходів щодо епідемічної небезпеки ілюструє графік динаміки загальної інфекційної захворюваності в Закарпатській області за період 2001-2005 рр. (мал. 1).

Варто відзначити, що після зменшення в сотні разів післяповеневих дезінфекційних та більше



Мал. 1. Динаміка загальної інфекційної захворюваності в Закарпатській області протягом 2001-2005 рр.

ніж в 10 разів дератизаційних робіт у 2005 р. внаслідок недостатнього фінансування, намітилась тенденція росту загальної інфекційної захворюваності в області, що свідчить про тривалість дії негативних факторів, здатних впливати на життя-забезпечення постраждалого внаслідок повені населення [3].

Висновки

1. Своєчасні й у повному обсязі здійснені дезінфекційні та дератизаційні заходи при ліквідації наслідків повеней відіграють провідну роль у запобіганні епідемічним ускладненням.

2. Повний перелік об'єктів епідемічного ризику територіальні заклади санепідемслужби повинні готувати в доповнений (доаварійний) період із щорічним переобліком.

3. Дезінфекційні та дератизаційні заходи необхідно планувати і проводити систематично в обсягах не менше післяповнених, як один з основних методів боротьби з інфекційною захворюваністю.

4. У закладах охорони здоров'я рекомендується створити незнижувальні запаси дезінфекційних засобів в об'ємах місячної робочої потреби.

Література

1. Епідеміологія екстремальних умов з курсом військової епідеміології / Андрейчин М.А., Копча В.С., Крушельницький О.Д., Нарожнов В.В. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 270 с.
2. Москаленко В.Ф., Волошин В.О., Рогач І.М. Організація лікувально-профілактичних та санітарно-протиепідемічних заходів для ліквідації наслідків повеней. Ужгород, 2001. – 72 с.
3. Шапошников А.А., Лукичева Т.А. Гигиена катастроф, ее содержание и место в системе федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // Гигиена и санитария. – 2005. – № 6. – С. 34-36.

PROPHYLACTIC DESINFECTION DURING LIQUIDATION OF CONSEQUENCES OF HIGH FLOOD

V.P. Markovych

SUMMARY. Materials on the organization and execution of disinfection and deratization work during liquidation of consequences of catastrophic high flood in Transcarpathian region in 2001 are analyzed. Treatment, carried out in the course of these work, promoted the prevention of epidemiological aggravations among the affected population.

Key words: high flood, disinfection, deratization, sanitation, prophylactic measures.

© Протасов С.А., Карпов І.О., Селявко В.В., Павлов Д.Є., 2007
УДК 615.31:547.455-06:616.155.32

С.А. Протасов, І.О. Карпов, В.В. Селявко, Д.Є. Павлов

ВПЛИВ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ E. COLI (СЕРОВАР O111:H4), МІЧЕНОГО ФЛУОРЕСЦЕЇНІЗОЦІОНАТОМ, НА ФІЗИЧНИЙ СТАН МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

Білоруський державний медичний університет, Міжнародний екологічний університет ім. А.Д. Сахарова

Обговорено спосіб зв'язування ліпополісахаридів (ЛПС) грамнегативних бактерій з плазматичною мембраною лімфоцитів. Зазначене включення ліпідного

компоненту в зовнішній моношар ліпідного бішару плазматичної мембрани, яке характеризується достатньо високою міцністю, є складним і може бути

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

віднесене як до розряду неспецифічного, так і до специфічного зв'язування, що, очевидно, має значення для мітогенної активації.

Ключові слова: ліпополісахариди, грамнегативні бактерії, мембрана лімфоцитів, мітогенна активація.

Ліпополісахариди є компонентами зовнішньої клітинної мембрани грамнегативних бактерій і утворюють складний комплекс з її білками і ліпідами (О-антиген бактерії), що значною мірою визначає такі властивості бактерійної клітини, як антигенність, адгезивність [1, 2].

ЛПС є одним з провідних патогенних чинників грамнегативних інфекцій. Розуміння механізму дії токсину вимагає визначення активного сайту його молекули, характеристики взаємодії токсину і клітини, встановлення зв'язку початкових подій, що розвиваються услід за введенням в організм токсину, та кульмінаційних клітинних і організмних змін. ЛПС нетоксичний для окремих клітин ссавців, проте токсичний у певному діапазоні доз для всього організму в цілому.

ЛПС здатний «входити» в ліпідний бішар і в прості фосфоліпідні моношари. Цей тип зв'язування залежить від ліпиду А і не вимагає участі специфічного рецептора. Зв'язування ЛПС з мембраною є пасивною подією, оскільки не залежить від температури і не пригнічується йодацетамідом або ціанідом. Процес зв'язування добре інактивується чинниками, що змінюють ступінь агрегації ЛПС – оксалатом натрію, ЕДТА і кролячою сироваткою [3]. Зв'язування ЛПС з мембраною тільки перший етап у послідовності подій, ведучих надалі до мітогенної активації. Порівняно легке екстрагування ЛПС свідчить про відносно неміцний зв'язок його з іншими структурними компонентами клітинної стінки [4].

Донедавна вважалося, що здатність ЛПС до швидкого формування комплексів з біополімерами (білками, полісахаридами) є звичайним явищем тільки *in vitro* [4], проте у ряді останніх досліджень з'явилися відомості про модулюючі ефекти формування таких комплексів, здатних до біологічних впливів *in vivo* [5, 6].

ЛПС – могутній активатор вроджених імунних реакцій, що приводять до продукції про- і антизапальних медіаторів мієлоїдного походження й інших типів клітин. ЛПС-індукована активація клітин залежить від наявності трьох білків, які складають мультибілковий комплекс поверхневого рецептора клітини, названого ЛПС рецепторний комплекс. Основним білком комплексу рецепто-

ра ЛПС є CD14, 55-kDa глікопротеїд, присутній у розчиненій формі (sCD14) у крові або в мембранозв'язаній формі (mCD14) у клітинах мієлоїдного походження. Остання форма пов'язана із зовнішнім шаром мембрани клітини за допомогою глікозилфосфатидінозитулу [5].

Лейкоцити відповідають на низьку концентрацію ЛПС (нг/мл) секрецією цитокінів, таких як TNF- α . Надмірна секреція TNF- викликає ендотоксичний удар, часто фатальне ускладнення інфекції. ЛПС у кровообігу швидко зв'язується з сироватковим білком LBP (ліпополісахарид-зв'язувальний білок), і клітинні реакції фізіологічного рівня ЛПС залежать від LBP. CD14, антиген диференціювання моноцитів, зв'язує комплекси ЛПС і LBP і блокує CD14 з моноклональними антитілами, запобігаючи синтезу TNF- α . цілісною кров'ю, що культивується з ЛПС. Таким чином, ЛПС може стимулювати реакції, взаємодіючи з розчинним ліпополісахарид-зв'язувальним білком, який тоді зв'язує зовнішній клітинний білок CD14 [6].

Безліч біохімічних і генетичних експериментів підтверджують думку, що CD14 переважно зв'язує ЛПС і не бере участі в передачі сигналів безпосередньо. Таким чином, повинен бути принаймні один трансмембранний білок, який діє спільно з CD14. Цей передбачуваний трансмембранний білок тепер ідентифікований як один з родини TLR рецепторів ссавців – TLR4. Генетичне і біохімічне дослідження припускають, що TLR4 відіграє важливу роль в передачі сигналів ЛПС у фізіологічному плані. Позиційним клонуванням і секвенуванням *lpsd* локусу обмежували дефект TLR4 гену. Важливість TLR4 у передачі сигналів ЛПС далі підтверджується тим фактом, що миші з TLR4-дефектом є ЛПС гіпореактивними, але реакція на проби грампозитивних організмів у нормі. MD-2 – інший білок, який є важливим у передачі сигналів ЛПС. Проте його функція в комплексі рецептора ЛПС нині невідома.

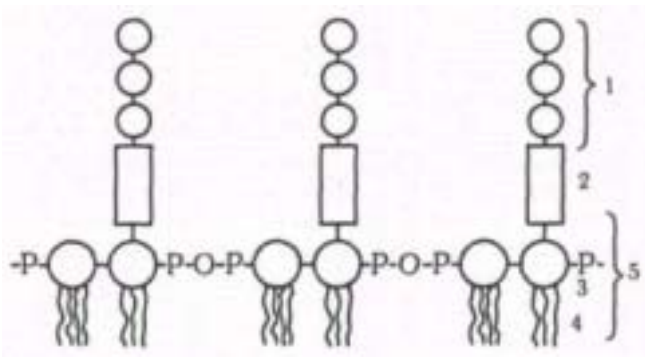
TLR2 – рецептор передачі сигналів для ряду мікробних агентів, які в деяких випадках вимагають CD14 для максимальної активації. Хоча TLR2, як вважалося, функціонував як ЛПС-рецептор, доведено, що він не відіграє головної ролі у фізіологічній відповіді на дію ЛПС. Проте недавні публікації показують, що надмірна експресія TLR2 у клітинах привела до клітинної активації посередником – очищеним ЛПС. Таким чином, TLR2 більш різномірний щодо розпізнавання ліганду і ЛПС повинен бути доданий до списку лігандів TLR2.

Численні роботи описують пряме зв'язування ЛПС з CD14. Питання чи зв'язується ЛПС, чи пе-

ребує в безпосередній близькості з іншими білками рецепторами ЛПС – залишається без відповіді. Дослідження показують, що ЛПС зв'язується з TLR4 тільки коли присутній ЛПС-CD14 комплекс і якщо CD14 і TLR4 експресовані разом з MD-2 [6].

До біологічних ефектів ЛПС на клітинному рівні організації відносять його дію як мітогену й імуногену, як чинника підвищення неспецифічної резистентності до інфекцій і стимулятора інтерферогенезу, як агента, стимулюючого формування колоній тканинними клітинами, і як чинника некрозу в пухлинах. Ендотоксин, застосований разом з протипухлинними препаратами, впливає безпосередньо на процеси метаболізму в культурі ембріональної тканини людини [1].

ЛПС складається з комплексу ліпиду А і пов'язаного з ним полісахариду, що складається з ядра, яке однакове у всіх грамнегативних бактерій, і термінального ланцюжка з цукрів, що повторюються (мал. 1). Останні у різних видів бактерій розрізняються за хімічною природою. Вони зазвичай представлені лінійними трисахаридами або тетра- чи пентасахаридами, що розгалужуються. Термінальні одиниці полісахариду ЛПС, що повторюються, розташовуються на поверхні клітини у вигляді мікрворсинок і визначають її антигенну специфічність. ЛПС синтезується на цитоплазматичній мембрані, а потім транспортується в зовнішню частину клітини. Він прикріплений до зовнішньої мембрани за допомогою гідрофобних зв'язків. ЛПС виконує дві найважливіші функції у грамнегативних бактерій: по-перше, він визначає їх антигенну специфічність, а по-друге, є одним з головних чинників їх патогенності. ЛПС – це ендотоксин.



Мал. 1. Структура ліпополісахариду грамнегативних бактерій: 1 – одиниці, що повторюються; 2 – ядро; 3 – полімер дисахарид-фосфату; 4 – жирні кислоти; 5 – ліпід.

Його токсичність визначається ліпідом А. Крім того, ЛПС в організмі запускає синтез близько двадцяти різних біологічно активних сполук, які опосередковують патогенез ендотоксикозу, і володіє пірогенною дією.

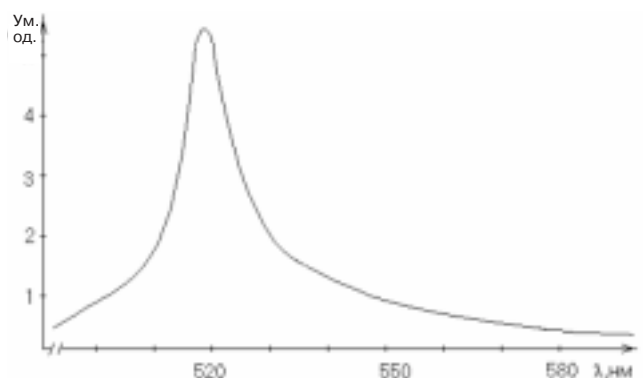
Після проведених досліджень фізичного стану мембран лімфоцитів крові пацієнтів з гострими діарейними інфекціями до суспензії лімфоцитів додавали ЛПС. При цьому роздільно розглядали як контроль препарати крові пацієнтів з гострими кишковими інфекціями та препарати контрольної групи. Як досліджуваний об'єкт виступали препарати з додаванням ЛПС в обох групах.

Паралельно з цим, для вивчення механізмів модифікації плазматичних мембран у результаті їх взаємодії ЛПС використовували як флуоресцентний зонд флуоресцеїнізоціонат (FITC), вбудований в ЛПС.

Для оцінки способів зв'язування ЛПС з мембраною, а також конформаційних змін в самому ЛПС використаний FITC, який як флуоресцентна мітка «пришитий» до ліпополісахариду *E. coli*, серовару O111:B4 (ЛПС+FITC). Використання FITC для цієї мети зумовлене рядом його вигідних властивостей: відносно високою абсорбуючою здатністю, чудовим квантовим виходом флуоресценції і доброю водорозчинністю. FITC має максимум збудження 460 нм, максимум випромінювання 518 нм.

Спектр флуоресценції FITC, що знаходиться у використовуваному буферному розчині (концентрація 5мкг/мл), представлений на малюнку 2.

При використанні хвилі збудження $\lambda_{zb}=460$ нм максимум спектру випромінювання флуоресценції припав на $\lambda_{рег}=520$ нм, що цілком задовільно співвідноситься з табличним значенням.



Мал. 2. Спектр флуоресценції ЛПС+FITC у розчині буфера TRIS, при довжині хвилі збудження $\lambda_{zb}=460$ нм. Контрольна проба.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Були вивчені наступні параметри флуоресценції ЛПС+FITC у препаратах плазматичних мембран лімфоцитів:

1. Параметр А, що відображає максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при $\lambda_{zb}=460$ нм і $\lambda_{рег}=520$ нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC.

2. Параметр В, що відображає другий максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при $\lambda_{zb}=460$ нм і $\lambda_{рег}=550$ нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC.

3. Параметр а, що відображає максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при $\lambda_{zb}=460$ нм і $\lambda_{рег}=520$ нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC, але після одного відмивання на центрифугі (400 g, 10 хв).

4. Параметр b, що відображає максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при $\lambda_{zb}=460$ нм і $\lambda_{рег}=550$ нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC, після одного відмивання на центрифугі (400 g, 10 хв).

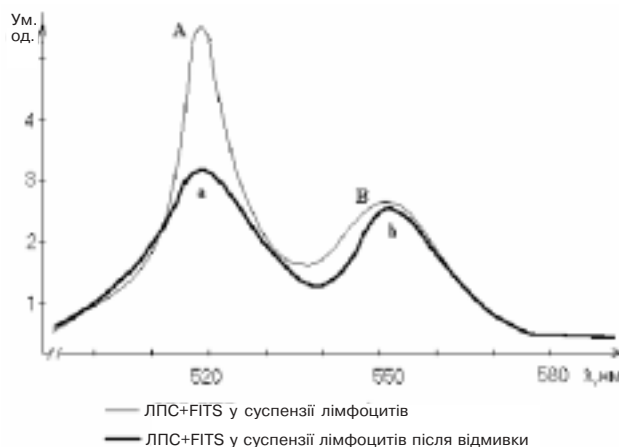
При обробці результатів доцільно ввести додаткові параметри X і Y, які відображають наступне: $X=B/A$; $Y=b/a$, де

X – відносна величина, що характеризує в пропорційному плані співвідношення піків флуоресценції між собою в розчині лімфоцитів, що містить

ЛПС+FITC. Вказує, яку частку піку ($\lambda_{рег}=520$ нм) складає пік ($\lambda_{рег}=550$ нм).

Y – відносна величина, що характеризує в пропорційному плані співвідношення піків флуоресценції між собою в розчині лімфоцитів, що містить ЛПС+FITC, але після одного відмивання. Вказує, яку частку піку ($\lambda_{рег}=520$ нм), складає пік ($\lambda_{рег}=550$ нм).

Результати вимірювань наведено в таблиці 1 і на малюнках 2, 3.



Мал. 3. Спектр флуоресценції ЛПС+FITC у суспензії лімфоцитів при довжині хвилі збудження $\lambda_{збудж}=460$ нм.

Таблиця 1

Показники, що характеризують ступінь специфічного і неспецифічного зв'язування ЛПС з плазматичними мембранами лімфоцитів

Обстежені пацієнти	X	Y	Y/X
1	0,73±0,05*	0,86±0,07*	1,16
2	0,86±0,02	1,48±0,04*	1,71
3	0,79±0,04*	1,70±0,07	2,17
4	0,66±0,05*	1,12±0,03*	1,68
5	0,88±0,03	1,12±0,04*	1,27
Контроль	0,98±0,03	2,20±0,04	2,24

Примітка. * – дані, що мають достовірні відмінності ($P<0,05$).

При порівняльному аналізі спектрів флуоресценції, наведених на малюнках 1 і 2, передусім привертає увагу зміна форми кривої, пов'язана з появою другого максимуму при $\lambda_{рег}=550$ нм. Можна судити, що своїм походженням цей максимум зобов'язаний взаємодії флуоресцентно-міченого ЛПС з лімфоцитами.

Для вичленення із сумарного спектру, який є суперпозицією флуоресценції ЛПС+FITC, що знаходиться у водному розчині і пов'язаного з лімфоцитами, робилося відмивання лімфоцитів від буферного розчину, що містить ЛПС+FITC. Спектр флуоресценції ЛПС+FITC, пов'язаного з лімфоцитами, представлений на малюнку 3. Видно, що

інтенсивність флуоресценції при $\lambda_{\text{рег}}=520$ нм істотно знижена, тоді як інтенсивність флуоресценції при $\lambda_{\text{рег}}=550$ нм майже не знижується. Отже, можна припустити, що величина інтенсивності флуоресценції при $\lambda_{\text{рег}}=520$ нм у суспензії лімфоцитів до відмивання є сумою флуоресценції двох фракцій ЛПС+FITC: 1) ЛПС+FITC, що знаходиться в розчині, і 2) ЛПС+FITC, пов'язаний з клітинами. У той же час, флуоресценція при $\lambda_{\text{рег}}=550$ нм характерна лише для ЛПС+FITC, пов'язаного з клітинами.

Для пояснення викладених результатів зазначимо, що процес зв'язування ЛПС+FITC з лімфоцитами характеризується достатньо високою міцністю, що підтверджується збереженням асоціації флуоресценції ЛПС+FITC з лімфоцитами після відмивання. Сам же механізм зв'язування ЛПС+FITC з плазматичною мембраною лімфоцитів уявляється складним, як мінімум, двокомпонентним. З цієї точки зору, при $\lambda_{\text{рег}}=520$ нм після відмивання спостерігається флуоресценція ЛПС+FITC, що взаємодіє з плазматичною мембраною з невисокою спорідненістю. Таке зв'язування може бути віднесене до розряду неспецифічного. Походження його може бути пояснене двома механізмами: по-перше, сорбцією ЛПС+FITC на глікокаліксі лімфоцитів і, по-друге, вбудовуванням ЛПС+FITC у зовнішній ліпідний моношар плазматичної мембрани лімфоцитів за рахунок наявності в молекулі ЛПС жирнокислотних залишків. Вказані жирнокислотні залишки містять парну кількість атомів вуглецю і достатню довжину – до міристинової кислоти включно. Ця обставина, а також полярність ділянки молекули ЛПС, до якої безпосередньо приєднані жирні кислоти, робить термодинамічно і структурно допустимим включення ліпідного компоненту в зовнішній моношар ліпідного бішару плазматичної мембрани. Мабуть, саме цей спосіб взаємодії ЛПС з лімфоцитами обговорювався [6] при виявленні взаємодії ліпідного компоненту токсину з деякими фосфоліпідами плазматичної мембрани.

Пік флуоресценції, відмічений при $\lambda_{\text{рег}}=550$ нм, відзначався тільки при зв'язуванні ЛПС лімфоцитами. Майже повне збереження величини піку при $\lambda_{\text{рег}}=550$ нм після відмивання клітин буфером указує на високу специфічність цього компоненту зв'язування. Висновок про присутність зв'язування, що характеризується високою спорідненістю, добре узгоджується з даними літератури. ЛПС ініціює свої біологічні дії через складний рецепторний комплекс, який включає LBP, CD14, TLR4 і MD-2. ЛПС у крові швидко зв'язується з LBP. CD14,

антиген диференціювання моноцитів, зв'язує комплекси ЛПС і LBP і блокує зв'язування CD14 з моноклональними антитілами [5, 7], проте сам не бере участі в передачі сигналів безпосередньо, а діє спільно з трансмембранним білком TLR4, який, у свою чергу, співекспресований з MD-2 [5].

Судити про відносний внесок неспецифічного і специфічного зв'язування ЛПС на плазматичній мембрані в мітогенну активацію поки важко. Те, що в розвитку мітогенного ефекту бере участь зв'язування ЛПС з mCD14 і TLR4, не викликає сумнівів. У той же час є повідомлення про значущість ліпідної частини молекули ЛПС для реалізації мітогенного ефекту [1, 4, 8].

Література

1. Бартенева Н.С. Взаимосвязь химической структуры и биологической активности эндотоксина грам-отрицательных бактерий // Молек. биол. и клеточн. регуляц. – М., 1985. – С. 62.
2. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. – М., 1986. – 115 с.
3. Здоровенко Г.М. Воцелко С.К., Скрипник С.И. Физико-химические свойства и гетерогенность ЛПС // Биоорг. химия. – 1986. – Т. 12, № 11. – С. 1540-1541.
4. Ткаченко В.В. Липополисахариды холерного вибриона и некоторых энтеробактерий // Журн. микробиол. – 1982. № 4. – С. 20-29.
5. Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex // J. Biol. Chem. – 2001. V. 276, N 24. – P. 21129-21135.
6. Tobias P.S., Soldau K., Gegner J.A. et al. Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14 // Ibid. – 1995. – V. 270, N 18. – P. 10482-10488.
7. Opal S.M., Palardy J.E., Marra M.N. et al. Relative concentrations of endotoxin-binding proteins in body fluids during infection // Lancet. – 1994. – V. 344, N 8920. – P. 429-431.
8. Raetz C.R., Ulevitch R.J., Wright S.D. et al. Gram-negative endotoxin: an extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction // FASEB Journal. – 1999. – V. 5. – P. 2652-2660.

INFLUENCE OF LIPOPOLYSACCHARIDE E. COLI (SEROVAR O111:B4), MARKED WITH FLUORESCENISOCYONATE, ON PHYSICAL CONDITION OF LYMPHOCYTE MEMBRANES OF HUMAN PERIPHERIC BLOOD

S.A. Protasov, I.O. Karpov, V.V. Selyavko, D.Ye. Pavlov
SUMMARY. *The way of binding of lipopolysaccharides of gram-negative bacteria with plasmatic membrane of lymphocytes has been discussed. The marked inclusion of lipid component into external monolayer*

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

of lipid bilayer of plasmatic membrane, to be characterized by rather high solidity, is complicated and can be considered both as non-specific and specific binding. It is, obviously, important for mitogenic activation.

Key words: *lipopolysaccharides, gram-negative bacteria, lymphocyte membrane, mitogenic activation.*

© Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К., 2007
УДК 616:612.017

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

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ЦИТОКІНІВ

Одеський державний медичний університет

Висвітлено загальну характеристику системи цитокінів. Описано сучасні діагностичні методики їх визначення у біологічних рідинах, що має важливе прогностичне значення для об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, активність різних типів імунокомпетентних клітин, тяжкість запального процесу та його перехід у хронічну форму.

Ключові слова: *система цитокінів, імунітет, діагностика.*

Протягом останніх 15 років активно вивчаються молекули, які утворюються клітинами для міжклітинного взаємозв'язку та взаєморегуляції їх діяльності. Такі молекули назвали цитокінами (cytos – клітина). Сьогодні під цитокінами розуміють велику кількість різноманітних біологічно активних молекул білкової природи, що секретуються клітинами імунної системи при запаленні, імунній відповіді, гемопоезі тощо [1-6]. Нині до системи цитокінів зараховують близько 200 поліпептидних речовин [7, 8]. Всі вони мають ряд загальних властивостей, серед яких слід відмітити такі:

- плейотропність і взаємозамінність біологічної дії;
- відсутність антигенної специфічності;
- проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами;
- формування цитокінової мережі [3, 9-12].

Цитокіни практично не утворюються клітинами імунної системи, які перебувають у стані спокою, та не мають на них впливу. Лише за особливих

умов активації імунної системи вони можуть тимчасово накопичуватися в крові. Але більшість цитокінів за короткий відрізок часу виводиться з циркуляції [10-13].

Для системи цитокінів характерною є надмірність: кожний тип клітин імунної системи здатний продукувати декілька цитокінів, кожний їх різновид може секретуватися різними клітинами [13]. Зовнішньо однакові біологічні ефекти можуть викликати різні цитокіни, а кожний цитокін індукує різні біологічні ефекти в одній клітині та в різних [3, 10, 14].

Цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, що здатна проявляти біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті. Цитокіни є системою-організатором організму, яка формує та регулює весь комплекс патофізіологічних зсувів при проникненні патогену [1-3, 9, 15]. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, які беруть участь у розвитку запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію, епітелію, Т- та В-лімфоцити [1, 2, 16].

Дефекти продукції або рецепції окремих цитокінів складають значну частину серед вроджених і набутих імунодефіцитів. Надлишкова продукція ендогенних цитокінів сама стає фактором прогресування патологічного процесу [3, 4, 17].

Цитокіни складають власну мережу взаємодій, в якій кожний цитокін функціонально пов'язаний з іншими елементами [2, 10, 14, 18]. Цитокінова мережа – це система, що діє як гармонічний ком-

плекс, здатна до саморегуляції, в якій постійно відбувається кооперація. Вплив на будь-яку ланку цитокінової мережі неминуче відбивається на функції інших її компонентів. Від збалансованості цитокінової регуляції залежить стан імунної системи організму. Синергізм або антагонізм у процесі взаємодії цитокінів, залежно від ситуації, може призводити до домінування клітинного або гуморального типу імунної відповіді. При посиленні клітинного імунітету гуморальна ланка буде прямувати до нормалізації, завдяки чому досягається функціональний баланс між ланками імунної системи [19-21].

Для кожного цитокіну існує спеціальний рецептор. Після зв'язування цитокінів з відповідними рецепторами відбувається передача інформації з поверхні клітини до ядра, запускається каскадна реакція, яка приводить до індукції, посилення або пригнічення активності ряду генів, що контролюються цими цитокінами [5, 14, 22-24].

Цитокіни впливають практично на всі органи та системи, які беруть участь в регуляції гомеостазу. Встановлено, що імунна та нейро-гормонально-ендокринна системи працюють як єдиний структурно-функціональний блок [8, 13, 19, 25]. Це підтверджується тим, що в клітинах лімфоїдної та нервової тканин синтезуються однакові гуморальні фактори. Доведена можливість проникнення різних цитокінів через гематоенцефалічний бар'єр в тканину головного мозку [5, 14, 24].

Дія цитокінів на ЦНС призводить до зміни всього комплексу поведінкових реакцій. Під впливом ЦНС змінюється синтез більшості гормонів, гострофазових білків у печінці, експресія генів ростових факторів і факторів диференціювання, іонний склад плазми. Такі зміни забезпечують безпосередню активацію захисних реакцій або є необхідними для переключення енергетичних потоків. Все це відбувається з метою боротьби організму з патогеном [8, 14, 23].

Цитокінові взаємодії важливі в підтримуванні таких фізіологічних функцій як живлення, температурний режим, сон. Цитокіни здатні безпосередньо стимулювати температурний центр головного мозку, брати участь у процесах синаптичного проведення сигналу, в розвитку анорексії, порушенні сну, в патогенезі гострих і хронічних захворювань. Ще на ранішніх етапах вивчення одного з елементів цитокінової системи інтерферону (IFN) було знайдено кореляційний зв'язок між частотою виникнення гострих респіраторних захворювань і зниженням продукції IFN у зимово-

весняний період, особливо у малюків та людей похилого віку. Встановлено високу сприйнятливості цих груп населення до вірусних інфекцій [1, 13, 26].

Цитокіни, впливаючи на репродуктивні тканини, сприяють розвитку нормальної вагітності, відіграють важливу роль у збереженні вагітності. У стромі ендометрію відмічено синтез інтерлейкінів (IL), колонієстимулювального фактору (CSF), трансформуючого фактору росту (TGF- β), які здатні оптимізувати розвиток трофоектодерми та плаценти. Цитокіни беруть участь в ембріогенезі, процеси закладки та розвитку ряду органів, у тому числі й імунної системи [7, 14, 24, 27].

Також важливим є те, що цитокіни регулюють процеси регенерації ушкоджених тканин [1, 10, 14].

Доведена роль цитокінів у розвитку пухлинних процесів та atopічних захворювань. Поряд з цим встановлено, що цитокіни можуть бути важливими протипухлинними факторами [3, 4, 14, 17].

Існує декілька класифікацій цитокінів. За функціональним призначенням, з певною частиною відносності, виділяють такі групи цитокінів [8, 10, 28]:

1. Гемопоетичні цитокіни – регулюють проліферацію та диференціацію всіх клітин кровотворної системи. До них належать еритропоетин, тромбопоетин, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, CSF, IL-1 (під назвою гемопоетин-1), фактор некрозу пухлин (TNF), TGF- β , запальний білок макрофагів (MIP- α).

2. Цитокіни доімунного запалення:

- а) первинні прозапальні цитокіни – активують функції тканин навколо себе (IL-1, IL-6, TNF);

- б) вторинні запальні цитокіни – хемокини – цитокіни спеціального призначення, які спрямовують до вогнища запалення лімфоцити та лейкоцити з циркулюючої крові. До цієї підгрупи входить понад 50 представників (лімфоактин, IL-8, онкогени, пов'язані з ростом (GRO- α , GRO- β , GRO- γ), білок, індукований IFN (IP-10), запальні білки макрофагів (MIP-1 α , MIP-1 β) та ін.

3. Цитокіни – організатори лімфоцитарної імунної відповіді – регулюють проліферацію та диференціювання T- і B-лімфоцитів та натуральних цитотоксичних клітин (натуральні кілери, NK-клітини) у периферичних лімфоїдних органах і тканинах. До цієї групи належать IL-2, IL-4, IL-12, IL-15 та IFN- γ .

4. Цитокіни – медіатори імунного запалення IFN- γ , IL-5, LT (активатор нейтрофілів), LT α (забезпечує утворення запальних гранульом *in vivo*) – їх

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

дія спрямована на активацію лейкоцитів загальнозапального призначення.

5. Протизапальні (імуносупресорні) цитокіни IL-10, TGF- β та цитокіни, які пригнічують макрофа-

ги і за деяких умов здатні проявляти себе як запальні цитокіни – IL-4, IL-13.

Згідно зі структурною класифікацією (табл. 1) виділяють 5 груп цитокінів [8, 10].

Таблиця 1

Структурна класифікація цитокінів

Група	Структура	Цитокіни
1	4 α -спіральні ділянки, короткий ланцюг	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IFN- γ , фактор стимуляції утворення колоній макрофагів (M-CSF), фактор, який стимулює утворення колоній гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF).
2	4 α -спіральні ділянки, довгий ланцюг	IL-6, IL-10, IL-11, онкостатин М, циліарний нейротрофічний фактор, фактор гальмування лейкемії (LIF)
3	довга β -складчаста структура	TNF та споріднені молекули, IL-1, IL-1R-антагоніст, TGF- β
4	короткий ланцюг з α - та β -ділянками	хемокіни
5	мозаїчна структура	IL-12

Така класифікація враховує не лише амінокислотну послідовність, але, насамперед, третинну структуру білка, яка відображує еволюційне походження молекул [3, 8, 24].

В об'єднаній функціональній класифікації (табл. 2) розподіл цитокінів за групами здійснено з урахуванням їх біологічної активності, особливостей будови молекул та їх рецепторів [8].

Загальноприйнятим вважається розподіл цитокінів на родини [1, 3, 8, 13]: інтерлейкіни; колонієстимулюючі фактори; інтерферони; фактор некрозу пухлин; трансформуючий фактор росту.

Процеси запалення контролюють прозапальні (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN) та протизапальні (IL-4, IL-10, TGF) цитокіни [3, 11, 12, 29-31]. Прозапальні цитокіни володіють як локальними, так і системними ефектами. Початковий локальний ефект характеризується ініціацією запалення за рахунок розширення судин, посилення місцевого кровотоку (жар, почервоніння), підвищення проникності судин. Це призводить до накопичення ексудату (біль, набряк). Далі відбувається стимуляція експресії адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах. Адгезивні молекули зв'язують циркулюючі в крові лейкоцити та сприяють їх міграції з капілярів у тканини. Подальша міграція таких лейкоцитів до вогнища інфекції або запалення контролюється цитокінами – хемокінами [3, 11, 12].

Разом з місцевими, локальними ефектами прозапальні цитокіни викликають також різні системні реакції. IL-1 та IL-6 є ендогенними пірогенами, що відповідають за розвиток гарячки. Під

час тканинної деструкції IL-1 та TNF індукують синтез CSF, який здатний підвищувати функціональну активність, фагоцитоз, мікробіцидність макрофагів та нейтрофілів у вогнищі запалення. CSF також стимулює мієлопоез у кістковому мозку. IL-1, TNF та різні CSF визначають перебіг запалення у вогнищі тканинної деструкції [4, 16, 27, 32].

У регуляції специфічної імунної відповіді беруть участь IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IFN та TGF [9, 18, 29].

Цитокіни, які вивільняються на ранішніх стадіях інфекційного ураження, допомагають визначити тип подальшої імунної відповіді. Залежно від переважання типу Th-лімфоцитів відбувається продукція певних цитокінів, формуються вторинні ефекти Т-клітинної активації. Th-лімфоцити окреслюють і специфічність, і ефекторний механізм клітинної відповіді [3, 10, 14, 33, 34].

Слід враховувати, що активація невідповідних ефекторних механізмів може призвести до посилення сприйнятливості до антигену, а не до захисту від нього. Індукція цитокінів патогеном, локальна концентрація метаболітів тощо в лімфоїдній тканині визначає розвиток Th-лімфоцитів за шляхом Th1- або Th2-лімфоцитів. Такий вибір зумовлює ефекторні функції цитокінів. При інфекційних захворюваннях диференціювання Th-лімфоцитів у бік Th2-лімфоцитів призводить до пригнічення захисних функцій макрофагів [1, 12, 35, 36].

За сучасними даними, IL-4 у комплексі з IFN- γ , IL-2 та IL-10 є ключовим фактором, який визначає тип імунної відповіді [1, 29, 35, 36]. Якщо в момент

Функціональна класифікація цитокінів

Родина цитокінів	Цитокіни	Основні біологічні функції
IFN I-го типу	IFN- α , - β , - δ , - κ , - ω , - τ , IL-28, IL-29	протівірусна активність, антипроліферативна імуномодулювальна дія
Фактори росту гемопоетичних клітин	фактор росту стовбурових клітин Flt-3 ligand, IL-3, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-7, IL-11, еритропоетин, тромбопоетин	стимуляція проліферації та диференціювання попередників різних типів лейкоцитів
Родина IL-1	IL-1 α , IL-1 β , рецепторний антагоніст IL-1, IL-18, фактор росту трофобластів	прозапальна дія, активація специфічного імунітету
Родина TNF	TNF, лейкотрієни та ін.	прозапальна дія, регуляція апоптозу та міжклітинної взаємодії імунокомпетентних клітин
Родина IL-6	IL-6, IL-11, IL-31, онкостатин-М, кардіотропін-1, фактор гальмування лейкемії, нейротрофічний фактор війок	імунорегуляторна дія
Хемокіни	CC, CXC (IL-8), CX3C, C	регуляція хемотаксису різних типів лейкоцитів
Родина IL-10	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26	імуносупресивна дія
Родина IL-12	IL-12, IL-23, IL-27	регуляція диференціювання Т-лімфоцитів
Цитокіни Th-клонів	Th1-лімфоцити (IL-2, IL-15, IL-21, TNF, IFN- γ)	активація клітинного імунітету
	Th2-лімфоцити (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25)	активація гуморального імунітету
Родина IL-17	IL-17 A, B, C, D, E, F	активація синтезу прозапальних цитокінів
Родина трансформуючих ростових факторів	TGF- β , субстанція, яка гальмує розвиток проток Мюллера	регуляція запалення та регенерації тканин

контакту з антигеном в оточенні Т-лімфоцитів переважають IL-2 та IFN- γ , то процес диференціації Th-лімфоцитів буде повернутий до Th1-лімфоцитів. У цьому випадку мова йде про клітинну імунну відповідь. Такий тип імунної відповіді відіграє вирішальну роль у захисті організму від внутрішньоклітинних мікроорганізмів, у тому числі й вірусів. Переважання IL-4 та IL-10 сприятиме розвитку імунної відповіді за шляхом Th2-лімфоцитів. Th2-лімфоцити секретують також IL-5, IL-6, IL-9 та IL-13, які стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету [26, 33, 37, 38].

Кожна з реакцій, що перебігає за Th1- або Th2-типом, здатна перевищувати іншу. Відомо, що IFN- γ з Th1-лімфоцитів уповільнює проліферацію Th2-лімфоцитів, а IL-10 з Th2-клітин знижує секрецію цитокінів з Th1-клітин і, можливо, цитотоксичних Т-клітин та NK-клітин [27, 33, 37].

Різноспрямованість дії медіаторів, які продукуються Th1- та Th2-лімфоцитами, зумовлює взаємосупресорний вплив цих субпопуляцій. Таким чином забезпечується динамічна рівновага функцій Th1- та Th2-лімфоцитів. Порушення цього стану або одночасне включання функцій обох субпопуляцій Th2-лімфоцитів призводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імунопатологічного стану [5, 23, 38].

Для кількісного визначення рівня цитокінів використовують біологічний та імунохімічний методи. Біологічні методи є найбільш чутливими, визначають лише активні форми цитокінів й адекватніше відображають роботу цитокінової мережі *in vivo*. Клітинами-мішенями для них є клітинні лінії або первинні культури клітин гемопоетичної / імунної системи. Рівень цитокінів у зразках оцінюється за їх здатністю стимулювати чи пригнічувати проліферацію або диференціювання клітин [38-40].

Однак біологічні методи мають і ряд суттєвих недоліків: вони є достатньо трудомісткими; потребують більше часу до отримання кінцевого результату; необхідні особливі стерильні умови для їх постанови; менш специфічні, ніж імунологічні методи [7, 40].

Враховуючи це, перевага надається імунохімічним методам. Сьогодні для оцінки рівня цитокінів у біологічних рідинах використовують різні твердофазні імуоферментні методи. В таких системах застосовують набори з двох або трьох антитіл. Першими антитілами є моноклональні антитіла, які здатні захоплювати антиген (цитокін) з розчину. Другими та третіми антитілами є поліклональні антитіла. У результаті утворюється «сандвіч» з двох або трьох антитіл і молекули антигену між ними. Кількісну оцінку проводять при порівнянні резуль-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

татів з кривою залежності оптичної густини розчину від концентрації стандартного антигену [40].

Імуноферментні методи є високо специфічними, швидкими (менше 5 год), відносно простими у виконанні. Поріг чутливості для таких тест-систем становить 0,5 пкг/мл [40].

Рівень цитокінів у плазмі крові відображує теперішній стан імунної системи організму. Індукована продукція цитокінів дозволяє оцінити потенціальні можливості активації клітин, що є важливим для оцінки стану імунної реактивності. Знижена індукована продукція цитокінів *in vitro* може бути одною з ознак імунодефіциту [21, 27].

Таким чином, цитокіни є важливими показниками імунної системи. Вивчення рівня цитокінів у біологічних рідинах має важливе прогностичне значення для об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, активність різних типів імунокомпетентних клітин, тяжкість запального процесу та його перехід у хронічну форму. Ось чому динамічне вивчення концентрації цитокінів може широко застосовуватися в практиці сучасної медицини.

Література

1. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение). – Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.
2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
3. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина. – Здоровье, 2003. – 240 с.
4. Thomson A.M. ed. Cytokines handbook. – London ect: Acad. Press, 1992: XI. – 425 p.
5. Callard R.E., Garing A.J.H. The Cytokine Factsbook. – London: Harcourt Brace & Co, 1995.
6. Schlag G., Redl H. eds. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure. – Berlin: Springer-Verlag, 1993 XIX. – 1165 p.
7. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – Academic Press, London, 2000. – 2015 p.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-21.
9. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 247-251.
10. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
11. Кетлинский А.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-44.
12. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Там же. – 1995. – № 3. – С. 44-48.
13. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Денисов Л.А., Рубальский О.В. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных // Воен.-мед. журн. – 1999. – № 3. – С. 41-50.
14. Якобисяк М. Иммунология: Пер. з польської / За ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.
15. Koziel M.J. Cytokines in viral hepatitis // Semin. Liver. Dis. – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.
16. Cavallo M.G., Rozzilli P., Thorpe R. Cytokines and autoimmunity // Clin. Exp. Immunol. – 1994. – V. 96, N 1. – P. 1-7.
17. Freud M., Link H., Schmidt R.E., Welte K., eds. Cytokines in hemopoiesis, oncology and immunology. – Berlin: Springer-Verlag, 1994: XXVI. – 711 p.
18. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 46-49.
19. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Терапевт. архив. 2001. – № 2. – С. 17-20.
20. Чекнев С.Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 27-32.
21. Dinarello C. Inflammatory cytokine antagonist. Philadelphia, 1994. – P. 1-20.
22. Karnitz L.M., Abraham R.T. Cytokine receptor signaling mechanisms // Curr. Opin. Immunol. – 1995. – V. 7. – P. 320.
23. Kuby J. Immunology. Third Edition. – 1997. – 664 p.
24. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford University Press, 1994. – 284 p.
25. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Новости науки и техники, серия Медицина. – 2000. – № 8. – С. 73-80.
26. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. – 2000. – № 1. – С. 4-9.
27. Симбирцев А.С. Цитокины: новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-17.
28. 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.
29. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии // Вопр. вирусол. – 2002. – Т.47, № 1. – С. 44-47.
30. Фрейдлин И.С. Иммунологическая система и ее дефекты. – СПб., 1998. – 223с.
31. Noronha I.L., Niemir Z., Stein H. et al. Cytokines and growth factors in renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – V. 10, N 6. – P. 775-786.
32. Ossi E., Boin F., Conte E. et al. Antineutrophilcytoplasm autoantibodies and cytokines in inflammatory synovial fluids // Abstracts of the 10th International Congress of Immunology (New Delhi, India, 1-6 Nov, 1998). – The Immunologist. – 1998. Suppl. 1. – P. 76.
33. Croft M., Grey H.M., Rogers P.R. Peptide affinity as a major determinant for differentiation into Th1/Th2 phenotypes // Ibid. – The Immunologist. – 1998. – Suppl. 1. – P. 52.
34. Bendtzen K., Hansen M.B., Ross Ch., Svenson M. High avidity autoantibodies to cytokines // Immunol. Today. – 1998. – V. 19, N 5. – P. 195-242.
35. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.

36. Ring G.H., Lakkis F.G. T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Th1/Th2 hypothesis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – V. 13, N 5. – P. 1101-1103.

37. Murray J.S. How the MHC select Th1/Th2 immunity // *Immunol. Today.* – 1998. – V. 19, N 4. – P. 157-163.

38. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // *Аллергология и иммунология.* – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 5-14.

39. Stanciu L.A., Lau L.C.K., Cho S-H. et al. Th1- and Th2-type cytokines are released by human CD8+ T cells in culture with IL-4 // *The Immunologist.* – 1998. – Suppl. 1. – P. 53.

40. 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.

MODERN NOTIONS ABOUT SYSTEM OF CYTOKINES

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

SUMMARY. *The general characteristics of system of cytokines is presented. Modern diagnostical methods of their determination in biological liquids are described. It is of great prognostical importance for objective notion about condition of immune system of a patient, activity of various types of immunocompetent cells, severity of inflammatory process and its transferring into chronic form.*

Key words: *system of cytokines, immunity, diagnostics.*

© Шевченко Л.Ю., 2007
УДК 615.281.8

Л.Ю. Шевченко

ІНТЕРФЕРОН-СИСТЕМА. МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Висвітлено історичний розвиток уявлень про інтерферон (ІФН)-систему, її клінічне значення, загальну характеристику інтерферонів і механізм інтерферогенезу. Виділено противірусні, антимікробні, антипроліферативні (антитуморогенні), імуномодуляторні та радіопротективні ефекти ІФН-системи.

Призначення високоактивних ІФН-препаратів, які виступають як потужні імунодулятори, вимагає зваженого підходу, і в цьому аспекті фундаментальні знання про ІФН-систему є нагальною необхідністю для значного кола клініцистів.

Ключові слова: *інтерферон-система, імунітет, інтерферогенез.*

Погляд в історію. Медицина знає немало випадків, коли фундаментальному вивченню того чи іншого явища передувало втілення в практику. Мабуть найяскравішим прикладом може бути розробка Луї Пастером (1885) антирабічної вакцини та її успішне впровадження в той час, коли про віруси як абсолютно відмінний від інших мікробів клас паразитів нічого не було відомо.

Інтерференція вірусів була відкрита вже на початку становлення вірусології у 20-30-х роках ХХ сторіччя, коли почалась інтенсивна розробка способів виділення, культивування та ідентифікації вірусів і створення експериментальних моделей вірусних інфекцій. Перші повідомлення про інтерференцію вірусів у людини і тварин належать Hoskins (1935), Magrassi (1935), у рослин – Thung (1931), Salaman (1933), а у бактерій – Luria (1942).

На той час у найбільш загальному вигляді суть інтерференції уявлялась як неможливість репродукції вірусу в системі, в якій попередньо відбувалась репродукція іншого вірусу.

Нам не вдалось точно встановити, кому саме належить авторство терміну «інтерференція» – здається, вперше його застосували Findlay, MacCallum (1937). Існує два дещо відмінних варіанти перекладу поняття – від латинського префікса *inter* – поміж та *ferens* – той, що несе, або *ferio* – б'ю, вражаю. Крім того, вважається, що він був запозичений з фізики – за аналогією з інтер-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ференцією хвиль. Зрештою, з англійської *interference* – це перешкода, втручання.

Накопичені результати вивчення інтерференції за попередній десяток років дозволили Issaacs, Lindenmann (1957) встановити, що клітини, інфіковані вірусом грипу, починають виробляти та виділяти у міжклітинний простір особливий білок, який заважає репродукції вірусів. Швидко було встановлено, що цей білок має сувору видоспецифічність – діє тільки в межах одного виду або в культурах клітин одного видового походження і, в той же час, має широкий спектр противірусної дії. Невдовзі були встановлені характеристики інтерферуючих білків, які отримали назву інтерферони (ІФН), відпрацьовані методи їх одержання, очистки й концентрації. Виявилось, що інтерферони відзначаються високою біологічною активністю. Відразу почала втілюватись ідея їх застосування для профілактики та лікування. Це дозволило вже у 60-70-х роках застосувати лейкоцитарний інтерферон людини як противірусний препарат. Наприкінці сторіччя було налагоджено виробництво інтерферонів на основі методів «генної інженерії», де продуцентом інтерферонів виступали не лейкоцитарні культури, а бактерії або дріжджі. З'явилась можливість застосовувати високоактивні препарати, доступні для широкого загалу хворих.

В історичному аспекті ми наштовхуємось на паралелі з етапами розвитку імунології, яка з чисто прикладного застосування у бактеріології та інфектології переросла у загальномедичну галузь пізнання. Закономірно, що першими на феномен інтерференції вийшли вірусологи і, відповідно, перші впровадження в практику належать вірусологам та інфекціоністам – адже репродукція вірусів є найяскравішою і майже ідеальною природною моделлю цього явища. В сучасних умовах вивчення інтерференції вийшло далеко за межі вірусології, стало предметом вивчення біологів і медиків багатьох спеціальностей.

Проте питання про механізм дії інтерферонів і, тим більше, ініціації інтерферогенезу залишалося відкритим. У загальних рисах було зрозуміло, що ІФН якимось чином пригнічують трансляцію вірусних білків і ймовірно блокують репродукцію вірусів на рівні транскрипції. Слід підкреслити, що досі залишається досить значним розрив між розумінням біологічної суті інтерферогенезу і застосуванням ІФН-терапії – це аж ніяк не сприяє раціональному використанню цих високоактивних препаратів і тому мета нашого викладу – висвіт-

лити сучасні уявлення про інтеферогенез і механізм дії ІФН.

Загальні положення. Природа гомеостазу полягає у збереженні біологічної константності протягом життя і розмноження будь якого організму. Першою системою гомеостазу в процесі еволюції став генетичний код, який і започаткував біологічну еру на Землі. Проте, коли у прокаріотів геном досяг розміру 10,6 кД, його величина стала на заваді правильності зчитування матричного синтезу ДНК – якщо вважати, що помилки відбуваються 1 раз на 10,4 кД нуклеотидного ланцюга ДНК. В еукаріотів геном виріс до 10,9 кД і створилась розділена, але взаємозалежна система – ядро (хромосоми) – рибосоми. Логічно, що складна система контролю за синтезом матричних ДНК не розвинулась для клітинних РНК, розмір яких не перевищує 10,4 кД, тобто критичної довжини, коли помилки зчитування незворотні. Матричний синтез дозволив вирішити проблему спадковості і в той же час не припинив дорогу мутаціям як головному фактору еволюції. Попри інші мутагенні (еволюційні) фактори – наприклад симбіоз, хімічні та радіаційні впливи – чільне місце, як це показали дослідження останніх десятиріч, безперечно належить вірусам як найбільш універсальному засобу переносу та ампліфікації генів в інший геном. Адже у бактерій геном майже на 30 % складається із мозаїки генів вірусного походження, а у хребетних вважається, що майже половина геному – це гени вірусного походження і модифіковані гетерогенні гени. У хребетних і вищих хребетних (ссавців) процес еволюції за своїми результатами виявився найуспішнішим, що, в свою чергу, вимагало створення досконалих систем гомеостазу, чого не спостерігається у безхребетних.

Найяскравішим і доволі добре вивченим феноменом є імунна система (ІС). Оскільки мутації генів реалізуються зміною кодованих ними білків, то й функцією імунної системи є підтримання білкового гомеостазу. Не дивно, що вивчення патогенезу інфекційних хвороб і опірності до них після перенесеної інфекції стали відправним пунктом і наріжним каменем у вивченні системи імунітету – адже патогенні мікроби обов'язково через свої білки-антигени викликають імунні реакції. Пізніше прийшло розуміння патогенезу аутоімунних захворювань, алергічних станів і онкогенезу як процесів, тісно пов'язаних з імунною недостатністю.

Проте до компетенції імунної системи не може входити підтримання постійності геному і контро-

лю за передачею генетичної інформації за класичною схемою один ген – один білок, адже її дія обмежується кінцевим результатом – елімінацією клітин зі зміненою мембраною чи нейтралізацією мікробів і вільних білків (ендо- й екзотоксинів, дериватів зруйнованих тканин тощо).

Отже, в процесі еволюції необхідним було створення ефективної системи ліквідації порушень у передачі генетичної інформації на рівні транскрипції і трансляції. Такі ефекти, поза сумнівом, належать ІФН.

Для подальшого викладу слід зупинитись на деяких дефініціях. Інтерферони (ІФН), за сучасними уявленнями, розглядаються як сигнальні білки, що блокують транскрипцію-трансляцію внаслідок ініціації їх синтезу в клітинах, де відбувся збій у передачі генетичної інформації. Ця система багатокomпонентна і її контроль охоплює увесь процес.

Багатопланові та інтенсивні дослідження інтерференції останніх десятиріч дозволили перейти від уявлення про ІФН як інгібіторів репродукції вірусів до формулювання теоретичних положень про «систему інтерферону» (Ф.И. Ершов, 1996). На нашу думку, така назва-термін є не дуже вдалою стилістично, хоч і правильна за суттю. По-перше, вживання «інтерферон» в однині применшує значення і складність явища, по-друге, ключовим є не «система», а «інтерферон», а в такому порядку втрачається інформаційне навантаження. Нами пропонується застосування назви «інтерферон-система» (ІФН-система), яка, через уникнення прикметникової форми (за аналогією – імунна система), дозволяє надати цьому словосполученню універсального звучання – *interferon system* (англ.).

Тривають дискусії відносно специфічності інтерферон-системи. Виходячи з аналогій із імунною системою – один антиген – відповідний імунноглобулін або Т-лімфоцит (незалежно від їх походження – гомогенні чи гетерогенні) нейтралізують антигени, ІФН-система не є специфічною, адже вона не розрізняє, що саме спричинило збій транскрипції-трансляції. Якщо ж поглянути з іншого боку, то специфічність ІФН-системи полягає у чіткому розрізненні притаманній цій клітині транскрипції-трансляції і ліквідації порушень цього процесу незалежно від причини, яка його викликала. Таким чином, можна стверджувати, що специфічність ІФН-системи, будучи принципово відмінною від специфічності імунної системи, все ж є найважливішою її особливістю. З цього впливає й інший аргумент щодо специфічності – за біологічними ефектами можлива тільки видо-

ва ІФН-резистентність – адже ІФН-система за своїм механізмом дії здатна контролювати синтез тільки власних нуклеїнових кислот і, як наслідок, синтез власних білків.

Якщо розглядати специфічний захист як одне ціле, то напрошується висновок про невіддільність ІС та ІФН-системи – їх поділ виглядає дещо штучним. Зрозуміло, що мета експериментальних досліджень якомога чистіше відстежити певні деталі, тоді як резистентність – це обов'язково спільний ефект. Існує багато експериментальних і клінічних підтверджень цього погляду. Наприклад, деякі ІФН чітко працюють як лімфокіни, крім того, саме імуніцити є потужними продуцентами ІФН – тобто їх активація може виступати і як додатковий фактор інтерферогенезу. Отже, цілком обґрунтованим здається об'єднання цих систем в єдину систему специфічної реактивності-резистентності (ІРР), які, попри різниці в механізмі дії, мають схожий кінцевий ефект.

Клінічні аспекти. Вже на початках вивчення явища інтерференції було встановлено, що віруси значно відрізняються за ступенем інтерферогенності і репродукція внесеного в систему наступного вірусу також може супроводжуватись значними коливаннями – від повної неможливості репродукції до утворення повноцінних віріонів. Навіть деякі штами вірусу в межах одного виду відрізняються за цими двома параметрами і комбінація – інтерферуючий вірус і блокований вірус зовсім не передбачувана. Очевидно, що інтерферогенні властивості вірусів не є абсолютними – це лежить в основі їх біологічної природи та патогенних можливостей. Патогенез вірусних інфекцій є прямим свідченням інтерферогенних та імунних реакцій. Умовно вірусні інфекції за цими параметрами можна поділити на три групи.

Перша – це інфекції з ефективним інтерферогенезом. Збудники – РНК-вмісні віруси (грип, інші ГРВІ, кір, епідемічний паротит, гепатит А, поліомієліт та інші ентеровірусні інфекції). Особливості патогенезу свідчать, що блокування ІФН репродукції вірусів є швидким та ефективним, передую імунній відповіді.

До другої групи можна віднести інфекції, спричинені, передусім, ДНК-вмісними вірусами, для яких характерною рисою є здатність до персистенції, хронізації, загострень у випадках стресових ситуацій або спричиненої іншими факторами недостатності ІС та ІФН-системи (герпес, аденовірусна інфекція, цитомегаловірусна інфекція, гепатит В тощо).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Третя група – це інфекції з високою летальністю, тяжким і непрогнозованим перебігом, спричинені найчастіше арбовірусами або близькими до них за вірусологічними параметрами збудниками (арбовірусні геморагічні гарячки та енцефаліти, сказ). Крім того, до цієї групи можна віднести ВІЛ-інфекцію та гепатит С.

Якщо для збудників першої групи характерна виражена цитопатогенна дія (ЦПД), то представники другої відзначаються найчастіше відсутністю ЦПД внаслідок репродукції вірусу, а елімінація інфікованих клітин в основному відбувається через активацію клітинних імунних реакцій (Т-лімфоцити). У третій групі швидкоплинність інфекцій із руйнуванням життєво важливих органів і систем, яка супроводжується бурхливою ЦПД, не дає можливості, як правило, до створення специфічної резистентності – ці реакції просто запізнюються. Є й інша причина – незворотність процесу внаслідок недостатності функції ІС та ІФН-системи, пов'язаної власне з біологічною сутністю вірусу.

Ми не претендуємо на всеохоплюючу класифікацію вірусних інфекцій за ознакою ефективності ІФН-системи – адже клінічний досвід вказує на принципову неможливість такого підходу. Проте, викладені в цих коротких тезах патогенетичні відмінності вірусних інфекцій свідчать тільки на користь головного – ІФН-система – це система контролю передачі генетичної інформації і блокування порушень цього процесу. Факт існування онкозахворювань і летальних вірусних інфекцій тільки свідчить, що можливості ІФН-системи, її ефективність не можна абсолютизувати, так само як й ІС.

Встановлено, що ІФН-система функціонує за чіткою схемою – етапами (індукція – продукція – ефекти), які й будуть розглянуті нижче.

Механізм інтерферогенезу. Відомо біля тридцяти генів ІФН у людини, тільки біля 15 з них мають самостійне значення. Вважається, що гени ІФН локалізуються в 13-й хромосомі (ІФН- α), 9-й (ІФН- β) і 12-й (ІФН- γ), проте найімовірніше, головна локалізація ІФН – саме 9-а хромосома.

Щодо механізму інтеферогенезу – існує більше теоретичних припущень, ніж встановлених фактів.

В останнє десятиріччя в циклі робіт Fire, Mello (Нобелівська премія за 2006 р.) показано, що невідповідна двониткова РНК є пусковим фактором супресії гену у гомологічно-залежний спосіб. Цей процес отримав назву РНК-інтерференції.

Відкриття, що клітини мають спеціальний механізм супресії гомологічних генів шляхом відсте-

жування та деградування двониткової РНК, значно розширило знання про управління генами. Важливо, що механізм РНК-інтерференції спрацює як у випадку екзогенної, так і ендогенної двониткової РНК, не властивих цій клітині. Показово, що механізм РНК-інтерференції найчіткіше проявляється у випадках інфікування РНК-вмісними вірусами.

У загальних рисах суть механізму полягає в тому, що мРНК (*messenger RNA*) має не тільки інформаційну (ДНК>РНК>-білок), але й контролюючу функцію. Якщо на рибосомі знаходиться не гомологічна РНК, то спостерігається тригерний ефект – відбувається деградація РНК з негомологічною послідовністю нуклеотидів, а мРНК розпадається на так звані мікро-РНК, які блокують гени.

Як не парадоксально, але цілком ймовірно припустити, що цей механізм повинен ініціювати експресію ІФН-генів, адже важко уявити їх супресію в час ініціації РНК-інтерференції. Логічно припустити, що саме мікро-РНК, крім блокування інших генів, активують саме ІФН-гени – обидва процеси не можуть бути не пов'язаними один з одним.

Характеристика інтерферонів і механізм їх дії. Відомо декілька десятків ІФН, які діляться на три класи – α , β , γ . Питання про множинність ІФН, гени яких знаходяться навіть у різних хромосомах, можна порівняти з класами імунoglobulinів (M, G, A, D, E) – не тотожними, з різними функціями, але однакового походження.

Кожен ген, що кодує мРНК, складається із 494-498 пар нуклеотидів, які детермінують послідовність 165-166 амінокислот, описані й коротші ланцюги – до 155 амінокислот. Отже, ІФН є скоріше не білками, а поліпептидами, що й пояснює їх стійкість та ефективність очистки. У ІФН-? два домени висококонсервативні (з 28 до 80 та з 115 до 150 амінокислоти) – вважається, що саме вони забезпечують зв'язок із клітинним рецептором і є медіаторами ефекту. Схожі елементи спостерігаються у ІФН- β та ІФН- γ . Варіанти послідовностей в інших місцях розглядаються як підтипи ІФН. Особливістю ІФН є відносна низька їх імуногенність.

Секретований внаслідок індукції, ІФН виділяється клітинами-продуцентами і контакт його з віддаленими або близько розташованими чутливими клітинами викликає у них зміну метаболізму, проте які-небудь особливі протівірусні сполуки у клітині не утворюються. Отже, за механізмом дії ІФН нагадують пептидні гормони. Генетично детерміновані ІФН-рецептори на мембранах

клітин виступають як найважливіший елемент ІФН-активності.

У загальних рисах дія ІФН полягає в індукції синтезу протеїнкінази, котра фосфорилує один з ініціюючих факторів трансляції. Вибіркове пригнічення трансляції в час репродукції вірусу можна пояснити або більшою чутливістю вірусної трансляції, або просто виключенням трансляції в клітині, до якої приєднався ІФН. Крім того, під впливом ІФН посилюється активність 2-5A-синтети, яка через синтез 2,5-олігоаденілової кислоти активує нуклеази, що ліквідують не зв'язані з рибосомами вірусні НК.

Важливою частиною ІФН-ефектів є взаємодія із ІС. Встановлено, що ІФН посилюють експресію антигенів головного комплексу гістосумісності, що й активує Т-лімфоцити. Одним з факторів стимуляції В-лімфоцитів Т-клітинами виступає ІФН-β2 (ІЛ-6). В активації макрофагів безпосередню участь бере ІФН-γ. У той же час, ІФН-α здатні продукувати практично всі імуніцити, проте головними вважаються макрофаги. ІФН-β в основному продукується клітинами фібробластного та епітеліоїдного типу і В-лімфоцитами, а утворення ІФН-γ Т-лімфоцитами вимагає присутності допоміжних клітин – моноцитів і макрофагів. Відомо, що ІФН-α і менше ІФН-β відзначаються вираженням протівірусним ефектом, тоді як ІФН-γ більше притаманні імунотулювальні властивості, характерні для лімфокінів.

Підсумовуючи викладене, можна вважати, що головні ефекти ІФН-системи такі:

1) протівірусні,

2) антимікробні,

3) антипроліферативні (антитуморогенні),

4) імуномодулювальні,

5) радіопротективні.

Досвід застосування ІФН або їх індукторів у лікуванні різної патології, особливо коли це стосується великих доз і тривалих періодів, свідчить про можливість виникнення значних побічних ефектів та ускладнень. Призначення високоактивних ІФН-препаратів, які виступають як потужні імунодулятори, вимагає зваженого підходу, і в цьому аспекті фундаментальні знання про ІФН-систему є нагальною необхідністю для значного кола клініцистів.

INTERFERON-SYSTEM. MOLECULAR-BIOLOGICAL ASPECTS

L.Yu. Shevchenko

SUMMARY. Historical development of notions about interferon (IFN)-system, its clinical importance, general characteristics of interferons and interferonogenesis mechanism is described. Antivirus, antimicrobial, antiproliferative (antitumorigenic), immunomodulating and radioprotective effects of IFN-system are marked.

Prescription of highly active IFN-preparations as effective immunomodulators requires specific approach and in this aspect fundamental knowledge about IFN-system are immediate necessity for great number of clinicians.

Key words: *interferon-system, immunity, interferonogenesis.*

М.А. Андрейчин, В.Д. Москалюк ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ

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

Наведено сучасні противірусні препарати для лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Великий асортимент противірусних засобів із прямою та опосередкованою дією на збудника дає змогу обрати оптимальний препарат за індивідуальним призначенням. Сучасні досягнення фармакотерапії дозволяють суттєво поліпшити результати лікування хворих на грип та інші ГРВІ.

Ключові слова: грип, ГРВІ, лікування, противірусні засоби.

Гострі респіраторні інфекції – найчастіші інфекційні захворювання людей. За даними ВООЗ, на них щороку хворіє кожний третій житель планети. На їх частку припадає 75 % усіх інфекційних захворювань, а в роки епідемій – до 90 %. Грип та інші гострі респіраторні інфекції посідають перше місце серед причин тимчасової непрацездатності. Простежується прямий зв'язок цих захворювань з наступним розвитком хронічної патології серця, легень, нирок та інших органів [1-3].

В етіологічній структурі цих хвороб переважають вірусні інфекції. Відомо понад 200 різних РНК-і ДНК-вірусів, що можуть виступати в ролі збудника, однак найважливішими є віруси грипу. Серед основних нозологічних форм, крім грипу, слід назвати парагрип, респіраторно-синцитіальну інфекцію, риновірусну інфекцію та аденовірусну інфекцію [4, 5].

Більшість хворих лікується в амбулаторних умовах. Госпіталізації підлягають пацієнти з тяжким ступенем недуги, особливо за наявності тяжкої супутньої патології.

Загальні та нові підходи до лікування

Приступаючи до лікування хворих на грип та інші ГРВІ, лікар повинен дотримуватись таких настанов:

1. Хворому треба запропонувати ліжковий режим. Задовільний вигляд і добре загальне самопочуття на початку хвороби не завжди відповідають тяжкості хвороби. Порушення ліжкового режиму може різко загострити інфекційний процес, погіршити перебіг хвороби, а також сприяти «розсіюванню» вірусів.

2. Повноцінне, багате на вітаміни харчування і тепле пиття сприяють успішному лікуванню. Їжа повинна бути такою, що легко засвоюється, з великою кількістю овочів і фруктів. Необхідно пам'ятати наступну обставину: енергетичні витрати у хворих на вірусні інфекції суттєво не змінюються, але потреба у вітамінах буває значно більшою, ніж у здорових.

3. Оскільки грип та інші ГРВІ небезпечні не самі по собі, а у зв'язку з можливими ускладненнями, необхідно призначити індивідуальне комплексне лікування із врахуванням преморбідного стану організму, надаючи перевагу найбільш ефективним противірусним і патогенетичним засобам (препарати вибору).

4. Антибіотики і сульфаніламідні не тільки не володіють антивірусною активністю, але й пригнічують імунну систему, спричиняють розвиток дисбіозу та алергічних реакцій. Тому застосування цих препаратів обмежене конкретними клінічними показаннями.

5. Гарячку у хворих треба розглядати насамперед як важливу захисну реакцію організму, що склалась у процесі еволюції. Тому шаблонне призначення жарознижувальних препаратів може принести пацієнту шкоду, іноді непоправну [1, 6].

На фоні загальноприйнятої фармакотерапії грипу та інших ГРВІ (нестероїдних протизапальних, муколітичних, антигістамінних та інших препаратів) ми апробували інгаляції лаферону в дозі 500 тис. МО 1 раз на день впродовж перших 3 днів хвороби [7, 8].

Вищевказану дозу лаферону хворі отримували шляхом розведення вмісту ампули з 1 000 000 МО лаферону в 5 мл дистильованої або кип'яченої, охолодженої до кімнатної температури, води. У 2,5 мл цього розчину міститься 500 тис. МО лаферону. Для проведення інгаляцій можна використовувати інгалятори будь-якого типу (наприклад «Харків-69» з електропідігрівачем) або компресорний небулайзер «Бореал», за допомогою якого можна створювати аерозоль необхідної дисперсності (крупнодисперсний, дрібнодисперсний).

Клінічне спостереження показало, що інгаляційне застосування лаферону при грипі та інших ГРВІ сприяє швидкому зникненню ознак хвороби, суттєвому зменшенню ендогенної інтоксикації та алергізації організму, нормалізації імунних зрушень. При цьому на 2,5-3 дні скорочується тривалість гарячки, на 3-4 дні зменшуються прояви інтоксикації (у вигляді нездужання, адинамії, зниження апетиту, рідше – болю у голові, у м'язах і очних яблуках, блювоти).

Інгаляційне застосування лаферону позитивно впливає на клітинну і гуморальну ланки імунітету, сприяючи ліквідації дисбалансу популяційного складу імунокомпетентних клітин, що виник внаслідок захворювання. Після інгаляцій лаферону настає нормалізація імуnoreгуляторного індексу (CD4/CD8), активується індукція α - і β -ІФ (у 2 і 1,6 разу відповідно), а також підвищується вміст сироваткового імуноглобуліну А.

На фоні лікування лафероном у 84,6 % осіб нормалізувався рівень IgE у сироватці крові, що є показником алергізації організму. У 79,3 % реконвалесцентів з групи порівняння вміст IgE у сироватці крові ще залишався підвищеним.

Лаферон практично в усіх пацієнтів сприяв звільненню організму від вірусних антигенів у носових ходах уже в ранній реконвалесценції, на відміну від тих, котрі отримували тільки базисну терапію, де антигени вірусів продовжували визначатися ще у 44,8 % пацієнтів.

Необхідно відзначити, що в жодному випадку побічних клінічних ефектів на інгаляційне введення лаферону не розвивалося. Середня тривалість захворювання серед пацієнтів, які отримували лаферон, становила 5,8 дня, в контрольній групі – 8,4 дня.

Отже, інгаляції лаферону володіють вираженою лікувальною ефективністю при ГРВІ у дорослих і тому доцільно широко застосовувати в практичній роботі лікарів-інфекціоністів та інших фахівців.

Противірусна хіміотерапія

З противірусних протигрипозних засобів, зареєстрованих в Україні, часто застосовують ремантадин (α -метил-1-адамантил-метиламіна гідрохлорид). Він добре переноситься хворими, однак проявляє дію лише в перші три дні хвороби і тільки при грипі, спричиненому вірусом типу А. Механізм дії ремантадину пов'язаний з блокуванням поділу вірусу, а саме етапу взаємодії М-білка з ядерною мембраною, у зв'язку з чим рибонуклеопротейд не звільняється і не проникає в ядро клітини. У цьому плані реалізуються наступні властивості ремантадину: він володіє вираженою авідністю до ліпідів і легко зв'язується з мембранами. Але його не слід призначати дітям до 15 років, особам з хронічними захворюваннями печінки, нирок, при тиреотоксикозі, вагітності.

Пригнічує РНК і білки вірусів грипу також оксолін (1,2,3,4-тетра-гідронафталіна дигідрат) – противірусний засіб для місцевого застосування.

Інший препарат – гропринозин (комплекс інозину та солі 4-ацетамідобензойної кислоти з NN-диметиламіно-2-пропанолом у молекулярному співвідношенні 1:3) – володіє противірусною та імуномодулювальною дією, суттєво покращує показники білкового обміну, підвищує вміст імуноглобулінів у сироватці крові, скорочує тривалість основних клінічних ознак грипу.

Протигрипозний засіб афлубін (*Gentiana* D1 1 мл, *Aconitum* D6 10 мл, *Brionia* D6 10 мл, *Ferrum phosphoricum* D12 10 мл *Acidum sacrolacticum* D12 10 мл) має пряму противірусну та інтерфероностимулювальну активність і малотоксичний, однак він не набув широкого застосування в практиці.

Ефективним проти вірусів грипу А і В є арбідол-ленс (етилловий ефір 6-бромкарбонової кислоти гідрохлорид, моногідрат). Володіє противірусними, інтерфероноіндукуючими, імуномодулювальними та антиоксидантними властивостями.

Ефективний щодо усіх вірусів грипу людини і пташиного грипу H5N1 новий противірусний засіб – таміфлю (оселтамівір).

Тилорон (аміксин) (2,7-біс [2-діетиламіно-етокси]-флуоренона-9 дигідрохлорид) – противірусний засіб та імуномодулятор, ефективний проти усіх збудників ГРВІ, сумісний з антибіотиками та іншими засобами традиційного лікування. Він у 2 рази скорочує строки видужання хворих на ГРВІ порівняно з пацієнтами, які отримували загальноприйняте лікування, значно зменшує частоту розвитку бактерійних ускладнень.

Активним також є рибавірин (1-бета-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамід). Він діє

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

на всі типи вірусів грипу, проте висока вартість обмежує його застосування в лікувальній практиці.

На стадії клінічних випробовувань перебуває новий клас препаратів – інгібітори нейрамінідази вірусу, одним з представників яких є занамівір (5-(ацетиламіно)-4-[(аміноімінометил)-аміно]-2,6-ангід-

ридо-3,4,5-тридеокси-D гліцери-D-галактонон-2-енонова кислота). Цей засіб показав добру дію за відсутності побічних ефектів в експерименті. Однак він потребує подальшого клінічного вивчення.

У таблиці 1 наведено основні протівірусні хіміопрепарати, що використовуються для лікування хворих на грип та інші ГРВІ.

Таблиця 1

Основні протівірусні хіміотерапевтичні препарати для застосування при ГРВІ

Засіб	Лікарська форма	Спектр протівірусної і біологічної активності	Спосіб застосування та дози	Протипоказання
Ремантадин	Таблетки по 0,05 г	Протівірусний засіб щодо вірусів грипу А, антитоксична дія при грипі В	У 1-й день хвороби по 100 мг 3 рази на день після їди, у 2-й і 3-й день – по 100 мг 1 раз на день. У 1-й день хвороби можливий одноразовий прийом у дозі 300 мг	Гострі захворювання печінки і нирок, вагітність, тиреотоксикоз
Оксолін	Мазь	Володіє віруліцидною активністю	0,25-0,5 % мазь, змазують слизові оболонки носа 2-3 рази на день впродовж 3-4 днів	Не встановлені
Гропрінозин	Таблетки по 500 мг	Проявляє помітну протівірусну та імуностимулювальну активність	50 мг/кг на добу 3 рази на день після прийому їжі протягом 5 днів	Ниркова недостатність, епілепсія, автоімунні захворювання, вагітність, екстрасистолія, тяжкі захворювання шлунка
Афлубін	Краплі для перорального прийому у флаконах	Ліквідує озноб, нормалізує температуру, позбавляє від запалення верхніх дихальних шляхів, нежиті, кашлю, перешкоджає розвитку ускладнень після грипу та ін.	У 1-2-й день хвороби по 8-10 крапель від 3 до 8 разів на день; на 3-7-й день – по 10 крапель 3 рази на день	Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів
Арбідол-ленс	Таблетки по 0,1 г	Пригнічує адсорбцію та проникнення вірусу до клітини	По 0,2 г (2 таблетки) до їди 3 рази на день, 3-5 днів	Індивідуальна несприйнятливості, захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок
Таміфлю (оселтамівір)	Капсули по 75 мг	Блокує активну зону нейрамінідази, призупиняє розповсюдження вірусу та інфікування інших клітин організму і подальше виділення токсинів, які обумовлюють тяжкі ознаки грипу	По 1 капсулі 2 рази на день, 5 днів	Індивідуальна несприйнятливості
Тилорон (аміксин)	Таблетки по 125 мг	Стимулює утворення б-, в-, г-ІФ	По 125 мг на день протягом 2 днів, надалі – 125 мг через день, 5 днів	Вагітність, діти до 7 років, індивідуальна несприйнятливості
Рибавірин	Таблетки	Порушує початкову стадію вірусної реплікації за рахунок гальмування синтезу вірусних нуклеїнових кислот	600-800 мг/добу в 3-4 прийоми, після їди, 5-7 днів	Підвищена чутливість, тяжкі захворювання печінки, нирок, тиреотоксикоз, вагітність, лактація
Занамівір	Порошок для інгаляцій	Пригнічує нейрамінідазу вірусів грипу А і В, порушує їх агрегацію і вихід з клітин	2 інгаляції по 5 мг/добу; у перший день лікування інтервал між інгаляціями повинен бути не більше 2 год; в наступні дні – інтервал 12 год. Курс 5 днів	Підвищена чутливість до занамівіру

Інтерферонотерапія

Перспективним у лікуванні хворих на ГРВІ є застосування ІФ. Зацікавленість до ІФ у теперішній час значно зросла [9, 10].

Встановлено, що як природні, так і отримані мікробним синтезом ІФ володіють значним терапевтичним потенціалом й здатні захищати клітини та організм людини в цілому від ряду поширених вірусних інфекцій. Система ІФ значно випереджає відповідь імунної системи.

Функції ІФ дуже різні. Однією з найбільш важливих є антивірусна, яка здійснюється шляхом стимуляції вироблення антивірусних білків у інтактних клітинах, що забезпечує в них розвиток так званого антивірусного стану. ІФ володіють також імуномодулювальними властивостями.

Система ІФ включає більше 20 різновидів білків. Розрізняють два типи ІФ. До 1-го типу відносять α -ІФ і β -ІФ, до 2-го – γ -ІФ. ІФ 1-го типу є одними з перших природних бар'єрів на шляху інфекції, причому α -ІФ проявляє системну дію, а β -ІФ у випадку вироблення його фібробластами – переважно місцеву. α -ІФ стимулює фагоцитоз макрофагами і нейтрофілами, активує продукцію в них вільних форм O_2 , підвищуючи тим самим цитотоксичність клітин, збільшує синтез у фагоцитах ІЛ-1 і фактора некрозу пухлин.

Встановлено, що всі клітини організму, тією чи іншою мірою, здатні виробляти ІФ. Найсильнішими продуцентами ІФ є імунокомпетентні клітини. Система ІФ не має ні спеціалізованих клітин, ні спеціалізованих органів, так як кожна клітина може бути заражена вірусом і повинна мати систему розпізнавання і елімінації чужорідної генетичної інформації.

Основними продуцентами α -ІФ є В-лімфоцити, макрофаги і моноцити, а β -ІФ – фібробласти і клітини епітеліоїдного типу. Синтез ІФ 1-го типу стимулюють віруси, бактерії, їх антигени та ін.

Особливістю γ -ІФ є широкий спектр його імуноотропної дії. Він активує Т-лімфоцити, в тому числі Т-хелпери, що стимулюють антитілоутворення, і Т-хелпери, які стимулюють дозрівання натуральних кілерів, а також деяких субпопуляцій В-клітин.

Недавно встановлено, що противірусний ефект ІФ пов'язаний не з їх прямою дією на віруси, а зі зміною обмінних процесів у клітинах. Після з'єднання молекул ІФ з рецепторами на поверхні клітин відбувається дерепресія, активація групи генів, локалізованих у людини в 21-й хромосомі. Цей процес супроводжується формуванням 12 нових внутрішньоклітинних білків, які відсутні у клітинах, що не піддалися дії ІФ. Внаслідок цього

зростає синтез нових ферментів – олігоаденілат-синтетази і латентної ендонуклеази, активація яких призводить до пригнічення синтезу вірусних білків.

Таким чином, під дією ІФ у клітині синтезуються два ферменти, один з яких гальмує синтез вірусних білків, інший розщеплює вірусні РНК, що утворилися. У результаті цього нові вірусні частинки або взагалі не формуються, або їх число зменшується в багато десятків і навіть сотень разів.

Якщо головною функцією імунної системи є контроль за білковою сталістю багатоклітинних популяцій, то системі ІФ належить провідне значення у нагляді за генетичною сталістю організму. В нормі виділяють три варіанти інтерференової активності лейкоцитів: сильна (більше 128 МО/мл), середня (32-64 МО/мл) і слабка (менше 16 МО/мл) продукція ІФ. У більшості здорових осіб відмічена сильна або середня здатність до його продукції. При цьому у 75 % здорових людей сироватковий ІФ не виявляється, у решти – його вміст не перевищує 4-8 МО/мл.

Гострі вірусні інфекції в більшості випадків супроводжуються значним підвищенням рівня циркулюючого ІФ з перших годин захворювання. Паралельно відбувається активація ІФ-залежних внутрішньоклітинних противірусних механізмів та імунних реакцій. У 2/3 випадків гострих вірусних захворювань спостерігається розвиток противірусного стану клітин, що встановлюється впродовж перших 1-4 днів захворювання. Разом з тим, знижується продукція α -, β - і γ -ІФ при відповідній індукції лімфоцитів. У цілому, від швидкості включення системи ІФ у процес противірусного захисту організму залежить перебіг і вислід хвороби. Запізнена або знижена продукція ендogenous ІФ може призвести до хронізації захворювання або до швидкого прогресування вірусної інфекції, аж до летального наслідку.

Короткочасне застосування ІФ протягом 2-3 днів полегшує перебіг грипу та інших ГРВІ, але ні в якому випадку не у вигляді ін'єкцій, так як ІФ самі здатні спровокувати грипозоподібний синдром.

Найбільш доступним і дешевим є вітчизняний препарат ІФ – лаферон. Він проявляє досить виражену противірусну та імуномодулювальну дію. Протипоказання до його застосування не встановлені.

Оптимальним способом реалізації віруліцидного ефекту лаферону є його інгаляційне введення.

Переваги цього методу такі:

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- ♦ швидке інтенсивне всмоктування лаферону за рахунок збільшення активної поверхні;
- ♦ депонування лаферону у підслизовому шарі, багатому на кровоносні та лімфатичні судини;
- ♦ створення високих концентрацій лаферону у вогнищі ураження;
- ♦ проникнення лікарського засобу безпосередньо до уражених клітин органу-мішені (ця обставина запобігає розсіюванню препарату по всьому організму або перерозподілу його по інших органах і тканинах, наприклад, накопиченню його в печінці або концентрації в нирках);
- ♦ різке зменшення втрати препарату *in vivo* за рахунок його метаболічної конверсії, як це спостерігається при використанні ремантадину при «стандартному» пероральному способі його застосування;
- ♦ крім лікувальної дії лаферону, позитивний ефект на організм проявляє одночасна дихальна гімнастика (глибокий вдих і максимальний видих покращують крово- і лімфообіг, а відповідно й інтенсифікацію обміну речовин у тканинах).

При будь-якому серологічному варіанті грипу та інших ГРВІ ефективним є людський лейкоцитарний ІФ. Проте дорожняча, ряд побічних реакцій та небезпека іншого інфікування (для його виробництва використовують донорську кров, яка може бути контамінована інфекційними агентами, що не завжди виявляються в контрольних лабораторіях) обмежують його призначення.

Індуктори синтезу інтерферонів

Сучасним і перспективним у клінічній практиці є застосування препаратів, які самі володіють як широким спектром протівірусної активності, так і стимулюють синтез ІФ в організмі [11, 12].

При багатьох захворюваннях застосування індукторів ІФ має ряд переваг перед введенням екзогенних ІФ. Індуктори стимулюють вироблення власних ІФ, які не володіють чужорідною антигенністю. При цьому їх синтез перебуває під контролем ІФ і білків-репресорів й не досягає рівня, здатного проявляти негативну дію. Однією з властивостей індукторів ІФ є формування стійкої не-

Таблиця 2

Основні індуктори інтерферонів для клінічного застосування

Препарат	Лікарська форма	Клітини-продуценти	Тип продукованих ІФ	Час максимальної відповіді (год)	Шлях введення
Камедон (неовір, циклоферон)	Таблетки по 0,15	Т-клітини, нейтрофіли, макрофаги	Ранній б-ІФ	2 (циркуляція 24 год)	При неускладненому грипі в 1-й день 4 таблетки одноразово і на 2, 4 і 6-й дні – по 2 таблетки
Ларифан	Аерозоль	Т-клітини, нейтрофіли, макрофаги	Ранні б/в-ІФ	4-6 (циркуляція до 24 год)	Аерозоль щоденно, зовнішньо – мазь, 5-7 днів
Ридостин	Аерозоль	Т-клітини, В-клітини, нейтрофіли, макрофаги, фібробласти	Ті самі	4-8	Інтраназально – аерозоль 1-2 рази на день. Курс 5 днів
Амізон	Таблетки по 0,25	Т-клітини, макрофаги, НК-клітини	Ті самі	4-6 (циркуляція до 24 год)	Всередину по 0,25-0,5 г 3-4 рази на день. Курс 5-7 днів
Протефлазид	Екстракт спиртовий рідкий	Т-клітини, макрофаги, НК-клітини	Розчин у флаконах по 25 мл	5-9	<i>Per os</i> по 10 крапель, нанесених на грудочку цукру, 3 рази на день впродовж 5-10 днів

специфічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. До цих засобів належать амізон, циклоферон, протеклазид та ін.

Досить ефективним індуктором ІФ, а також жарознижувальним засобом є амізон. Низька вартість, відсутність побічних реакцій сприяють широкому застосуванню його для лікування хворих. На фоні прийому амізону ГРВІ перебігали значно легше, не супроводжуючись розвитком бактерійних ускладнень.

Вивчено дію циклоферону при захворюваннях з бронхолегеневою патологією. Відмічено, що цей засіб індукує вироблення в організмі раннього α -ІФ, проявляє м'який імунокоригувальний ефект, стимулюючи нейтрофіли периферичної крові, збільшує їх протизапальний потенціал і можливість до високої генерації активних форм кисню. Все це обґрунтовує показання до застосування його при грипі та інших ГРВІ.

Протеклазид збільшує продукцію ендогенних α - та γ -ІФ, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусних інфекцій, а також загальний рівень імунного статусу. Протипоказаний при виражених алергозах, гострій нирково-печінковій недостатності з анурією та енцефалопатією.

Цінною перевагою індукторів ІФ, порівняно з препаратами ІФ, є відсутність побічних ефектів і значно менша вартість лікування.

У таблиці 2 наведені індуктори ІФ, які мають найбільше практичне значення. У комплексному лікуванні, крім противірусних препаратів, важливе місце належить патогенетичним засобам (потогінні, десенсибілізуювальні, дезінтоксикаційні, протикашлеві тощо).

Таким чином, великий асортимент противірусних засобів із прямою та опосередкованою дією на збудника дає змогу обрати оптимальний препарат за індивідуальним призначенням. Сучасні досягнення фармакотерапії дозволяють суттєво поліпшити результати лікування хворих на грип та інші ГРВІ.

Література

1. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2007. – 500 с.
2. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний / Под ред. проф. Г.И. Карпухина. – СПб: Гиппократ, 2000. – 179 с.
3. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: Пер. с англ. – М.-СПб: БИНОМ-Невский диалект, 2000. – 192 с.
4. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 240 с.
5. Карпухин Г.И. Грипп. – СПб: Гиппократ, 2001. – 359 с.
6. Руденко А.А., Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журн. практ. врача. – 2001. – № 4. – С. 39-41.
7. Москалюк В.Д. Використання лаферону в терапії ГРВІ // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 10-12.
8. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А. Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні інфекції під впливом різних методів лікування // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 57-59.
9. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 372 с.
10. Справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб: Диалог, 2002. – 480 с.
11. Циклоферон в педиатрической практике: Метод. реком. / Шостакович-Корецкая Л.Р. – Днепропетровск, 2000. – 48 с.
12. Протеклазид. Научно-практические рекомендации. – Киев, 2003. – 90 с.

ANTIVIRUS MEDICINES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

M.A. Andreychyn, V.D. Moskalyuk

SUMMARY. Modern antivirus medicines for treatment of patients with influenza and acute respiratory virus infections (ARVI) are presented. The great variety of antivirus medicines with direct and indirect action upon the pathogene enables to choose optimum medicine according to individual prescription. Modern achievements of pharmacotherapy allow to improve essentially the results of treatment of patients with influenza and other ARVI.

Key words: influenza, ARVI, antiviral medicines.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.98:579.881.2]-07-08

А.В. Бондаренко, В.М. Козько, С.І. Похил, О.В. Бондаренко, Д.В. Кацапов

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ БАРТОНЕЛЬОЗУ

Харківський державний медичний університет

Наведено коротку епідеміологічну й клінічну характеристику бартонельозів. Різноманітність клінічної картини цієї групи інфекційних хвороб залежить від виду мікроорганізму та стану імунної системи макроорганізму, тому рекомендації щодо антибіотикотерапії відмінні в кожній клінічній ситуації. Лікування повинно бути індивідуальним у кожному конкретному випадку та залежати від клінічної форми й варіанту недуги. Дано різноманітні схеми етіотропної терапії окремих хворих.

Ключові слова: бартонельоз, антибіотикотерапія, імунітет.

Представники роду *Bartonella* є факультативними внутрішньоклітинними бактеріями, що належать до підгрупи α -2 класу *Proteobacteria*, філогенетично схожими з родом *Brucella*. Рід *Bartonella* активно розширюється – щорічно кількість представників збільшується за рахунок нових ізолятів. На сьогодні рід нараховує не менше 23 видів і підвидів: *B. alsatica*, *B. bacilliformis*, *B. birtlesii*, *B. chomelii*, *B. clarridgeiae*, *B. doshiae*, *B. elizabethae*, *B. henselae*, *B. grahamii*, *B. koehlerae*, *B. peromysci*, *B. phoceensis*, *B. quintana*, *B. rattimassiliensis*, *B. schoenbuchensis*, *B. talpae*, *B. taylorii*, *B. tribocorum*, *B. vinsonii subsp. arupensis*, *B. vinsonii subsp. berkhoffii*, *B. vinsonii subsp. vinsonii*, *B. washoensis*, *B. weissii*. *Bartonella spp.* високо адаптовані до ссавців, що є їх природним резервуаром. Завдяки інтраеритроцитарному паразитуванню, бактерії здатні тривалий час перебувати в кров'яному руслі господаря [1, 2].

Нині термін «бартонельоз» об'єднує дві клінічно досить відмінні категорії інфекційних захворювань: локальні та поширені ураження шкіри (проліферативно-запального характеру з ураженням судин і утворенням ангіом) з регіонарними лімфаденітами – типові й атипові форми хвороби від котячих подряпин (ХКП), у тому числі й окулогландулярна форма (синдром Паріно); генералізовані маніфестні форми – хвороба Карріона з клінічним перебігом у формі гарячки Оройа чи перуанської бородавки, окопна (волинська, п'я-

тиденна, пароксизмальна) гарячка, бацилярний ангіоматоз (БА), бацилярний пеліоз-гепатит (ПГ), форми з ураженням центральної нервової (менінгоенцефаліт, енцефаломієліт), серцево-судинної (хронічна бактеріємія, ендокардит) та ін. систем (табл. 1) [3].

Відповідь макроорганізму на інфекцію, що спричиняється бартонелами, значною мірою залежить не тільки від виду збудника, але й від стану імунної системи хазяїна. Зараження одним і тим же мікроорганізмом (наприклад, *B. henselae*) у різних пацієнтів може приводити до локальної гнійної реакції (типова ХКП в імунокомпетентних пацієнтів), мультифокальної ангіопрولیферативної реакції (БА у пацієнтів зі скомпрометованою імунною системою), ендоваскулярного розмноження бактерій (хронічна бактеріємія, ендокардит) або надмірної запальної реакції в тканинах пацієнта (менінгоенцефаліт) [4].

Деякі хвороби, спричинені бартонелами, можуть регресувати самостійно без лікування, в інших випадках без відповідної антибіотикотерапії і/або оперативного втручання захворювання закінчується летально. Єдиний підхід до лікування захворювань, спричинених бартонелами, все ще не розроблений, у кожному конкретному випадку терапія залежить від різновиду збудника і клінічної картини захворювання [2].

Оскільки представники *Bartonella* є факультативними внутрішньоклітинними організмами, оцінка їх чутливості до антибіотиків проводиться при вирощуванні на культурі еукаріотичних клітин або на стерильних агарових середовищах, збагачених кров'ю. Культивування бартонел становить певні труднощі, колонії з'являються на 1-4-му тижні вирощування на кров'яному агарі [5]. *Bartonella spp.* сприйнятливі до багатьох антибіотиків *in vitro*: зокрема до пеніцилінів і цефалоспоринових, аміноглікозидів, хлорамфеніколу, тетрацикліну, макролідів, рифампіцинів, фторхінолонів і ко-тримоксазолу [6, 7].

У той же час, одержані *in vitro* та *in vivo* дані про чутливість бартонел не збігаються за цілим

Клініко-епідеміологічна характеристика бартонельозів

<i>Bartonella spp.</i>	Вектор трансмісії, резервуар	Захворювання
<i>B. bacilliformis</i>	Москіти, мишопо- дібні гризуни, люди	Хвороба Карріона (гарячка Оройа і перуанська боро- давка)
<i>B. clarridgeiae</i>	Кішки	Бацилярний ангіоматоз, хвороба від котячих подря- пин, персистуюча лихоманка
<i>B. elizabethae</i>	Пацюки	Ендокардит
<i>B. grahamii</i>	?	Ретиніт
<i>B. henselae</i>	Котячі блохи і кліщі, кішки та представ- ники котячих (пуми)	Хвороба від котячих подряпин, бацилярний ангіоматоз, пеліоз-гепатит, хронічна бактеріємія, ендокардит, нейроретиніт, енцефалопатія
<i>B. quintana</i>	Одежні воші людини, можливо – коростя- ні кліщі, мишоподіб- ні гризуни, людина	Волинська (окопна) гарячка, бацилярний ангіоматоз, хронічна бактеріємія, хронічна лімфаденопатія, ендо- кардит, перикардит
<i>B. vinsonii subsp. arupensis</i>	Гризуни	Хронічна бактеріємія
<i>B. vinsonii subsp. berkhoffii</i>	Собаки	Ендокардит
<i>B. washoensis</i>	Гризуни	Міокардит

рядом антибіотиків; наприклад, *in vivo* лікування пеніцилінами не ефективно, незважаючи на над-звичайно високу чутливість *in vitro*. Проведені *in vitro* дослідження показують, що тільки аміноглі-козиди володіють бактерицидною дією на барто-нели, які вирощені на рідких середовищах або на культурі ендотеліальних клітин. При вивченні чутливості бартонел, які вирощували на культурі еритроцитів, доведено, що більшість досліджува-них антибіотиків (доксидиклін, фторхінолони і β -лактами) не володіють бактерицидною дією про-ти них [8]. Гентаміцин і рифампіцин дають бакте-рицидний ефект у дозі 4 мг/мл. У цій концентрації гентаміцин повільно проникає в еритроцити і до-сягає пікового рівня 0,26 мг/мл через 24 год. Про-те, при досягненні гентаміцином бактерицидної концентрації на *B. quintana*, яка знаходиться поза еритроцитами, було виявлено, що він не забез-печував бактерицидний ефект на внутрішньоклі-тинні бактерії навіть після 96 год витримки [8]. Припускають, що еритроцити є своєрідним резер-вуаром для *B. quintana*, тому бактерицидна дія гентаміцину переважно проявляється після вихо-ду бактерій з еритроцитів.

Результати досліджень антибіотикочутливості бартонел, що проводились *in vitro*, не можна порівняти з результатами, отриманими при лікуванні пацієнтів. Такі розбіжності в даних досліджень *in vitro* та *in vivo* можна пояснити недостатньою бак-терицидною дією антибіотиків, а також різною ло-калізацією бартонел у макроорганізмі.

Інфекції, зумовлені *B. henselae*

У 1992 р. шляхом серологічних досліджень був доведений зв'язок ХКП з *B. henselae* (раніше *Rochalimaea henselae*). У 1993 р. *B. henselae* була виділена з лімфатичних вузлів пацієнта, хворого на ХКП [3]. Майже одночасно було доведено, що вона також є причиною бактеріємії, БА і ПГ у пацієнтів зі скомпрометованою імунною системою, а також бактеріємії і ендокардиту як в імуноком-петентних пацієнтів, так і в осіб зі скомпромето-ваною імунною системою [9].

За даними науковців США, співвідношення між рівнем захворюваності на ХКП та іншими форма-ми системного бартонельозу становить 6:1 (тобто, частка первинно системних форм БІ складає не більше 15 %, а на ХКП припадає близько 85 % зареєстрованих випадків бартонельозу). ХКП спо-стерігається практично в усіх країнах світу, проте достовірних відомостей щодо рівня захворюва-ності людей на ХКП немає. Нині статистичні дані захворюваності на ХКП відображають лише ту ча-стину зареєстрованих випадків цього захворю-вання, коли його перебіг був відносно тяжким і тривалим, і хворі мусили звертатись за медичною допомогою в заклади охорони здоров'я. В краї-нах Європи (Німеччині, Франції, Італії, Велико-британії та ін.) та в США рівень щорічно зареєст-рованих захворювань на ХКП становить 2,5-9,5 випадків на 100 000 населення.

Кішки є головним резервуаром *B. henselae*, передача бактерій між цими тваринами

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

здійснюється за допомогою котячої блохи (*Ctenocephalides felis*). Більшість пацієнтів заражаються під час контакту з кішкою (подряпини, укуси) [10]. ХКП характеризується поступовим збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, яке супроводжується наявністю подряпини і/або червоно-коричневої папули на периферичній ділянці шкіри. Збільшений лімфатичний вузол часто болючий, м'який. Інфекція звичайно перебігає локалізовано, з розвитком великого регіонарного лімфаденіту, що триває протягом 2-3 міс., іноді довше. Лімфаденопатія найчастіше спостерігається в лімфовузлах, розташованих за ходом судин, що забезпечують відтік лімфи з ділянки локалізації подряпини (шийні або пахові лімфовузли). За відсутності дренажу можливе нагноєння лімфатичного вузла; за необхідності потрібне дренування (переважною є аспірація вмісту голкою). У більшості хворих на типову ХКП гарячки і системних порушень немає [10].

Тяжкий перебіг ХКП буває в 5-14 % випадків. Атипові прояви включають тривалу гарячку (більше 2 тиж.), нездужання, підвищену втомлюваність, міалгії та артралгії, втрату маси, спленомегалію та окуло-глангулярний синдром Паріно. До менш частих ускладнень ХКП належать енцефалопатія і нейроретиніт [11].

Звичайно ХКП не реагує на антибіотикотерапію. Клінічні прояви недуги, ймовірно, зумовлені імунною реакцією в лімфатичних вузлах. На момент проведення біопсії лімфатичних вузлів у них, можливо, залишається невелика кількість життєздатних бактерій. Дійсно, хоча ПЛР зі зразками, взятими з лімфатичних вузлів у гострій стадії захворювання, дає позитивні результати, виділити бактерію з лімфовузлів вдається вкрай рідко [12]. Ефективність різних антимікробних засобів при лікуванні типового, неускладненого перебігу ХКП оцінювалась у багатьох дослідженнях. Більшість дослідників дійшли висновку, що жодний з використаних у ході дослідження антибіотиків не дозволив скоротити термін захворювання. Хоча поодинокі повідомлення вказували на можливу ефективність ципрофлоксацину, рифампіцину і котримоксазолу [11].

Єдине подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було проведене з вивчення ефективності азитроміцину при лікуванні неускладнених форм ХКП в імунокомпетентних пацієнтів [13].

Протягом перших 30 днів спостереження зменшення ураженого лімфатичного вузла на 80 % порівняно з початковим об'ємом спостерігалось

у 7 з 14 пацієнтів, які отримували азитроміцин, і в 1 з 15 хворих контрольної групи, які одержували плацебо ($P=0,026$). Крім зменшення розмірів лімфовузлів, зафіксованого за допомогою ультразвукового дослідження, відмінності протягом захворювання не було. Тому рекомендації стосовно лікування імунокомпетентних хворих на ХКП азитроміцином все ще не обґрунтовані.

Ефективність застосування антибіотиків в імунокомпетентних пацієнтів на ХКП не доведена; таким чином, враховуючи ризик виникнення побічних реакцій, а також розвитку стійкості мікрофлори, на даний момент імунокомпетентним хворим з легким і середнім ступенем ХКП рекомендується не проводити антибіотикотерапію (табл. 2). Після того, як шляхом біопсії лімфовузла буде виключена грибкова або мікобактерійна інфекція і зляксіє новоутворення, пацієнтам необхідно пояснити, що лімфаденопатія доброякісна і зникне протягом 2-4 міс. Лікування полягає у застосуванні безпечних засобів. Терапія із застосуванням азитроміцину можлива в осіб зі значною лімфаденопатією. Можливо також застосування комбінації доксицикліну з рифампіцином (табл. 2). При нагноєнні лімфатичного вузла застосовується аспірація вмісту за допомогою шприца [10].

Для лікування пацієнтів з ускладненим перебігом ХКП (ретиніт, енцефалопатія, вісцеральні форми) застосовуються різні схеми антибіотикотерапії. Комбінація доксицикліну з рифампіцином дає позитивні результати при лікуванні хворих з ретинітом (табл. 2) [14]. Оптимальна тривалість антибіотикотерапії в імунокомпетентних хворих з ускладненим перебігом ХКП не визначена. Необхідно відзначити, що у пацієнтів з ослабленою імунною системою, на відміну від імунокомпетентних пацієнтів, при застосуванні антибіотиків спостерігається значне клінічне поліпшення.

Інфекції, зумовлені *B. quintana*

Переносником *B. quintana* є людська воша, а єдиним природним резервуаром – людина. У пацієнтів з нормальною імунною системою бувають як гостра (окопна гарячка), так і хронічна форма інфекції (хронічна бактеріємія) [3].

Окопна (п'ятиденна, або волинська) гарячка є проявом первинного зараження *B. quintana*. Траншейна гарячка може перебігати як безсимптомно, так і з тяжкою клінічною картиною. Класичний варіант захворювання має гострий початок, супроводжується лихоманкою, сильним болем голови, запамороченням і болем у гомілкях. Рідше

Рекомендації щодо антибактерійної терапії бартонельозів

Клінічна форма	Препарат, доза, спосіб застосування
ХКП	Азитроміцин (0,5 г – 1-й день, 0,25 г – 2-5 діб, <i>per os</i>)
Ретиніт	Доксициклін (0,1х2 рази/добу 4-6 тиж.) + рифампіцин (0,3х2 рази/добу 4-6 тиж.)
<i>B. quintana</i> - інфекція	Доксициклін (0,2х1 раз/добу 4 тиж.) + гентаміцин (3 мг/кгх1 раз/добу внутрішньовенно 2 тиж.)
БА/ПГ	Еритроміцин (0,5х4 рази/добу 3-4 міс.) або доксициклін (0,1х2 рази/добу 3-4 міс.)
Ендокардит, ймовірно бартонельозний	Гентаміцин (3 мг/кгх1 раз/добу внутрішньовенно 2 тиж.) + цефтриаксон (2,0х1 раз/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово 6 тиж.) + доксициклін (0,1х2 рази/добу <i>per os</i> або внутрішньовенно 6 тиж.)
Ендокардит, бактеріологічно підтверджений	Доксициклін (0,1х2 рази/добу 6 тиж.) + гентаміцин (3 мг/кгх1 раз/добу внутрішньовенно 2 тиж.) або рифампіцин (0,3х2 рази/добу 6 тиж.)
Гарячка Оройа	Хлорамфенікол (0,5х4 рази/добу <i>per os</i> або внутрішньовенно 2 тиж.) + ципрофлоксацин (0,5х2 рази/добу 10 діб) або бета-лактами
Перуанська бородавка	Рифампіцин (10 мг/кг 2 тиж.) або стрептоміцин 15-20 мг/кг внутрішньом'язово 10 діб)

виникає хронічна форма захворювання, при якій гарячки і болів може не бути; в окремих випадках розвивається хронічна бактеріємія. Частіше (до 14 %) бактеріємія, зумовлена *B. quintana*, розвивається в осіб, які не мають постійного місця проживання, з безсимптомним перебігом протягом декількох місяців [15].

Більшість випадків траншейної гарячки описані в антибіотичну еру. Захворювання перебігало протягом 4-6 тиж. і закінчувалося повним одужанням. Летальні випадки не описані. Під час II світової війни відомі поодинокі випадки успішного лікування хворих тетрацикліном і хлорамфеніколом. Крім того, рекомендується лікування гострої форми бактеріємії, зумовленої *B. quintana*, гентаміцином у комбінації з доксицикліном (табл. 2). Лікування малосимптомної, затяжної бактеріємії є важливою умовою профілактики ендокардиту у пацієнтів [15]. Ретроспективне дослідження історій хворих з хронічною бактеріємією показало, що пацієнти, які отримували комбіноване лікування доксицикліном і гентаміцином, повністю видужали, тоді як монотерапія антибіотиками, резистентними до β -лактамаз, або доксицикліном не мала позитивного ефекту [15]. Ці результати були підтверджені в ході плацебо-контрольованого клінічного дослідження, в якому брали участь бездомні люди з позитивними результатами бактеріо-

логічного дослідження на *B. quintana*. Контрольна група не отримувала лікування, інші ж одержували комбіноване лікування із застосуванням гентаміцину і доксицикліну. Результати оцінювали за даними бактеріологічного дослідження, які проводили з 28-го (закінчення терапії) по 90-й день включно. Одужання настало в 7 із 7 пацієнтів, які одержували лікування, і в 2 з 9 осіб контрольної групи ($P=0,003$). У пацієнтів з нирковою недостатністю, ожирінням або порушенням водним балансом необхідно суворо контролювати рівень гентаміцину в крові. Таким пацієнтам гентаміцин потрібно призначати в менших дозах для запобігання нефротоксичної дії препарату.

Інфекції, зумовлені *B. henselae* або *B. quintana*

БА і ПГ є тяжкими, швидко прогресуючими захворюваннями з тенденцією до дисемінації патологічного процесу. Без адекватної терапії захворювання переходить в генералізовану форму, із залученням практично будь-якого органу, часто закінчуючись летально [11].

БА – судинне проліферативне захворювання, що найчастіше уражає шкіру, зумовлене *B. quintana* або *B. henselae*. Спочатку БА був описаний у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і осіб, які перенесли пересадку органів або тканин. Однак, в окремих випадках можливий розвиток БА у

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

пацієнтів з нормальною імунною системою. Диференційна діагностика БА проводиться з гнійною грануломою, гемангіомою, підшкірними пухлинами і саркомою Капоші. Ураження шкіри схожі з проявами при перуанській бородавці. При БА в процес також можуть залучатися кістковий мозок, печінка, селезінка та лімфовузли [16].

ПГ є судинною проліферацією синусоїдальних печінкових капілярів, що призводить до виникнення в печінці ділянок, заповнених кров'ю. Спочатку захворювання описане у хворих на туберкульоз і злоякісні новоутворення, а також у тих пацієнтів, які приймають певні лікарські засоби, наприклад анаболічні стероїди. На сьогодні інфекційним чинником, що зумовлює розвиток ПГ, вважається *B. henselae*. Крім того, у ВІЛ-інфікованих осіб, у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів і тканин [17], ПГ може розвиватися в комбінації з пеліозом селезінки, а також з БА шкіри.

Перший описаний випадок лікування БА включав призначення еритроміцину з повним одужанням. Згодом еритроміцин став препаратом вибору й успішно використовувався при лікуванні БА (табл. 2). При тяжкому ступеню недуги еритроміцин призначається внутрішньовенно. За підвищеної чутливості до еритроміцину необхідно призначати доксициклін перорально або внутрішньовенно двічі на добу [16]. Застосування доксицикліну й еритроміцину однаково ефективно. Хворим з ослабленою імунною системою і тяжким ступенем інфекції рекомендується проводити комплексну терапію з додаванням рифампіцину. При лікуванні хворих з ураженням ЦНС, зумовленим *Bartonella*, переважною є комбінація доксицикліну і рифампіцину, оскільки, порівняно з іншими антибіотиками вибору, доксициклін має підвищену проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

При лікуванні цефтриаксоном і фторхінолонами у декількох пацієнтів вдалося досягти одужання, проте при лікуванні ципрофлоксацином хворих на БА недуга прогресувала. Крім того, представники бартонел були виявлені у крові хворих на БА, що отримували лікування цефалоспорином вузького спектру дії, гентаміцином і триметоприм-сульфометаксозолом (на відміну від пацієнтів, які одержували макроліди, рифампіцин або тетрациклін). Отже, при лікуванні БА і ПГ не рекомендується призначати фторхінолони, триметоприм-сульфометаксозол, цефалоспорином вузького спектру дії [18].

Хронічні прояви недуги зникають повільно, проте через 4-7 діб терапії спостерігається пози-

тивний ефект при лікуванні шкірних уражень БА, а через 1 міс. терапії вони зникають повністю. Порушення при лікуванні бацилярного ПГ зникають повільніше, ніж при шкірному БА, проте після декількох місяців лікування виявляється позитивний ефект.

Рецидиви при ПГ, кісткових і шкірних ураженнях при БА виникають часто. Вони зумовлені недостатньою тривалістю лікування (менше 3 міс.), особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунodefіцитом. Тому рекомендується проводити лікування не менше 3 міс. при БА і не менше 4 міс. при ПГ. Пацієнтам, у яких після проведеної терапії виникали рецидиви, необхідно проводити вторинну профілактику еритроміцином або доксицикліном в період імуносупресії. Необхідно відзначити, що у хворих на СНІД, які отримували макроліди або рифампіцин як профілактику *Mycobacterium avium* інфекції, не розвиваються захворювання, спричинені представниками *Bartonella*. У деяких пацієнтів з імунodefіцитами через декілька годин після початку антибіотикотерапії може виникнути Jarisch-Herxheimer-подібна реакція. Тому хворі з тяжкими дихальними і/або серцево-судинними порушеннями повинні отримувати антибіотикотерапію під ретельним спостереженням персоналу [18].

Наявність збудників з роду *Bartonella* (*B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii subsp. berkhoffii*) була встановлена у 3 % пацієнтів з ендокардитом, обстежених у діагностичних центрах трьох різних країн [3, 19].

B. quintana-асоційований ендокардит найчастіше розвивається у безпритульних людей з хронічним алкоголізмом і наявністю вошей, а також у пацієнтів з раніше не діагностованим ураженням клапанів. *B. henselae*-асоційований ендокардит частіше трапляється у хворих з ураженням клапанів серця, які були в контакті з котами або колючими блохами.

Бартонельозний ендокардит звичайно перебігає без клінічних проявів і з негативними результатами бактеріологічних досліджень, що веде до пізньої постановки діагнозу, вищого рівня смертності та частіше потребує хірургічного втручання на клапанах серця, ніж у хворих на ендокардити, спричинені іншими інфекційними агентами. Вибір адекватного режиму лікування дуже важливий, навіть у випадках, коли бартонельозна інфекція запідозрена, але не підтверджена. Серед 101 хворого на бартонельозний ендокардит, які брали участь у проведеному ретроспек-

тивному дослідженні, 82 одержували аміноглікозиди в поєднанні з резистентними до β -лактамаз антибіотиками або з ванкомицином, доксицикліном, рифампіцином, ко-тримоксазолом. 74 особи, які отримували аміноглікозиди, видужали, тоді як з 19 пацієнтів, які їх не одержували, видужало лише 13 ($P=0,02$) [19]. Серед 69 хворих, які приймали аміноглікозиди протягом 14 і більше днів, видужало 65 людей, а з 13 пацієнтів, які одержували аміноглікозиди менше 14 днів, – лише 9 ($P=0,02$). Таким чином, пацієнти, які лікувалися аміноглікозидами, мали більші шанси на одужання. При тривалості терапії не менше 14 днів шанси на видужання суттєво зростали [19]. Аміноглікозиди (особливо у пацієнтів з негативними бактеріологічними дослідженнями крові для адекватного лікування інших можливих інфекцій, що супроводжуються ендокардитом) необхідно поєднувати з антибіотиками, резистентними до β -лактамаз (переважно цефтриаксоном), та доксицикліном.

Необхідно відзначити, що лікування аміноглікозидами не впливає на частоту хірургічних втручань на клапанах серця. Можливо, це пояснюється тяжкими ураженнями клапанів серця, які розвиваються до моменту постановки діагнозу. Необхідне постійне спостереження за пацієнтами, які отримують лікування, а також ретельний підбір дози гентаміцину з урахуванням стану функції нирок пацієнта. Якщо є протипоказання до призначення гентаміцину (ниркова недостатність), необхідно призначати поєднання рифампіцину і доксицикліну [19].

Інфекції, зумовлені *B. bacilliformis*

Гарячка Оройа (гостра хвороба Карріона) – природно-вогнищеве трансмісивне захворювання, спричинене *B. bacilliformis*, яке характеризується тяжким септичним процесом з гемолізом еритроцитів. Найчастіше це захворювання виявляють в Андах (Перу), особливо у туристів і приїжджих працівників. Гарячка Оройа виникає в результаті масивного ураження еритроцитів *B. bacilliformis*, призводячи за відсутності лікування до летальних вислідів у 40-85 % хворих. У 35 % випадків захворювання ускладнюється приєднанням суперінфекції, передусім – сальмонельозу і сепсису, спричиненого *Enterobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та іншими збудниками.

Для лікування таких хворих використовувалися пеніцилін G, хлорамфенікол, тетрациклін і еритроміцин. При цьому звичайно протягом 24 год відбувається швидке зниження температури, зник-

нення мікроорганізмів з крові [11]. Проте, у зв'язку з частим приєднанням вторинних інфекцій, спричинених ентеропатогенними бактеріями, в лікуванні переважно застосовують хлорамфенікол. У дослідженні, проведеному в Перу, 88 % хворих на гарячку Оройа, які не отримували лікування, загинули, тоді як всі пацієнти, які приймали хлорамфенікол, одужали [18]. Під час недавнього дослідження, при лікуванні гарячки Оройа з використанням хлорамфеніколу спостерігалися випадки неефективності лікування (14 % при монотерапії), розвитку хронічної бактеріємії та перуанської бородавки через 3 міс. від початку недуги. Оскільки хлорамфенікол ефективний у більшості випадків гарячки Оройа, рекомендується комбінація його з іншими резистентними до β -лактамаз антибіотиками [20]. У деяких хворих позитивний ефект був досягнутий при лікуванні з використанням триметоприм-сульфаметаксозолу, макролідів (рокситроміцин) і фторхінолонів (норфлоксацин і ципрофлоксацин) [18]. Фторхінолони успішно застосовувалися протягом останніх 5 років при лікуванні гарячки Оройа у дорослих і дітей старше 6 років і представляють альтернативу хлорамфеніколу (табл. 2). Необхідно відзначити, що при призначенні дітям фторхінолонів потрібно бути край обережним.

Серед місцевого населення Анд хвороба Карріона може виникати у вигляді хронічної форми перуанської бородавки. Інфекція характеризується доброякісними ураженнями судин шкіри, що зазвичай мають вигляд круглих папул, які часто сверблять і кровоточать. Тільки у 13 % хворих на перуанську бородавку *B. bacilliformis* може бути бактеріологічно виділена з крові або виявлена в мазках крові, що вказує на періодично виникаючу бактеріємію [20].

Незважаючи на те, що перуанська бородавка, як і гарячка Оройа, спричинена *B. bacilliformis*, хлорамфенікол неефективний при лікуванні цієї форми недуги. Для лікування традиційно використовується стрептоміцин, а з 1975 р. препаратом вибору став рифампіцин [20]. У недавньому дослідженні 55 з 77 хворих на перуанську бородавку отримали антимікробну терапію; 46 з них перорально рифампіцин і 9 – внутрішньом'язово стрептоміцин. У той час як позитивну відповідь на терапію спостерігали в 80 % представників групи пацієнтів, які отримували рифампіцин, у групі, яка отримувала стрептоміцин, – тільки в 56 %. Ефективність терапії рифампіцином, що визначалась зникненням шкірних проявів про-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тягом місяця від проведеної терапії, була зіставлена зі стрептоміцином [18]. Не рекомендується застосовувати один лише рифампіцин для лікування будь-якої бартонельозної інфекції, за винятком перуанської бородавки, через швидке виникнення резистентності. Азитроміцин або ципрофлоксацин з успіхом використовувались для лікування дорослих хворих з множинними шкірними проявами [21].

Таким чином, тактика етіотропної терапії бартонельозів суперечлива, що пов'язано з частими загостреннями інфекційного процесу та внутрішньоеритроцитарним паразитуванням, яке, очевидно, забезпечує їм захисну нішу та тривалу персистенцію в організмі хазяїна. Різноманітність клінічної картини бартонельозів залежить від виду мікроорганізму та стану імунної системи макроорганізму, тому рекомендації щодо антибіотикотерапії відмінні в кожній клінічній ситуації. Терапія бартонельозів повинна бути індивідуальною в кожному конкретному випадку та залежати від клінічної форми й варіанту хвороби. Своєчасна постановка діагнозу і проведення адекватної антибіотикотерапії приводить до повного одужання.

Література

1. Breitschwerdt E.B., Kordick D.L. Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity and zoonotic potential for human infection // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – V. 13. – P. 428-438.
2. Jacomo V., Kelly P.J., Raoult D. Natural history of Bartonella infections (an exception to Koch's postulate) // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2002. – V. 9. – P. 8-18.
3. Maurin M., Birtles R.J., Raoult D. Current knowledge of Bartonella species // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1997. – V. 16. – P. 487-506.
4. Resto-Ruiz S., Burgess A., Anderson B.E. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae // DNA Cell Biol. – 2003. – V. 22. – P. 431-440.
5. La Scola B., Raoult D. Culture of Bartonella quintana and Bartonella henselae from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998) // J. Clin. Microbiol. – 1999. – V. 37. – P. 1899-1905.
6. Ives T.J., Manzewitsch P., Regnery R.L. et al. In vitro susceptibilities of Bartonella henselae, B. quintana, B. elizabethae, Rickettsia rickettsii, R. conorii, R. akari, and R. prowazekii to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – V. 41. – P. 578-582.
7. Ives T.J., Marston E.L., Regnery R.L., Butts J.D. In vitro susceptibilities of Bartonella and Rickettsia spp. to fluoroquinolone antibiotics as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2001. – V. 18. – P. 217-222.
8. Rolain J.M., Maurin M., Mallet M.N. et al. Culture and antibiotic susceptibility of Bartonella quintana in human erythrocytes // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – V. 47. – P. 614-619.
9. Anderson B.E., Neuman M.A. Bartonella spp. as emerging human pathogens // Clin. Microbiol. Rev. – 1997. – V. 10. – P. 203-219.
10. Margileth A.M. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2000. – V. 2. – P. 141-146.
11. Bass J.W., Vincent J.M., Person D.A. The expanding spectrum of Bartonella infections: I. Bartonellosis and trench fever // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1997. – V. 16. – P. 2-10.
12. Zeaiter Z., Fournier P.E., Raoult D. Genomic variation of Bartonella henselae strains detected in lymph nodes of patients with cat scratch disease // J. Clin. Microbiol. – 2002. – V. 40. – P. 1023-1030.
13. Bass J.W., Freitas B.C., Freitas A.D. et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998. – V. 17. – P. 447-452.
14. Reed J.B., Scales D.K., Wong M.T. et al. Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease // Ophthalmology. – 1998. – V. 105. – P. 459-466.
15. Foucault C., Barrau K., Brouqui P., Raoult D. Bartonella quintana bacteremia among homeless people // Clin. Infect. Dis. – 2002. – V. 35. – P. 684-689.
16. Ramirez Ramirez C.R., Saavedra S., Ramirez Ronda C.H. Bacillary angiomatosis: microbiology, histopathology, clinical presentation, diagnosis and management // Bol. Asoc. Med. P. R. – 1996. – V. 88. – P. 46-51.
17. Ahsan N., Holman M.J., Riley T.R. et al. Peliosis hepatis due to Bartonella henselae in transplantation: a hemato-hepato-renal syndrome // Transplantation. – 1998. – V. 65. – P. 1000-1003.
18. Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E. et al. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – V. 48, N 6. – P. 1921-1933.
19. Raoult D., Fournier P.E., Vandenesch F. et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis // Arch. Intern. Med. – 2003. – V. 163. – P. 226-230.
20. Maguina C., Garcia P.J., Gotuzzo E. et al. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 33. – P. 772-779.
21. Maguina C., Gotuzzo E. Bartonellosis new and old // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2000. – V. 14. – P. 1-22.

RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF BARTONELLOSIS

A.V. Bondarenko, V.M. Kozko, S.I. Pokhyl, O.V. Bondarenko, D.V. Katsapov

SUMMARY. *The brief epidemiologic and clinical characteristics of bartonellosis is adduced. The variety of clinical signs of this group of infectious diseases depends on the type of microorganism and condition of macroorganism immune system. Because of that recommendations concerning antibiotic therapy are different in each clinical situation. The treatment should be individual in each*

specific case and depend on clinical form and variant of disease. The various schemes of etiotropic therapy of patients are proposed.

Key words: bartonellosis, antibiotic therapy, immunity.

© Бондаренко А.М., 2007
УДК 616.993.191.2

А.М. Бондаренко

ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ВАГІТНИХ

Обласний комунальний заклад «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Наведені дані про сучасні засоби, методи і режими етіотропного лікування токсоплазмозу у вагітних і внутрішньоутробного токсоплазмозу плоду. Показано відсутність критеріїв оцінки ефективності антипаразитарної терапії токсоплазмозу у вагітних і внутрішньоутробного токсоплазмозу плоду. Обґрунтовано необхідність розробки таких критеріїв. Визначені напрямки подальших науково-практичних досліджень щодо антипаразитарної терапії токсоплазмозу у вагітних і внутрішньоутробного токсоплазмозу плоду.

Ключові слова: токсоплазмоз, вагітні, інфікування плоду, лікування.

Провідну роль у зростаючому рівні внутрішньоутробної патології відіграють TORCH-інфекції, серед яких одним з найбільш проблемних є токсоплазмоз, спричинений *T. gondii*. Незважаючи на багаторічні дослідження, питання діагностики і терапії токсоплазмозу у вагітної і плоду залишаються невирішеними. Якщо арсенал методів і засобів діагностики токсоплазмозу в цій групі за останні роки істотно і якісно зріс, то засоби етіотропної терапії цього паразитозу залишаються практично незмінними майже 20 років, а підходи, методи та режими їх використання досить суперечливі [1-6]. Передусім це стосується вибору антипаразитарних препаратів, режимів їх застосування, а також оцінки ефективності етіотропної терапії. Практично всі застосовувані для терапії токсоплазмозу антипаразитарні препарати мають досить високу токсичність, тератогенну дію і вимагають тривалого застосування, що може негативно відбитися на стані вагітної і її дитини, а отже етіотропна терапія повинна бути суворо обґрун-

тована, всебічно зважена і проводитися тільки у випадках вірогідно доведеного гострого токсоплазмозу у вагітної або при внутрішньоутробному інфікуванні плоду [1-3, 6, 7]. Тому метою цієї роботи був аналіз накопичених закордонних і вітчизняних наукових даних, клінічного досвіду та спроба узагальнити підходи до складних проблем терапії гострого токсоплазмозу у вагітних і при внутрішньоутробному інфікуванні плоду.

Слід також особливо зазначити, що сьогодні законодавчо знижений до 22 тижнів термін вагітності, при якому можливе її переривання за медичними показаннями, що стосується і випадків доведеного внутрішньоутробного інфікування плоду *T. gondii*. У цій ситуації етіотропна терапія залишається єдиною можливим засобом збереження життя майбутній дитині і максимального зниження наслідків її внутрішньоутробного інфікування.

Передусім необхідно чітко визначити категорії вагітних, яким необхідна етіотропна терапія. Це: інфіковані *T. gondii* під час вагітності; інфіковані не раніше, ніж за 3 міс. до вагітності і вагітні з реактивацією хронічного токсоплазмозу. Треба особливо вказати, що реактивація хронічного токсоплазмозу у вагітних вкрай рідкісне явище і практично не трапляється. Необхідно мати вагомі докази реактивації хронічного або латентного токсоплазмозу для проведення етіотропної терапії. Однак варто вказати на таку можливість у вагітних з імунodefіцитами: ВІЛ-інфікованих; пацієнтів, які тривалий час отримують імунodeпресанти (глюкокортикоїди і цитостатики при автоімунних захворюваннях і при трансплантації органів); у хворих, які одержували променеву терапію та з радіаційними ураженнями.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

У зазначених категоріях необхідно особливо виділити дві основні групи, в яких мета, засоби та режими застосування антипаразитарної терапії істотно відрізняються, а також залежать від строку вагітності: 1 – вагітні, інфіковані *T. gondii* без ознак інфікування плоду; 2 – з доведеним внутрішньоутробним інфікуванням плоду. Необхідно виділити ще одну додаткову проміжну групу – вагітні, інфіковані *T. gondii*, в яких ще не визначена наявність внутрішньоутробного інфікування плоду.

У більшості імунокомпетентних дорослих пацієнтів при гострому інфікуванні *T. gondii* практично відсутні суттєві порушення гомеостазу та клінічні прояви хвороби. Після активної фази інвазії токсоплазми фіксуються в тканинах макроорганізму, інкапсулюються в них і залишаються в неактивній, але життєздатній формі десятки років, навіть у випадку проведення етіотропної терапії [8, 9]. Захворювання в імунокомпетентних осіб, як правило, залишається непоміченим, перебігає латентно або субклінічно [3, 6, 7, 9]. Це обумовлює відсутність етіотропної терапії та не робить її життєво необхідною в цій групі пацієнтів при гострому інфікуванні *T. gondii*.

Так, в імунокомпетентних вагітних 1-ї групи етіотропна терапія проводиться в першу чергу і в основному з метою запобігти проникненню токсоплазм через плаценту та відвернути внутрішньоутробне інфікування плоду. Це визначає комплекс основних завдань антипаразитарної терапії в цій групі, а саме – вибір високоефективних етіотропних препаратів, що не токсичні або мають низьку токсичність, в яких практично відсутні побічні ефекти, що не мають тератогенної дії, нездатні накопичуватися в плаценті і проникати за плацентарний бар'єр. Особливе значення має категорична заборона застосування тератогенних препаратів у перші 14-18 тиж. вагітності, крім випадків, які загрожують життю самої вагітної [4, 8, 10].

Необхідно відзначити, що сьогодні препаратів, які повністю задовольняють таким умовам, не існує. Із всього арсеналу, застосовуваних нині антитоксоплазмозних препаратів – хлоридин (піриметамін), тетрацикліни, макроліди, сульфонаміди, триметоприм, хлорохін, імідазоли – найбільш близьким до зазначених вище характеристик є макролідний антибіотик спіраміцин (роваміцин). Це препарат вибору для пацієнтів 1-ї групи. Він не має тератогенної дії, є малотоксичним, вибірково проникає і накопичується у високій концентрації у фагоцитах (основному резервуарі токсо-

плазм), погано проникає через плацентарний бар'єр і накопичується в плаценті. Так, концентрація спіраміцину в крові плоду становить 50 %, а в плаценті – 500 % від його рівня в сироватці крові вагітної [11]. Його застосування тільки знижує ймовірність трансплацентарної передачі *T. gondii*, але не дозволяє її повністю виключити. Так, у I триместрі вагітності ризик такої передачі знижується з 25 до 8 %, в II триместрі – з 54 до 19 % і в III – з 65 до 44 % [11].

У літературі описані кілька режимів застосування спіраміцину для терапії токсоплазмозу у вагітних 1-ї групи. Слід особливо зазначити, що одні автори вважають за можливе його призначення навіть у ранній термін вагітності [7], а інші – можливим його призначення не раніше 16-го тижня гестації [1, 9]. Варто також вказати і на розбіжності в наведених нижче варіантах за тривалістю терапії, а також використанні безперервних і курсових режимів терапії і в 1-й, і в 2-й групах [1, 3, 4, 7].

Сьогодні дозування спіраміцину вказують як у міжнародних одиницях МО, так і у грамах. Тому, щоб уникнути плутанини, необхідно вказати, що 1 г спіраміцину відповідає 3 млн МО [11].

Нижче наведені можливі варіанти безперервного застосування спіраміцину в 1-й групі вагітних з гострим інфікуванням *T. gondii* без ознак інфікування плоду: по 1,5 млн МО 2 рази на добу протягом 6 тиж.; по 3 млн МО 2 рази на добу протягом 4-5 тиж.; по 2-3 млн МО 3 рази на добу протягом 10 днів [1]; по 1 г 3 рази на добу з перших тижнів гестації і до пологів [7].

До курсових режимів застосування спіраміцину можна віднести наступні. Препарат призначають по 2-3 млн МО або по 1 г 3 рази на добу циклами з тривалістю хіміотерапії 5-7-10 днів (оптимально 7 днів) [8, 9]. Курс складається з 2-3 циклів з перервою між ними 7-10 днів (оптимально 10 днів). Курсове лікування проводять 2-3 курсами з перервою між ними 1,5-2 міс. (оптимально 1,5 міс.) [8, 9]. Так, тривалість одного курсу з перервами між циклами становить 35-41 день, тривалість 2 курсів з перервою між курсами – 4 міс. і трьох курсів – 7 міс. Окремі автори рекомендують чергувати 3-тижневі безперервні курси прийому спіраміцину з двотижневими перервами до кінця вагітності [7]. Варто вказати, що обов'язковою умовою терапії спіраміцином є застосування антигістамінних препаратів у звичайних середньотерапевтичних дозах.

Застосування комплексу піриметаміну із сульфонамідами або іншої комбінації антитоксоплаз-

можних препаратів у 1-й групі вагітних не має особливих переваг за ефективністю і обмежено до-сить високою токсичністю та можливістю застосування тільки після 18-20-го тижня вагітності [1, 7, 8, 10].

У випадку народження дитини без клінічних ознак токсоплазмозу від інфікованої матері 1-ї групи йому проводиться етіотропна терапія як у свідомо інфікованої дитини доти, поки не будуть отримані переконливі докази відсутності інфікування. Максимальний строк такої діагностики не повинен перевищувати 3-4 тиж.

Тактика проведення етіотропної терапії в 1-й групі вагітних обов'язково припускає динамічний контроль можливого внутрішньоутробного інфікування плоду. Провідним, раннім і об'єктивним критерієм (до появи видимих при сонологічному (УЗД) дослідженні ушкоджень плоду) є детекція проникнення токсоплазм через плацентарний бар'єр за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Однак це обстеження по суті є інвазивним, тому що вимагає для дослідження навколоплідні води (амніоцентез) або кров плоду (кордоцентез), що само по собі небезпечно в плані можливого переривання вагітності при маніпуляціях на матці і судинах плоду. Отже, ПЛР сьогодні не може бути використана як динамічне дослідження, тому що припускає багаторазове використання інвазивних методів для забору матеріалу.

Доступним, практичним і неінвазивним методом виявлення можливого внутрішньоутробного зараження плоду на сьогодні є УЗД, яка повинна проводитися кожні 2 тижні. Однак її діагностична цінність невелика, тому що виявляє ушкодження плоду, що вже сталися, а отже обумовлює пізній початок антипаразитарної терапії, що різко знижує її ефективність. У цій ситуації стає очевидною практична відсутність реальних критеріїв і методів ранньої динамічної діагностики внутрішньоутробного інфікування плоду.

У випадку доведеного внутрішньоутробного токсоплазмозу плоду такі вагітні автоматично переходять у 2-у групу, принципи і методи етіотропної терапії для якої будуть наведені нижче. Однак з об'єктивних причин у ряду вагітних з доведеним гострим токсоплазмозом неможливо або в даний момент не можна визначити наявність інфікування плоду. Це найбільш складна в плані вибору засобів і режимів антипаразитарної терапії група вагітних. У більшості це стосується осіб з ранніми строками вагітності (до 18-22 тиж.). У цьому випадку єдиним препаратом вибору, як і у ва-

гітних 1-ї групи, є спіраміцин, що пов'язано з відсутністю в нього тератогенних властивостей на відміну від інших антитоксоплазмозних препаратів. Режими його застосування аналогічні режимам у 1-й групі. Подальша тактика етіотропної терапії визначається вирішенням питання про інфікування плоду. У випадку його відсутності терапію спіраміцином продовжують в одному з режимів для 1-ї групи. Якщо інфікування життєздатного плоду доведене – вирішують питання або про переривання вагітності (якщо для цього є підстави: ушкодження, не сумісні надалі з розвитком плоду або пов'язані з формуванням серйозних ушкоджень, не сумісних з нормальною життєдіяльністю після народження, при обов'язковій згоді вагітної у всіх випадках), або про подальшу антипаразитарну терапію, але вже власне токсоплазмозу плоду.

Практика показала, що використання спіраміцину для лікування внутрішньоутробного токсоплазмозу неефективне, що пов'язано з його поганим проникненням через плаценту і низьким рівнем накопичення в крові і тканинах плоду [1, 3, 7]. Тому для вагітних 2-ї групи (з інфікованим плодом) необхідні високоефективні антитоксоплазмозні препарати, здатні проникати через плаценту, проникати в кров, тканини і клітини плоду в концентраціях, які забезпечують відносно *T. gondii* статичний і цидний ефекти. До них належать: хлоридин, хлорохін, сульфонаміди і тетрацикліни, застосування яких можливе тільки після 18-го тижня вагітності. Слід відзначити, що найбільша ефективність антитоксоплазмозних препаратів відзначена тільки при їх комбінації і значно знижується при монотерапії. Найбільш ефективною комбінацією є піриметамін і сульфонаміди (комплексний препарат фансидар: 25 мг хлоридину + 500 мг сульфадоксину) [4, 8-10]. Зворотною стороною високої ефективності є підвищення токсичності і тератогенного ефекту терапії.

Необхідно особливо відзначити серйозні труднощі в призначенні етіотропної терапії у випадках підтвердженого внутрішньоутробного токсоплазмозу в перші 18 тиж. вагітності. Варто відразу вказати, що такі випадки вкрай рідкі. У даній ситуації спіраміцин неефективний, а інші антитоксоплазмозні препарати не можуть застосовуватися через їх тератогенну дію. Фактично етіотропна терапія інфікованого плоду в перші 18 тиж. гестації неможлива або неефективна. Однак, незважаючи на дані про відсутність ефективності роваміцину в терапії внутрішньоутробного токсоплазмозу

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

мозу [4, 5, 7, 8] і рекомендаціях його призначення не раніше 16-го тижня вагітності [8-10], але з урахуванням відсутності у препараті тератогенної дії та все ж можливості його проникнення через плацентарний бар'єр у кров і тканини плоду, в цьому випадку доцільно використати ровамідин, навіть з урахуванням мінімального шансу на успіх. Дози і режими застосування ровамідину в цій групі вагітних аналогічні використуванню у 1-й групі. Надалі, після 18-го тижня, якщо плід залишається життєздатним, без ознак ушкоджень, не сумісних у майбутньому з нормальним розвитком плоду і його життєздатністю, терапію спіраміцином припиняють і призначають хіміотерапію комбінацією хлоридину і сульфадоксину (фансидаром) у режимах, описаних нижче для 2-ї групи вагітних з інфікованим плодом.

Надто важливо саме вірогідне і раннє підтвердження інфікування плоду *T. gondii*: виявлення токсоплазм у навколоплідних водах і/або крові плоду (амніоцентез і кордоцентез можливі тільки після 18-го тижня гестації) за допомогою ПЛР, імунофлюоресцентного, культурального або біологічного методів до появи морфологічних ознак ушкоджень плоду при УЗД, що можливо тільки після 20-22-го тижня гестації (оцінка життєздатності можлива з 6-8-го тижня). Але варто вказати, що негативні результати досліджень не є абсолютним доказом відсутності внутрішньоутробного інфікування плоду.

У 2-й групі хлоридин призначають усередину в перші 2 дні в дозі насичення 100 мг/добу в 2 прийоми. Потім дозу знижують до 50 мг/добу також у 2 прийоми. Одночасно усередину призначають сульфадіазин (або інший сульфонамід) у перші 2 дні в дозі 75 мг/кг/добу в 2 прийоми, а потім дозу збільшують до 100 мг/кг/добу, але добова доза сульфонамідів не повинна перевищувати 4,0 г! Можливо також включення до складу терапії і спіраміцину [7, 9, 12]. У зазначених дозах і режимах терапію проводять до пологів [7].

Більш зручне застосування вже готової комбінації – фансидару, що містить в 1 таблетці 25 мг хлоридину і 500 мг сульфадоксину. Препарат призначають у перші 2 дні в дозі насичення 4 таблетки на добу в 2 прийоми, а потім дозу знижують до 2 таблеток на добу також в 2 прийоми. Слід зазначити, що у випадку застосування фансидару добові дози сульфонамідів знижуються порівняно із зазначеними вище. Однак у літературі немає даних про зниження в цьому випадку ефективності терапії, а, навпаки, є дані про її підвищення [13].

Як і в 1-й групі, поряд з безперервним режимом проведення етіотропної терапії, використовується і курсове лікування. Терапію хлоридином із сульфонамідами або фансидаром проводять у зазначених вище дозах у курсових режимах, аналогічних для вагітних 1-ї групи. Курс складається з 2-3 циклів з перервою між циклами 7-10 днів. Тривалість циклу хіміотерапії 5-10 днів (оптимально 7 днів). Курсове лікування проводять 2-3 курсами з перервою між ними 1,5-2 міс. (оптимально 1,5 міс.). Необхідно вказати, що при внутрішньоутробному інфікуванні плоду етіотропне лікування токсоплазмозу необхідно продовжити відразу після народження дитини.

Хіміотерапія, особливо при використанні піриметаміну і сульфонамідів, досить токсична. У першу чергу – мієло-, нефро- і гепатотоксична. Можливі ускладнення і з боку травної системи, аж до розвитку кровотеч. Тому у вагітних обов'язковий жорсткий щотижневий лабораторний контроль наступних показників: гемо-, уро-, коагулограми; печінкового і ниркового комплексів.

Для профілактики токсичної дії на кістковий мозок антипротозойних препаратів (які блокують синтез фолієвої кислоти) одночасно призначають як антидот один з препаратів фолієвої кислоти: фолінат кальцію – по 6 мг 1 раз на добу (дозу збільшують до 10-50 мг на добу при застосуванні високих доз піриметаміну) або парентерально лейковорин по 5-20 мг 1 раз на добу [1, 4, 7]. Лейковорин не токсичний, навіть при застосуванні дуже високих доз ознак передозування не спостерігається. Прийом препаратів фолієвої кислоти триває весь період застосування антипротозойних препаратів і триває ще 1-2 тиж. після їх відміни [12]. Використовують також пекарські дріжджі по 3-4 таблетки щодня. Обов'язкове застосування антигістамінних засобів у звичайних середньотерапевтичних дозах протягом всього курсу хіміотерапії. Варто особливо вказати на не рідку помилку використання замість фолієвої фолієвої кислоти. Така заміна призводить до зниження ефективності хіміотерапії, тому що основним механізмом антипаразитарної дії хлоридину, хлорохіну і сульфонамідів є пригнічення у *T. gondii* синтезу фолієвої кислоти, а її застосування фактично нівелює їх антипаразитарний ефект. Фолієва ж кислота вільно включається в метаболізм клітин людини, але не може метаболізуватися токсоплазмами [7, 8], а отже не може знизити ефективність етіотропної терапії.

Необхідно також зупинитися на одному з методів етіотропної терапії токсоплазмозу – імуноте-

рапії специфічним антитоксоплазмозним імуноглобуліном людини, отриманим від імунізованих донорів [14]. За рекомендацією виробника, імуноглобулін можна використати не раніше 12-15 тиж. гестації [14]. Препарат вводять тільки внутрішньом'язово по 1,5 мл (225 МО) 1 раз в 3 дні. Курс складається з 7 ін'єкцій. Його повторюють після 30 тиж. вагітності за тією ж схемою. З огляду на наявність в імунокомпетентних вагітних достатнього рівня власних антитоксоплазмозних антитіл (IgG), які вільно проникають через плаценту в кров плоду, використання специфічного донорського імуноглобуліну теоретично і практично недоцільне. Напаки, в інфікованих вагітних з імунодефіцитами, застосування специфічного імуноглобуліну виправдане, але ефективне тільки в комплексі з хіміотерапією. Не слід забувати, що імуноглобулін донорський препарат, тому не можна повністю виключити можливість передачі з ним реципієнтові парентеральних інфекцій, а також можливість виникнення розвитку алергічних реакцій.

Деякі автори вважають, що етіотропну терапію потребують імунодефіцитні вагітні з хронічним токсоплазмозом без ознак його реактивації [7]. У цьому випадку терапія проводиться з метою запобігання можливій реактивації паразитозу. Лікування проводять спіраміцином по 1 г 3 рази на добу безперервним курсом протягом всієї вагітності [7]. У цій групі вагітних також доцільне використання специфічного імуноглобуліну в режимі, зазначеному вище, але також з урахуванням можливих побічних ефектів.

Закінчуючи аналіз, варто вказати, що режими застосування у вагітних антитоксоплазмозних препаратів, з огляду на їх високу токсичність, повинні коригуватися з обов'язковим урахуванням індивідуального типу або активності (низької, середньої або високої) їх метаболізації і виведення. Від цього напряму залежить ефективна доза препаратів, а також ризик розвитку токсичних і побічних ефектів етіотропної терапії [3, 6, 10]. У разі терапії внутрішньоутробного токсоплазмозу ідеальним також було б проведення аналогічного дослідження одночасно у матері і плоду [3]. Доцільно такі дослідження проводити щодо хлоридину і сульфонамідів (фансидару) як найбільш ефективної комбінації для терапії внутрішньоутробного токсоплазмозу. Зважаючи на те, що одним з основних шляхів метаболізму обох препаратів є ацетилювання, для дослідження активності їх метаболізації можна рекомендувати доступний і про-

стий метод визначення активності ацетилювання за сульфадимезином [13]. На жаль, сьогодні дослідження типу метаболізації для коригування режимів етіотропної терапії при гострому інфікуванні вагітної і плоду *T. gondii* не тільки не проводяться, але навіть не згадуються в жодному з маси доступних джерел стосовно терапії токсоплазмозу. Єдиним виправданням цьому є необхідність використання при дослідженні типу метаболізації плоду інвазивних методик з високим ризиком ускладнень. Однак необхідно відзначити, що тип метаболізації генетично детермінований і, визначивши його в батьків майбутньої дитини, можна з достатньою ймовірністю судити про нього і у плоду.

Наведені вище режими антипаразитарної терапії у вагітних досить різноманітні. Тому вже в групі інфікованих *T. gondii* вагітних без внутрішньоутробного інфікування плоду перед лікарем постає досить складне завдання вибору певного варіанту терапії. У доступній літературі немає чітких даних про переваги будь-якого з описаних вище режимів застосування етіотропної терапії [4-6], а в Україні на сьогодні немає офіційних протоколів терапії вагітних, інфікованих *T. gondii*. Також сьогодні фактично не існує реальних критеріїв оцінки ефективності антитоксоплазмозної терапії, а загальноприйняті клінічні критерії з урахуванням практичної відсутності клінічних проявів токсоплазмозу використати неможливо. У жодному з доступних джерел немає достатнього обґрунтування тривалості антитоксоплазмозної терапії. Очевидно, вона зумовлена тривалою активністю збудника, його тривалою реплікацією із загрозою подальшої дисемінації, можливо низькою чутливістю токсоплазм до використовуваних етіотропних препаратів. Однак реальної оцінки зазначених показників сьогодні немає. Єдиним критерієм у даній ситуації може бути тільки рівень реплікативної активності збудника (за аналогією з вірусними інфекціями), але реального методу її оцінки при токсоплазмозі на сьогодні не існує. Єдиним з лабораторних методів, що може нині претендувати на можливість такої оцінки, є метод визначення як наявності, так і рівня ДНК *T. gondii* у крові й інших біологічних середовищах матері та плоду, а також в амніотичній рідині в ПЛР. Однак це тільки сміливе припущення, тому що існує багато теоретичних і практичних складностей такої оцінки та її вірогідності, а дотепер у доступній літературі з даної проблеми немає даних експериментальних робіт.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Детальний аналіз викладеного матеріалу приводить до наступних висновків. Проблема етіотропної терапії гострого токсоплазмозу у вагітних і внутрішньоутробного токсоплазмозу сьогодні далеко від свого вирішення і ставить більше питань, ніж дає відповідей, що нагально потребує нових, обґрунтованих і удосконалених практичних рішень і формує насущні завдання науково-практичних досліджень:

1. На базі експериментальних робіт, накопиченого наукового і практичного досвіду необхідно розробити вірогідні критерії оцінки ефективності проведення етіотропної терапії у вагітних і плоду, інфікованих *T. gondii*, а також критерії і безпечні методи ранньої й динамічної діагностики внутрішньоутробного інфікування плоду.

2. Визначити необхідність проведення і залежність від строків інфікування антипаразитарної терапії у вагітних, інфікованих *T. gondii* до вагітності.

3. Необхідно розробити обґрунтовані, раціональні підходи до вибору режимів і засобів антипаразитарної терапії вагітних, інфікованих *T. gondii*, а також особливу увагу приділити розробці терапії внутрішньоутробного токсоплазмозу.

4. Уже сьогодні для практичної охорони здоров'я необхідно створити протоколи діагностики і терапії для вагітних, інфікованих *T. gondii*, і для внутрішньоутробного токсоплазмозу.

Література

1. Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практич. подходы // Вестник инфектологии и паразитологии. – <http://infectology.ru/mnenie/index.asp>, 10.12.2006.
2. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. – Л.: Медицина, 1990. – 170 с.
3. Ковалева Н.М. Токсоплазмоз как оппортунистическая инфекция // Сучасні інфекції. – 2000. – № 1. – С. 44-50.
4. Овчинников А.К., Кремнева В.Ф. Фармакология антипротозойных средств. – М.: Изд-во Университета дружбы народов, 1990. – 163 с.
5. Пипа Л.В. Токсоплазмозна інфекція у дітей: особливості перебігу, діагностики, лікування: Дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2005. – 326 с.
6. Писарева С.П., Толкач С.Н., Литвинов С.К. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза у беременных // Здоровье женщины. – 2004. – № 19. – С. 1-5.

7. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.

8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М., 2006 // http://vidal.ru/vidal_2006/info/acts/a_1249.htm, 10.12.2006.

9. Токсоплазмоз. Клініка діагностика та лікування: Метод. рекомендації / Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Козюк П.М. та ін. – Полтава, 2002. – 24 с.

10. Чернышова Л.И. Токсоплазмоз у детей // Сучасні інфекції. – 2000. – № 1. – С. 75-84.

11. Gratzl R., Sodeck G., Platzner P. et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neosporamycin in maternal serum and amniotic fluid // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2002. – V. 21, N 1. – P. 12-16.

12. Vimercati A., Angelici M.C., De Cosmo L. et al. Prevention and treatment of congenital toxoplasmosis: organization protocol // Minerva Ginecol. – 2004. – N 2. – P. 171-178.

13. Gilbert R.E., Gras L., Wallon M. et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France // Int. J. Epidemiol. – 2001. – V. 30, N 6. – P. 1303-1308.

14. Peyron F., Wallon M.O. Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy // Expert Opin. Pharmacother. – 2001. – V. 2, N 8. – P. 1269-1274.

TREATMENT OF TOXOPLASMOSIS IN PREGNANT WOMEN

A.M. Bondarenko

SUMMARY. *The data and analysis of the possible means, methods and modes of antiparasitic treatment of toxoplasmosis at pregnant women and prenatal fetus toxoplasmosis are given. The absence of the criteria of efficiency rating of antiparasitic therapy of toxoplasmosis at pregnant women and prenatal toxoplasmosis is shown. The necessity of working out of such criteria is proved. The directions of the further scientific-practical researches concerning antiparasitic therapy of toxoplasmosis at pregnant women and prenatal toxoplasmosis are designated.*

Key words: *toxoplasmosis, pregnant women, infectioning of fetus, treatment.*

© Рікберг А.Б., Копча В.С., 2007
УДК 616.9(061.64)

А.Б. Рікберг, В.С. Копча

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У ГАЛУЗІ ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ

ЗАТ «Український науково-виробничий центр проблем дезінфекції» (м. Київ),
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обговорено сучасні досягнення в галузі стерилізації. Звернено увагу на вибір адекватних технологій стерилізації та новітні засоби контролю її якості. Висвітлено перспективи впровадження в Україні прийнятої у США так званої дезінфекції високого рівня.

Ключові слова: стерилізація, інфекційний контроль, дезінфекція високого рівня.

Контроль процесів при стерилізації

Проблемам профілактики внутрішньолікарняних інфекцій приділяється значна і зростаюча увага у багатьох країнах світу, у тому числі в Україні та інших країнах пострадянського простору. Так, серед причин україн неадекватного стану справ зі стерилізацією виробів медичного призначення зазначається наступне: «...регламентований контроль за стерилізацією не адекватний для експлуатованого в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) обладнання. Усі документи МОЗ України до теперішнього часу вимагають від користувачів і морально застарілого, і сучасного автоматичного стерилізатора однакового контролю. При цьому не враховується конструктивний рівень, технічний стан і ступінь фізичного зносу апаратури, рівень технічного обслуговування, ступінь підготовки технічного персоналу. Досі контроль за стерилізацією розділений між ЛПЗ й органами санепідемнагляду. При цьому держсанепідемнагляд, який не несе юридичної відповідальності за стан стерилізації, доручений контроль найбільш інформативним біологічним методом. ЛПЗ, відповідаючи за стан стерилізації, застосовують окремі методики, що не дозволяють зробити висновок про надійну стерилізацію. Ситуація вимагає негайної корекції системи контролю відповідно до вимог законодавства і реальної відповідальності» [1].

Зазначену визначальну, прийняту в більшості країн вимогу про регулярне використання бакте-

ріологічного методу контролю роботи стерилізаторів у повсякденній роботі ЛПЗ України до недавнього часу здійснити було неможливо. Дійсно, при традиційному підході як виготовлення біотестів, так і облік результатів контролю роботи стерилізаторів з їх допомогою (культивування у спеціально приготованих живильних середовищах при дотриманні антисептичних умов та ін.) припускають наявність мікробіологічних лабораторій, суворого режиму їх роботи, висококваліфікованого персоналу, численного й дорогого спеціального обладнання. Саме через ці обставини бактеріологічний метод контролю за допомогою біотестів застосовується тільки персоналом дезінфекційних станцій і дезвідділів санепідемстанцій, але не працівниками ЛПЗ й інших організацій для самоконтролю. При цьому у багатьох випадках реально використовувані біотести за якістю виконання не відповідають навіть давнім, але досі діючим нормам [2]. Отже, найбільш використовувані засоби бактеріологічного контролю потребують додаткового контролю за допомогою надійніших інструментів. Якщо разом з цим нагадати, що в ієрархії засобів контролю біологічний метод розглядається фахівцями як найбільш достовірний і навіть еталонний, то при сумніві в його відповідності нормам і вимогам якості розпадається вся система контролю.

Положення ще більше ускладнюється тим, що введені в дію багато років тому нормативні документи [3, 4] не враховують розроблені в останні роки міжнародним професійним співтовариством численні й обґрунтовані жорсткі стандарти, рекомендації та ін. Так, наприклад, передбачена процедура приготування і випробування біотестів не відповідає вимогам стандартів ISO 1138-1:1994 та ISO 1138-2:1994 (біологічні індикатори) [4].

Можна також стверджувати, що виготовлення хімічних індикаторів для контролю роботи стерилізаторів, які відповідали б сучасним стандартам,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

можливе тільки в умовах високотехнологічних спеціалізованих підприємств.

Однак використання деяких типів сучасних і відповідних міжнародним стандартам індикаторів, які зараз стали доступними для українських фахівців, принципово змінює можливості при здійсненні контролю роботи стерилізаторів. Зупинимось детальніше на індикаторах, призначених для контролю парових і газових стерилізаторів. Підвищена увага до них пояснюється їх найбільшою та обґрунтованою поширеністю в зарубіжній практиці, а також необхідністю для цих технологій контролювати велику кількість критичних параметрів.

Біологічні індикатори типу *Attest* (компанія 3M, США) є мініатюрними пристроями, що містять біотест зі стандартною кількістю відповідних високостійких спор, роздавлену ампулу з живильним середовищем і рН-чутливим барвником, м'який пластиковий корпус і ковпачок з фільтром, проникним для стериліанту, але здатним запобігти контамінації мікроорганізмами (мал. 1). При контролі індикатор поміщають в найбільш інформативну, складну для обробки зону стерилізатора. Для оцінки результату дії стисканням корпусу ламають ампулу з живильним середовищем, після чого її поміщають на 24-48 год у звичайний інкубатор або міні-інкубатор (мал. 2). Про результат судять за зміною кольору живильного середовища. Цей тип індикаторів можна образно назвати мікролабораторіями. Дійсно, їх застосування для бактеріологічного методу контролю виключає необхідність у мікробіологічних лабораторіях, у залученні спеці-



Мал. 2. Біологічні індикатори типу *Attest* та інкубатори для них.



Мал. 1. Біологічний індикатор типу *Attest*:

1 – пластиковий корпус, 2 – паперова смужка зі спорами, 3 – мікропористий фільтр, 4 – ампула з живильним середовищем і рН-чутливим барвником, 5 – ковпачок.

ального персоналу, вимагає мінімум устаткування і простих навиків. За відсутності у користувача навіть мінімального оснащення індикатори можуть бути доставлені в будь-яку лабораторію без ризику контамінації і спотворення результатів.

Використання сучасних біоіндикаторів дозволяє застосовувати бактеріологічний метод контролю для самоконтролю практично будь-яким користувачем.

Відкривається також можливість вирішити ще одне актуальне завдання – обґрунтовано збільшити частоту контролю стерилізаторів. Дійсно, уявлення про необхідну нормативну періодичність контролю стерилізаторів склалися для розрахованого терміну їх нормальної експлуатації. За

ситуації, коли 50 і більше відсотків парку стерилізаторів зношена [5], а нормативні терміни експлуатації для значної його частини перевищені в 2-3 рази [6], вірогідність збоїв у роботі устаткування і, відповідно, неякісної стерилізації істотно зростає. У цих умовах і аж до нормалізації стану технічного парку в Україні виникає необхідність встановлення свого роду «антикризового» режиму контролю й моніторингу з використанням адекватних засобів, до яких можуть бути, зокрема, віднесені зазначені біоіндикатори *Attest*.

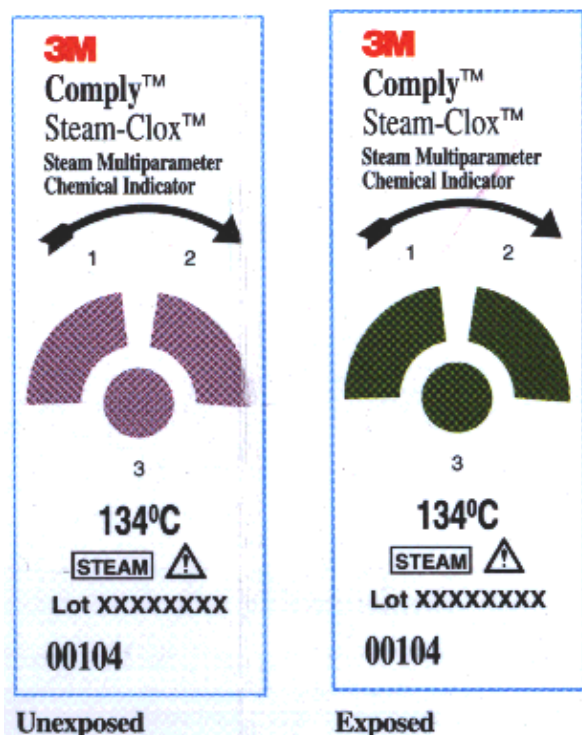
Особливістю цих індикаторів і, тим більше, традиційних, є порівняно довгий період очікування результатів після інкубації і, відповідно, необхідність у багатьох випадках використання оброблених виробів до отримання результатів бактеріологічного контролю і підтвердження необхідної вірогідності стерильності. Ця проблема виключається при використанні інших, найсучасніших модифікацій біологічних індикаторів – індикаторів швидкої дії (*Rapid Readaut Biological Indicator 3M Attest*), які також зареєстровані в Україні. Після вилучення зі стерилізатора індикатори цього типу поміщають в спеціальний автоматизований інкубатор-вимірник для термостатування й аналізу рівня флуоресцентного світіння, пов'язаного з життєдіяльністю спор (мал. 3). У цій системі вже через 4 год отримують відповідь, аналогічну отримуваний при традиційній технології через 7 діб.



Мал. 3. Автоматизований інкубатор-вимірник для термостатування й аналізу рівня флуоресцентного світіння індикаторів швидкої дії.

Разом з описаними біоіндикаторами варто виділити два типи хімічних індикаторів. Мультипараметричні хімічні індикатори *3M Comply Steam-Clox* призначені для контролю парових стерилізаторів

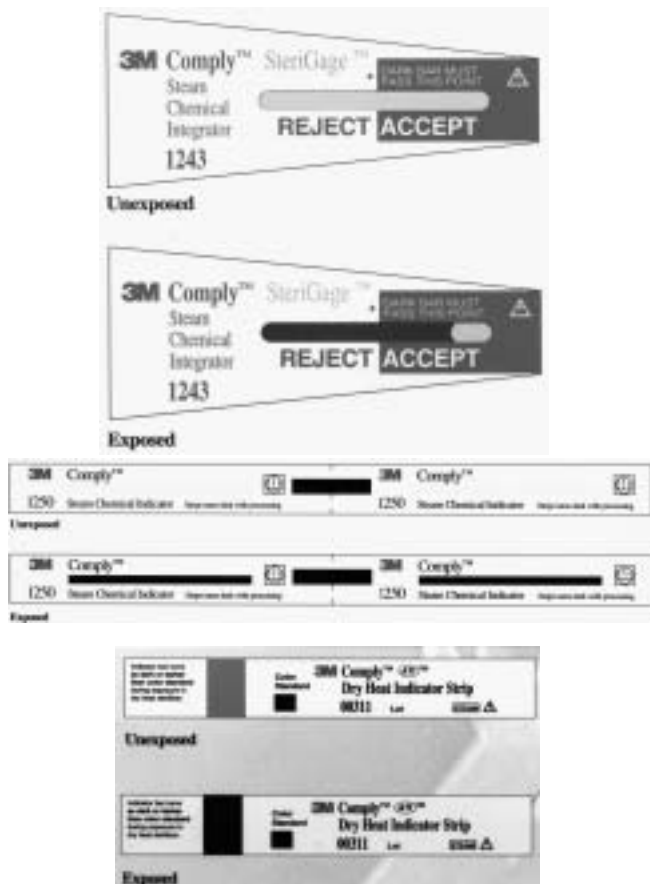
(мал. 4). Залежно від особливостей зміни кольорів декількох сегментів малюнка на індикаторі після процесу стерилізації можна не тільки виявити випадки неефективної обробки, але й диференціювати відхилення від правильних режимів роботи апаратури: перегріту пару, вологу пару, а також надмірну експозицію. Відтак, такий тип індикаторів називають також «діагностичними». Ці особливості дуже простих у застосуванні та недорогих виробів можуть зробити їх цінним інструментом при ревізії стану парку стерилізаторів, а також при їх ремонті й налаштуванні.



Мал. 4. Мультипараметричні хімічні індикатори *3M Comply Steam-Clox* (зліва – фіолетовий колір сегментів вказує на неадекватну обробку, справа – темно-зелений колір є ознакою правильної стерилізації).

Особливу роль у вирішенні зазначених необхідних і масштабних завдань у ЛПЗ, а також для розширення об'ємів перевірок роботи стерилізаторів в інших актуальних сферах (аптеки, косметологічні салони, підприємства харчової промисловості та ін.) можуть зіграти індикатори *3M Comply Staregase*-інтегратори (мал. 5). Інтегратори є відмінним прикладом компромісу інформативності, простоти у використанні та економічності. Хімічні індикатори цього типу за міжнародною класифікацією належать до класу 5. Ці свого роду «інтелектуальні» індикатори задумані й реалізовані так, щоб реагувати на певну су-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 5. Хімічні індикатори та інтегратори.

купність значень всіх критичних параметрів і їх відхилень від допустимих меж для конкретного процесу стерилізації максимально близько до того, як реагували б на них адекватно підібрані спори. Індикатор «враховує», наприклад, той факт, що збільшення числа загиблених спор можна досягти як підвищенням температури без зміни експозиції, так і збільшенням експозиції при незмінній температурі. Візуально цьому відповідає однакове переміщення темної смужки у віконці індикатора для цих двох випадків. У цілому, інтегратори реагують максимально подібно до біологічних індикаторів.

Додатково до цього можна також відзначити наступні особливості інтеграторів. Вони спрацьовують практично миттєво; оцінка якості роботи стерилізаторів проводиться безпосередньо після процесу; інтерпретація результатів є однозначною і позбавлена суб'єктивності; вартість інтеграторів суттєво нижча від вартості біологічних індикаторів; індикатор після дії може зберігатися як матеріальне підтвердження результатів роботи стерилізаторів, архівуватися. Вказані обставини є важливими як у повсяк-

денній роботі, так і в експертних, спірних, арбітражних, страхових та інших складних випадках.

Проблеми вибору адекватних технологій стерилізації

Разом з проблемами контролю, заслуговує на подальше обговорення, адаптацію та відповідне віддзеркалення у вітчизняних нормативних документах ряд прийнятих за кордоном підходів, пов'язаних з вибором придатних і оптимальних методів стерилізації виробів медичного призначення (ВМП) різних типів.

Так, зокрема, слід визнати загальноприйнятим за кордоном підхід, при якому стерилізація паром, повітряним або газовим методами розглядається як основні технології, а стерилізація розчинами хімічних речовин як допоміжна [7]. Для пояснення такої оцінки стерилізації розчинами хімічних засобів наголошується, що вироби стерилізуються без упаковки і після обробки необхідна їх промивка стерильною рідиною, що може призвести до вторинного обсіменіння мікроорганізмами простерилізованих виробів. На практиці наявність або відсутність контамінації можна встановити тільки на основі посівів на стерильність – через 14 діб за діючими рекомендаціями, що виключає можливість доказової оцінки повної безпеки використання виробів до їх фактичного застосування.

Для цього типу стерилізації, на відміну від основних методів, у реальній практиці немає обґрунтованої, розвиненої та надійної системи контролів (підтверджуючих і таких, що документують сам факт обробки, дотримання необхідних параметрів – біоіндикаторів, інтеграторів та ін.). Іншими словами, на належному рівні не забезпечується ні валідація, ні моніторинг. У цих умовах санітарно-епідеміологічна служба (та й самі користувачі) практично не мають можливостей ефективно й достовірно контролювати процес.

Теоретично сприятливішою виглядає ситуація при використанні автоматизованого устаткування для миття, дезінфекції та стерилізації. Проте система стандартів і засобів контролю в цій галузі перебувають лише у стадії становлення або на початкових етапах впровадження. Крім того, в даний час процедура стерилізації розчинами в Україні (втім, як і дезінфекції) у більшості випадків проводиться без автоматизованих технічних засобів. Приклад піонерського інженерного рішення в цій галузі – 3M Data Logger – комп'ютеризована система для температурно-тимчасового моніторингу в мийно-дезінфікуючих машинах.

Існують також фундаментальніші проблеми, зв'язані з використанням розчинів хімічних речовин з метою стерилізації виробів медичного призначення. Дійсно, відповідно до прийнятих сучасних уявлень, твердження про стерильність стосовно основних методів пов'язане з досягненням певного значення параметра, названого «рівнем забезпечення стерильності» (*sterility assurance level* – *SAL*). Однак, згідно з основним документом про вимоги до рідких хімічних стериліантів/дезінфектантів високого рівня, прийнятим в 2000 р. Агентством з контролю за лікарськими засобами і харчовими продуктами у США (FDA), такий підхід стосовно рідких хімічних стериліантів практично непридатний. Відтак, FDA підкреслює, що стерилізація ними не завжди забезпечує такий же рівень стерильності, що й інші методи стерилізації, і рекомендує обмежити їх використання тільки для тих термочутливих пристроїв, для яких інші методи непридатні. На практиці такі препарати значно частіше використовуються не для стерилізації, а для дезінфекції високого рівня (ДВР) для виробів, віднесених до категорії напівкритичних.

З урахуванням цього, при стерилізації виробів з термолабільними і, тим більше, чутливими до вологи елементами безумовну перевагу слід віддати стерилізації газами, серед яких на сьогодні домінує стерилізація етиленоксидом. Висока ефективність і винятково щадна дія на конструкційні матеріали зумовили широку сферу використання цієї технології, передусім для обробки оптичних інструментів, імплантантів, ендоскопічної апаратури та ін. [8]. На наш погляд, стерилізація газами перспективна також для обробки інструментів для кріохірургії, гіпертермії, ультразвукової терапії та хірургії, ультразвукової діагностики, інвазивних електродів, датчиків та ін., а також при спробах розробки надійної технології стерилізації деяких одноразових виробів з метою їх повторного використання (нормативні аспекти повторного використання одноразових виробів у США детально обговорені [9]).

Поряд із запровадженням обладнання для стерилізації газом в окремих установах для власних потреб, становить інтерес розгляд можливості обслуговування багатьох користувачів, у тому числі на госпрозрахунковій основі. У перспективі холодна стерилізація могла б також стати однією з форм високопрофесійних послуг, які надавалися б організаціями державної санітарно-епідеміологічної служби за рахунок бюджетних засобів або за плату.

Дезінфекція високого рівня

Ще одним важливим напрямом, запозиченим із зарубіжної практики і таким, що вимагає зваженого ставлення при впровадженні, є так звана дезінфекція високого рівня. Враховуючи те, що поняття і практика ДВР відбуваються і найсуворіше регламентовані у США, виділимо деякі положення, сформульовані FDA.

Дезінфектанти високого рівня визначаються як герміциди, які при використанні відповідно до інструкції інактивують всі патогенні мікроорганізми, за винятком великої кількості бактерійних ендоспор. Далі уточнюється, що ДВР – це стериліант, використовуваний при тих же режимах (у тих же концентраціях, при тих же температурах тощо) за винятком коротшого часу.

Ясно, що епізодів «короткого часу» може бути необмежено багато і виявлення конкретного припускає наявність обґрунтованого протоколу випробувань. Розробка таких протоколів вимагає системного обліку багатьох чинників і, зокрема, обліку особливостей процесів підготовки виробів до стерилізації та дезінфекції високого рівня, прийнятих у тій або іншій країні. Останні на практиці мають певні відмінності. У результаті є приклади, коли один і той же стериліант у різних країнах рекомендують використовувати для ДВР при різних експозиціях (у більш загальному вигляді можна стверджувати, що не тільки ДВР, але й будь-які дезінфекційні засоби потребують адаптації до вимог країни-користувача і дуже часто застосовуються у різних режимах).

Зі сказаного ясно, що впровадження дезінфектантів високого рівня вимагає розробки й використання певної нормативної бази. Такої нормативної бази для ДВР в Україні поки немає. Більше того, в офіційній і загальнодоступній формі її немає навіть для стериліантів, тобто має місце подвійна невизначеність. Далі, якщо для інших відповідальних процесів (дезінфекція, стерилізація та ін.) передбачені певні процедури контролю якості, то питання про контроль якості дезінфекції високого рівня, мабуть, залишається відкритим. Слід також обґрунтувати розмежування сфер використання стерилізації і ДВР. Так, наприклад, у питанні про допустимість ДВР замість стерилізації при обробці ендоскопічних інструментів, більшість з яких належить до критичних виробів, існують діаметрально протилежні думки.

Серйозної підготовки вимагає також впровадження самої технології дезінфекції високого рівня. Це, зокрема, пов'язано з тим, що правильно ви-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

брані режими ДВР «працюють правильно» тільки за умови якісної підготовки виробів, яку узагальнено можна називати очищенням (вона може складатися з декількох етапів, для визначення яких застосовують різні терміни). Так, у США прийнята етапна обробка, згідно з якою стерилізації передуює «попереднє очищення», а потім передстерилізаційне очищення (ПСО) [10, 11]. Для ДВР запроваджене попереднє й «остаточне» очищення, яке, втім, за технологією виконання повністю відповідає передстерилізаційному очищенню.

Слід зазначити, що вказані нові технології суттєво відрізняються від процедур, передбачених ОСТУ 42-21-2-85, які включають дезінфекцію перед ПСО і стерилізацією. При новому підході особливо важливе значення надається адекватному вибору ефективних мийних засобів і правильному їх використанню. З цією метою останнім часом пропонується велика кількість нових складних препаратів, наприклад, таких, що містять один або декілька ферментів. У багатьох діючих у нашій країні нормативних документах передбачена постановка фенолфталеїнової проби на наявність залишкових кількостей лужних компонентів мийних засобів. Слід, проте, відзначити, що сучасні, особливо імпортовані, мийні засоби далеко не завжди мають лужну реакцію (більше того, можна натрапити на рекомендації переважного застосування нейтральних мийних засобів через їх щадне відношення до різних матеріалів). Таким чином, негативний результат тестування нелужного продукту за допомогою вказаної проби може створити ілюзію якісного змивання мийного засобу навіть для непромитих виробів. Така помилка, врешті-решт через можливу нейтральну реакцію дезінфектанту, може призвести до неякісного знезараження виробів. Звідси витікає необхідність подальшого пошуку і застосування різноманітних й адекватних засобів контролю якості всієї процедури очищення та відповідної регламентації їх використання.

У традиційній схемі дезінфекція, крім суттєвого вкладу в сумарну протимікробну дію, сприяє безпеці персоналу при подальшій обробці виробів. У схемі без дезінфекції на початковому етапі (з очищенням перед стерилізацією або ДВР) потрібні ретельні протиепідемічні заходи.

Разом з тим очевидно, що схема, при якій дезінфекції високого рівня передують тільки очищення, є не єдиною можливою і допускає оптимізацію. Заслужують розгляду і вивчення методики, в яких дезінфекції високого рівня передують дез-

інфекція і ПСО або дезінфекція, поєднана з ПСО. У цьому випадку можна чекати більшої ефективності знезараження, оскільки очищення знижує мікробне навантаження на 3-4 порядки (у 1 000-10 000 разів), а дезінфекція на декілька порядків ефективніша. Передбачається також спрощення необхідних протиепідемічних заходів. Далі, у цій схемі можна також обґрунтовано розраховувати на зменшення необхідних для ДВР експозицій. Ще одна схема поєднання дезінфекції і ПСО полягає в тому, що контроль якості очищення за допомогою азопірамової або амідопіринової проб (оперативний, але грубий, не кількісний метод) може бути доповнений мікробіологічним контролем якості дезінфекції, показники якої також пов'язані з очищенням.

Якщо для дезінфекції, поєднаної з ПСО, використовувати мийно-дезінфікуючі препарати, розчини яких мають лужну реакцію (до них належить, наприклад, «Дезефект» виробництва Українського науково-виробничого центру проблем дезінфекції), то фенолфталеїнова проба припустима й, очевидно, дає інформацію як про залишкові кількості дезінфекційного, так і мийного засобу, які в цьому випадку є одною сполукою.

Суттєвий резерв посилення мийної та антимікробної (у тому числі й спороцидної) дії цього препарату, а також скорочення тривалості процесу полягає в помірному підвищенні робочих температур [12]. Важливо також і те, що робочі розчини препарату «Дезефект» використовуються для дезінфекції й передстерилізаційного очищення багато разів. Можливість багаторазового використання перед ДВР або стерилізацією мийних засобів, що не володіють антимікробними властивостями, через небезпеку перехресної контамінації обговорюється в літературі як проблемна.

Література

1. Морозова Н.С., Рубан Г.И., Грицай И.М., Росада М.А. Стерилизация изделий медицинского назначения. Состояние проблемы и перспективы решения. Контроль стерилизаторов // Вестник Ассоциации. – 2002. – № 3. – С. 24-28.
2. Морозова Н.С. Вопросы надежности контроля стерилизационной аппаратуры в современных условиях // Там же. – 2003. – № 5. – С. 30-31.
3. Методические рекомендации по организации централизованных стерилизационных в лечебно-профилактических учреждениях № 15-6/18. – М.: МЗ СССР, 1990. – 38 с.
4. Методические указания по контролю работы паровых и воздушных стерилизаторов №15/6-5. – М.: МЗ СССР, 1991. – 34 с.
5. Даниленко В.Г. Состояние парка стерилизационного оборудования в Украине // Вестник Ассоциации. – 2002. – № 4. – С. 19-20.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

6. Морозова Н.С., Даниленко В.Г., Грицай И.М. Состояние и перспективы решения проблемы стерилизации изделий медицинского назначения в Украине // Инфекционный контроль. – 2003. – № 1. – С. 36-38.

7. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения. – М.: МЗ Российской Федерации, 2000. – 42 с.

8. Корнев И.И. Стерилизация изделий медицинского назначения. – СПб, 2003. – 84 с.

9. Ulatowski T.A. Reuse of Single-Use Devices. Disinfection, Sterilization, and Antisepsis: Principles and Practices in Healthcare Facilities / Ed. by W.A. Rutala. – APIC, 2000. – P. 16-27.

10. Профилактика инфекционных заболеваний при эндоскопических манипуляциях. Санитарно-эпидемиологические правила – СП 3.1.1275-03. – М.: МЗ Российской Федерации, 2003. – 60 с.

11. Абрамова И.М. Современные решения проблем стерилизации изделий медицинского назначения // Актуальные проблемы дезинфектологии в профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний: Матер. Всерос. науч. конф. – М. 2002. – С. 30-34.

12. Рикберг А.Б., Гелб З., Зарицкий А.М. и др. Современные данные об антимикробной активности дезинфицирующих препаратов на основе четвертичных аммониевых соединений // Матеріали наради-семінару з актуальних питань дезінфекційної справи в Україні, присвячені 70-річчю з дня заснування Харківської дезінфекційної станції. – Київ, 2003. – С. 113-116.

MODERN ACHIEVEMENTS IN INDUSTRY OF INFECTIOUS CONTROL

A.B. Rikberg, V.S. Kopcha

SUMMARY. Modern achievements in industry of sterilization are discussed. The attention is paid to the choice of adequate technologies of sterilization and the newest control means of its quality. The prospects of introduction in Ukraine of accepted in the USA so-called disinfection of high level are reflected.

Key words: sterilization, infectious control, disinfection of high level.

© Дикий Б.М., Пришляк О.Я., Бойчук О.П., Нікіфорова Т.О., 2007
УДК 616.951.1

Б.М. Дикий, О.Я. Пришляк, О.П. Бойчук, Т.О. Нікіфорова БРУЦЕЛЬОЗ – АКТУАЛЬНА ЗООНОЗНА ІНФЕКЦІЯ В НАШ ЧАС

Івано-Франківський державний медичний університет

Описано завізний випадок бруцельозу в мешканки Івано-Франківської області. Через відсутність у практикуючих лікарів обізнаності з клінічними особливостями бруцельозу, недостатню увагу до збору даних епідеміологічного анамнезу, були допущені численні діагностичні помилки і вчасно не був підтверджений діагноз за допомогою лабораторних тестів.

Ключові слова: хронічний бруцельоз, клініка, діагностика, лікування.

Бруцельоз (син.: мальтійська гарячка, хвороба Банга) – захворювання, зумовлене різними видами бруцел, зі схильністю до хронічного перебігу, характеризується ураженням опорно-рухового апарату, нервової, статевій й інших систем. Належить до групи зоонозів.

Бруцельоз людини може бути зумовлений 4 видами бруцел. Останніми роками найчастішою причиною хвороби є

Brucella melitensis (3 біотиби), основними господарями є дрібна рогата худоба (вівці й кози). Рідше трапляється *B. abortus* (9 біотипів), основний господар – велика рогата худоба; *B. suis* (4 біотиби), основним господарем є свині. Відносно рідко виявляється захворювання, зумовлене *B. canis*, основним господарем якої є собаки [1, 2].

Бруцели стійкі у довкіллі, добре переносять низькі температури, тривало зберігаються в ґрунті; на шерсті тварин (до 3-4 міс.), в коров'ячому молоці (до 1,5 міс.), у замороженому м'ясі та у воді (до 5 міс.). Чутливі до всіх дезінфекційних засобів і кип'ятіння [2, 3].

Бруцельоз поширений в багатьох країнах світу, передусім там, де розвинене тваринництво. Найбільша захворюваність на пострадянському просторі реєструється в Казахстані і Середній Азії. У Росії бруцельоз є в Краснодарському і Ставропольському краях, на Південному Уралі [1, 4].

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ючі болі в різних частинах тіла. Болі зумовлені ураженням суглобів (артрити), м'язів (міозити), запаленням сухожиль (тендовагініти), слизових сумок (бурсити). У попереково-крижовій ділянці, навколо суглобів, між ребрами, над і під ключицею можуть утворюватися сполучнотканинні щільні вузлики – фіброзити. До процесу можуть залучатися кістки. У ряді випадків у пізньому періоді розвиваються стійкі контрактури, атрофія м'язів.

Уражаються також статеві органи: у чоловіків спостерігаються орхіти, епідидиміти, у жінок – запалення яєчників, порушення менструального циклу, у вагітних в ранні терміни може статися викидень.

Тривалість захворювання різна: до 1-2 років, а іноді й більше. Світлі проміжки змінюються рецидивами. Прогноз для життя сприятливий, але можуть спостерігатися залишкові явища.

Хворобу необхідно диференціювати з черевним тифом, сепсисом, інфекційним мононуклеозом, ревматичним поліартритом [1, 2]. У всіх випадках потрібно мати на увазі типове для бруцельозу ускладнення, наприклад, орхіти. Гостру форму бруцельозу диференціюють від багатьох захворювань, що супроводжуються високою гарячкою. Основна відмінність бруцельозу – добре самопочуття хворих при температурі 39-40 °С, хоча при деяких хворобах (лімфогранулематоз, туберкульоз) самопочуття також може залишатися задовільним при високій температурі. При цих хворобах є характерні органні ураження – значне збільшення якої-небудь групи лімфатичних вузлів, зміни в легенях.

Хронічні форми бруцельозу диференціюють від багатьох хвороб, які характеризуються появою артритів [1]. Гострі артрити можуть з'являтися при псевдотуберкульозі, ерсиніозі, епідемічному паротиті, краснусі, скарлатині. У цих випадках діагностика полегшується наявністю симптоматики, характерної для того або іншого інфекційного захворювання. Ураження суглобів спостерігаються при сепсисі й генералізованих формах ряду недуг (сап, меліюдоз, лістеріоз). Відмінність – тяжкий стан хворих, тоді як хворі на бруцельоз почувають себе задовільно або добре. Моноартрити великих суглобів можуть бути наслідком гонореї або хламідіозу (поєднання з уретритом та іншими проявами цих хвороб).

Бруцельоз є єдиним інфекційним захворюванням, при якому розвивається хронічний поліартрит, тому диференціювати потрібно від поліартритів іншої етіології: ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, склеродермії, псоріатичних, саркоїдозних артритів. Відрізнити їх від бруцельозу можна за комплексом клінічних ознак, які не характерні для бруцельозу. Проводять також лабораторні та інструментальні дослідження.

Для діагностики захворювання враховують епідеміологічні дані. У багатьох районах середньої смуги і південного заходу бруцельоз давно вже ліквідований (у тварин), отже, умов для зараження людей немає. У цих регіонах бруцельоз є

завізною інфекцією. Необхідно уточнити перебування в місцях, де бруцельоз ще трапляється. Але іноді зараження відбувається через продукти, контаміновані бруцелями (бринза домашнього виготовлення й ін.). Допомагає ретельно зібраний анамнез з урахуванням епізоотичної обстановки і конкретних обставин зараження, лабораторні аналізи (картина периферичної крові, серологічні та алергічні реакції). Підтверджують діагноз спеціальні бактеріологічні дослідження.

Лабораторне підтвердження бруцельозу істотно обмежене тим, що бруцели належать до небезпечних збудників, виділення яких може проводитися тільки в спеціальних лабораторіях.

Абсолютним методом, що підтверджує діагноз, є виділення культури бруцел на МПБ, кров'яному агарі. Матеріал для посіву – кров, кістковий мозок, харкотиння, вміст лімфовузлів, спинномозкова рідина. Особливість – дуже повільний ріст (3-4 тижні) [1, 2]. При гострому бруцельозі культуру виділяють в 20-40 % випадків, хронічному – ще рідше.

Із серологічних реакцій найбільш інформативною є реакція аглютинації Райта та її модифікація – аглютинація на склі (реакція Хеддлсона). За наявності клінічних проявів вірогідною вважається РА Райта у розведенні 1:160, 1:200, реакція Хеддлсона – 1:100. При гострій формі бруцельозу антитіла виявляються на 2-му тижні хвороби і надалі титр їх наростає. При хронічних формах наростання титру антитіл часто виявити не вдається.

Використовують й інші методики – реакцію Кумбса, РІА, ELISA, ПЛР.

Алергічна внутрішньошкірна проба Бюрне з бруцеліном стає позитивною наприкінці 1-го тижня захворювання (>1 см). Пробу використовують при епідобстеженнях. Її негативні результати дозволяють виключити бруцельоз.

Для ілюстрації матеріалу хочемо навести випадок діагностування бруцельозу в мешканки Івано-Франківської області, коли необізнаність лікарів з особливостями перебігу недуги призвела до численних діагностичних помилок, не_обґрунтованого призначення лікування.

Хвора Ч., 1960 р.н., жителька Косівського району Івано-Франківської області, не працює, захворіла в квітні 2005 р. Захворювання розпочалося поступово із загальної слабкості, зниження працездатності, болю в кістках тазу, грудної клітки, хребта. У квітні-травні 2005 р. лікувалася в терапевтичному відділенні Косівської ЦРЛ та гематологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з приводу залізо-дефіцитної анемії тяжкого ступеня. Тоді ж пацієнтка відмітила підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (37,1-37,2 °С) у вечірній час. Після виписки зі стаціонару субфебрильна температура утримувалася, турбувала загальна слабкість, знижена працездатність. З часом біль у кістках наростав, у результаті чого хвора не справлялася з роботою у підсобному господарстві.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

У грудні 2005 р. жінка самостійно звернулася в Центральний клінічний військовий госпіталь м. Києва, де перебувала на стаціонарному лікуванні в гематологічному та ревматологічному відділеннях до кінця січня 2006 р. У результаті проведених обстежень (рентгендіагностика, радіосцинтиграфія) було встановлено діагноз: «Остеохондроз. Деформуючий спондилоз. Лівобічний сколіоз грудного відділу хребта. Поперековий лордоз. Артрит грудинно-реберних з'єднань та кісток тазу. Правобічний сакроілеїт. Анемія II ступеня». Жінка отримала лікування нестероїдними протизапальними препаратами, салазопіридазином, внаслідок чого болі в кістках зменшилися, однак субфебрильна температура тіла утримувалася. Перед випискою консультувана інфекціоністом ЦКВГ, у неї було взято кров на серологічні обстеження для діагностики бруцельозу. З деяким покращенням жінка повернулася додому, де поштовою кореспонденцією отримала результати обстежень: РПГА з бруцельозним діагностиком позитивна в титрі 1:40, реакція Хеддлсона (++++) від 26.01.2006 р.

Пацієнтка звернулася до районного інфекціоніста і з підозрою на хронічний бруцельоз направлена в обласну клінічну інфекційну лікарню м. Івано-Франківська, де її було госпіталізовано 28.02.2006 р.

З епідеміологічного анамнезу відомо, що в домашньому господарстві є корови, кози; жінка брала участь у прийомі окоту в кози, вживала сире козяче молоко, бринзу, куплену на базарі. Також пацієнтка вказувала на те, що вона впродовж декількох останніх років періодично їздила в Молдову, країни Середньої Азії (Казахстан, Узбекистан), де мала контакт з вівцями, їх шкурами та шерстю, а також вживала в їжу м'ясні та молочні продукти, отримані від овець.

З анамнезу життя відомо, що 5 років назад лікувалася з приводу хронічного гастродуоденіту, виразкової хвороби шлунка, хронічного вторинного коліту.

При ушпиталенні: загальний стан середньої тяжкості, конституція нормостенічна, живлення задовільне. Температура тіла 37,2 °С, частота дихання 18 за 1 хв., частота серцевих скорочень 78 за 1 хв, артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст. Шкіра та видимі слизові бліді, чисті, периферичні лімфовузли (шийні, підщелепні, пахвинні, пахові) збільшені до 0,6-0,8 см, рухливі, не болючі. Щитоподібна залоза не збільшена, молочні залози без особливостей. З боку серця та легень патології не виявлено. Язик вологий, помірно обкладений, живіт м'який, не болючий, печінка, селезінка не збільшені, відрізки товстої кишки без особливостей. Патології з боку нервової системи не виявлено.

При обстеженні кістково-суглобової системи відмітила сколіозне викривлення грудного відділу хребта вліво та поперековий лордоз. При пальпації грудинно-реберних зчленувань, крижово-куприкового зчленування справа та при натискуванні на крила кісток тазу хвора відмічала виражену болючість.

При додатковому обстеженні: еритроцити 3,0 Т/л, Hb 88 г/л, КР 0,88, ретикулоцити 0,03 %, лейкоцити 3,0 Г/л, еоз.

2 %, п. 4 %, с. 59 %, л. 33 %, м. 2 %, ШОЕ 51 мм/год. Загальний білок крові 73,14 г/л, альбуміни 54,5 %, глобуліни 45,5 %, глюкоза 4,5 ммоль/л, сечовина 4,0 ммоль/л, креатинін 115,05 мкмоль/л, загальний білірубін 12,06 мкмоль/л, АсАТ 0,07 ммоль/(лхгод), АлАТ 0,21 ммоль/(лхгод). В сечі білка, глюкози не виявлено.

При УЗД, ЕКГ патологічних змін не виявлено.

Враховуючи дані епіданамнезу (контакт з тваринами, продукцією тваринництва, вживання в їжу сирого козячого молока, бринзи, перебування в Молдові, країнах Середньої Азії), клінічні дані (тривалий субфебрилітет впродовж 10 місяців, характерні ураження кістково-суглобової системи), результати лабораторних обстежень, було встановлено клінічний діагноз: «Хронічний бруцельоз (РПГА з бруцельозним діагностиком позитивна в титрі 1:40, реакція Хеддлсона (++++)) від 26.01.2006 р.), кістково-суглобова форма: остеохондроз, деформуючий спондилоз, лівобічний сколіоз грудного відділу хребта, поперековий лордоз, артрит грудинно-реберних з'єднань, правобічний сакроілеїт. Анемія II ступеня».

З метою диференційної діагностики було проведено ряд серологічних та імуноферментних досліджень для виключення хламідійної та герпетичної інфекції, туберкульозу, ерсиніозу, псевдотуберкульозу, сифілісу, гонореї – результати від'ємні.

Діагноз захворювання був підтверджений в лабораторії особливо небезпечних інфекцій обласної СЕС (м. Івано-Франківськ): РА Райта з бруцельозним діагностиком позитивна в титрі 1:100, реакція Хеддлсона (++) від 09.03.2006 р.

Призначено лікування: доксициклін по 0,1 г двічі на день всередину 6 тиж, рифампіцин по 0,3 г двічі на день всередину 6 тиж, ербісол по 2,0 мл в/м 10 днів, німесил, діазолін, хілак-форте, лактовіт, дуовіт.

На фоні проведеного лікування пацієнтка відмітила нормалізацію температури тіла, зникнення болів у кістках та суглобах, покращилися показники гемограми: еритроцити 3,7 Т/л, Hb 112 г/л, КР 0,92, лейкоцити 4,5 Г/л, еоз. 4 %, п. 1 %, с. 63 %, л. 30 %, м. 2 %, ШОЕ 18 мм/год.

Виписана зі стаціонару 23.03.2006 р. з покращенням для продовження лікування в амбулаторних умовах під контролем лікаря-інфекціоніста КІЗ за місцем проживання.

При контрольному обстеженні пацієнтки через 6 міс. (вересень 2006 р.): температура тіла нормальна, болів у кістках і суглобах немає, РА Райта з бруцельозним діагностиком негативна, реакція Хеддлсона негативна.

Додатково хочемо відзначити, що ветеринарною службою області було обстежено домашніх сільськогосподарських тварин, які утримувалися в підсобному господарстві пацієнтки. Захворювання на бруцельоз не підтверджено в жодній з тварин. Зважаючи на ці дані, а також на те, що захворювання тварин і людей на бруцельоз в Івано-Франківській області востаннє реєстрували в 50-х роках минулого століття, вважаємо описаний випадок бруцельозу завізною інфекцією (з Молдови чи Середньої Азії, згідно з даними епіданамнезу).

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Однак причин для самозаспокоєння немає. Адже в 2005 р. в Україні було зареєстровано тільки 1 випадок захворювання людини на бруцельоз, тоді як у 2006 р. вже 5 таких випадків. Насторожує також відсутність у практикуючих лікарів обізнаності з клінічними особливостями бруцельозу, недостатня увага до збору даних епідеміологічного анамнезу, що в описаному випадку призвело до численних діагностичних помилок і не дозволило вчасно підтвердити діагноз за допомогою специфічних методів діагностики.

Треба сказати, що санітарно-епідеміологічною та ветеринарною службами в Івано-Франківській області розроблено «Програму вивчення розповсюдження в області зоонозних інфекцій», виконання якої дозволить вчасно отримувати та доносити до практичної охорони здоров'я інформацію про важливі зоонози.

Таким чином, бруцельоз залишається актуальною зоонозною інфекцією для України і в наш час. Знання епідеміологічних і клінічних особливостей, специфічних методів діагностики цього захворювання дозволить уникнути діагностичних помилок, покращити якість лікування хворих.

Література

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. Т. 3. – К., 2003 – С. 210-239.
3. Лучшев В.И. Бруцеллез // Рос. мед. журнал. – 2004. – № 1. – С. 42-46.
4. Амиреев С.А., Саттаров А.И., Иванов Н.П. Эпидемиология и эпизоотология бруцеллеза. – Алма-Ата: Наука, 1986. – 174 с.
5. Інфекційні хвороби / За ред. М.Б. Тітова. – К.: Вища шк., 1995. – 567 с.

BRUCELLOSIS – ACTUAL ZOOONOTIC INFECTION NOWADAYS

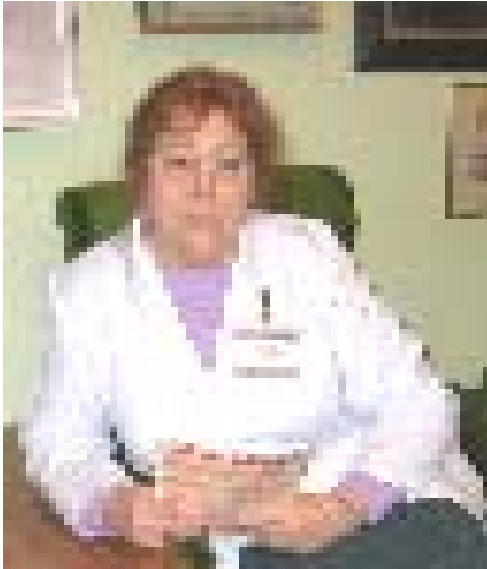
В.М. Дык, О.Я. Прышляк, О.Р. Бойчук, Т.О. Никиторова

SUMMARY. Imported case of brucellosis in inhabitant of Ivano-Frankivsk region is described. Due to physicians' lack of knowledge of clinical features of brucellosis, insufficient attention to the collection of data of epidemiologic anamnesis were made numerous diagnostical mistakes and diagnosis was not proved in time by means of laboratory tests.

Key words: chronic brucellosis, clinics, diagnostics, treatment.

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9(092)(477)

ДО ЮВІЛЕЮ ДІЙСНОГО ЧЛЕНА АМН УКРАЇНИ, ПРОФЕСОРА ЖАННИ ІВАНІВНИ ВОЗІАНОВОЇ



Жанна Іванівна Возіанова народилася 6 лютого 1937 р. в м. Душанбе в сім'ї офіцера-прикордонника. Сім'я багато разів переїздила з місця на місце, тому Жанна Іванівна в кожній школі навчалася не більше 1 року. Закінчила школу у м. Мукачево Закарпатської області і поступила в Київський медичний інститут на санітарно-гігієнічний факультет. Вчилася на «відмінно», активно займалася спортом, завжди мріяла бути хірургом. Проте після закінчення інституту була направлена лікарем-інфекціоністом у м. Біла Церква Київської області. Робота в місцевій інфекційній лікарні і визначила всю її подальшу долю. Згодом – робота у військово-морському госпіталі Північного флоту, де проходив службу чоловік, повернення до Києва і знову робота у військовому госпіталі. Після цього – аспірантура на кафедрі інфекційних хвороб Київського медичного інституту, достроковий захист кандидатської дисертації на тему «Носійство кишкових найпростіших і роль *E. histolytica* у виникненні хронічних захворювань кишечника» у 1971 р. під керівництвом О.С. Сокол. Далі науково педагогічна та лікувальна робота на кафедрі, де пройдений шлях від аспіранта до завідувача кафедри. У 1988 р. – захист докторської дисертації «Ураження підшлункової залози при вірусних гепатитах А і В (клініка, діагностика, лікування)». Цього ж року стала дипломованим доктором медичних наук. З травня 1989 р. Ж.І. Возіанова – завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а з 1990 р. обрана професором. 2000 р. Жанна Іванівна отримала звання Заслуженого діяча науки і техніки України, а 2002 р. – ще й Заслуженого лікаря України.

У 2000 р. Ж.І. Возіанову обрано член-кореспондентом АМН України, а в 2002 р. – дійсним членом АМН України за фахом «інфекційні хвороби».

Основні напрями наукової діяльності Ж.І. Возіанової – це патогенез, клініка, діагностика вірусних гепатитів різної етіології, дифтерія в умовах епідемічного підйому захворюваності (з 1991 р. клініка, очолювана Жанною Іванівною, стала лікувально-методичним центром України з дифтерії), ураження ЦНС при інфекційних хворобах, диференційна діагностика і невідкладні стани в клініці інфекційних хвороб, організація допомоги таким хворим. Окремим напрямком наукової роботи було вдосконалення методів діагностики та лікування інфекційних хвороб, дослідження наслідків інфекційних хвороб, зв'язку їх з хронічною патологією різних органів і систем. Велика увага приділялася вдосконаленню допомоги інфекційним хворим на різних етапах (реорганізація КІЗів, робота в стаціонарі та ін.), підготовці навчальних планів і програм для медичних вузів.

Ж.І. Возіанова – автор і співавтор понад 200 наукових праць і 6 авторських свідоцтв, зокрема за її авторством вийшла фундаментальна тритомна праця «Інфекційні і паразитарні хвороби» українською та російською мовами, яка стала підручником для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. За цю працю проф. Ж.І. Возіанова була удостоєна високого звання лауреата Державної премії в галузі науки і техніки (2006 р.).

Акад. Ж.І. Возіанова – активний учасник багатьох наукових конференцій і пленумів Асоціації інфекціоністів України. Її блискучі виступи відзначаються глибиною та оригінальністю наукової думки, спонукають до творчого пошуку.

Жанна Іванівна щедро ділиться з колегами своїми знаннями, багатим клінічним досвідом. Її численні пропозиції спрямовані на поліпшення допомоги інфекційним хворим і підвищення кваліфікації лікарів.

Жанна Іванівна багато часу присвятила науковій діяльності, в неї багато послідовників та учнів. Вона підготувала 5 докторів і 14 кандидатів медичних наук, зараз під її керівництвом на кафедрі виконується ще 3 докторські і 2 кандидатські дисертації.

Ж.І. Возіанова тривалий час була членом Вченої медичної ради МОЗ України, вона – головний редактор журналу «Сучасні інфекції», член редколегії журналів «Інфекційні хвороби», «Лікування та діагностика», «Сучасна гастроентерологія», «Медичний всесвіт» і деяких інших.

Діяльність Жанни Іванівни Возіанової високо оцінена державою: у 1988 р. її нагороджено медаллю «Ветеран праці», а у 2001 р. – медаллю ім. академіка М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я».

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Завдяки високому професійному рівню, порядності й доброзичливості у стосунках, а також життєрадісному характеру та оптимізму Жанну Іванівну шанують і люблять численні співробітники і друзі.

Щиро вітаємо славну ювілярку і бажаємо їй міцного здоров'я, щастя, творчої енергії на довгі роки, нових здобутків і здійснення планів та бажань.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив кафедри інфекційних хвороб
НМУ ім. О.О. Богомольця, колеги, учні.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 61(092)

ІВАН ОЛЕКСАНДРОВИЧ СИТНИК (ДО 80-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ТА 50-РІЧЧЯ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ)



7 вересня 2007 року виповнюється 80 років від дня народження професора кафедри медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктора медичних наук, професора Івана Олександровича Ситника.

Свій шлях до мікробіологічної науки Іван Олександрович розпочав в Одеському медичному інституті ім. М.І. Пирогова у 1948 році, який закінчив з відзнакою. У числі 32 випускників-відмінників Вчена рада інституту рекомендувала його для навчання в аспірантурі на кафедрі мікробіології, яку він успішно закінчив у 1957 р. Його науковим та ідейним вчителем був відомий мікробіолог України проф. С.М. Мінервін, під керівництвом якого І.О. Ситник виконав і успішно захистив кандидатську дисертацію «Дія токсинів основних збудників газової гангрені на фагоцитарну активність лейкоцитів і гістіоцитів».

Відповідно до наказу МОЗ України у 1957 р. І.О. Ситник був направлений на викладацьку роботу до Тернопільського медичного інституту, в якому працює впродовж 50 років: спочатку на посаді асистента (1957-1962 рр.), потім – доцента (1962-1965 рр.), завідувача кафедри мікробіології (1965-1994 рр.), професора цієї ж кафедри (з 1995 р.).

Впродовж 15 років (1971-1985 рр.) працював на посаді проректора з наукової роботи. За цей період І.О. Ситник сформував основні наукові напрямки і проблеми наукової діяльності навчального закладу. Значно покращилась підготовка науково-педагогічних кадрів. Він особисто підготував 4 доктори і 26 кандидатів наук, заснував українську школу науковців-медиків «Мікрофлора людини в нормі та патології». Серед його учнів відомі в Україні професори М.А. Андрейчин, С.М. Дрогвоз, С.І. Климюк, Л.А. Гановська-Порохняк та ін.

Колектив кафедри мікробіології, очолюваної І.О. Ситником, успішно розробляв науковий напрямок з проблеми бактерійних екзотоксинів (особливо збудників анаеробних інфекцій), що лягло в основу його докторської дисертації «Бактеріальні лейкотоксини» (1967 р.). Рекомендації цих розробок впроваджені в Інституті мікробіології ім. М.Ф. Гамалії при виробництві антигангренозних сироваток.

Великий інтерес для І.О. Ситника і колективу кафедри мікробіології мала проблема стафілококових інфекцій. Завдяки успішній розробці цього наукового напрямку виконано 2 докторських і 8 кандидатських дисертацій, запропоновано спосіб діагностики інфікування жовчовивідних шляхів, захищений авторським свідоцтвом. На базі Тернопільського медичного університету проведено 3 наукові конференції з проблем стафілококових інфекцій, в роботі яких брали участь провідні вчені-мікробіологи Києва, Москви, Санкт-Петербурга, Новосибірська тощо.

Проф. І.О. Ситник є організатором і науковим керівником досліджень з проблеми мікрофлори людини в нормі та при патології. Впродовж останніх 20 років роботи у цьому напрямку встановлено, що існують оптимальні біоценотичні взаємовідносини мікрофлори шкіри, які забезпечують її домінуючий склад – *S. epidermidis*, *C. fermentans* і *M. luteus*, *P. acne*. Створено алгоритм для оцінки мікробіоценозу шкіри. У цьому напрямку виконано 2 докторських і 10 кандидатських дисер-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

тацій, підготовлено 4 патенти, 3 методичних рекомендації, запропоновані еубіотики для корекції змінених мікробіоценозів.

Іван Олександрович Ситник – автор 215 наукових праць, у тому числі монографії «Дія електрогідралічного ефекту на мікроорганізми», отримав 6 патентів, два з них впроваджено у виробництво.

Проф. І.О. Ситник – талановитий лектор і педагог, вчитель студентів і молодих науковців. Його лекції завжди мають проблемний характер, пробуджують у студентів бажання вчитись і шукати відповіді на складні питання мікробіологічної науки. Проф. І.О. Ситник – автор підручника «Мікробіологія, вірусологія, імунологія», навчального посібника «Практична мікробіологія», останній у співавторстві з В.П. Широбоковим, С.І. Климнюком і М.С. Творком, один із співавторів першого в Україні навчального лазерного компакт-диску «Мікробіологія, вірусологія, імунологія».

Іван Олександрович Ситник успішно поєднує плідну науково-педагогічну та організаційну роботу. Він заступник головного редактора журналу «Інфекційні хвороби», працю-

вав членом редакційної ради «Мікробіологічного журналу» (1967-2003 рр.), неодноразово обирався членом Правління наукової спілки епідеміологів, мікробіологів і паразитологів ім. Д.К. Заболотного, головою Тернопільського філіалу Українського наукового товариства мікробіологів. Працював головою методичної комісії по створенню методичних матеріалів для студентів англійською мовою. Він заступник голови Консультативної ради університету.

За сумлінну працю І.О. Ситника нагороджено Почесною грамотою Президії Верховної Ради України, медаллю «За доблесну працю». З нагоди 50-річного ювілею університету його нагороджено Почесною Грамотою Кабінету Міністрів України.

Бажаємо Івану Олександровичу Ситнику міцного здоров'я, щастя, творчої наснаги, подальших успіхів на шляху розвитку мікробіологічної та медичної науки.

Колектив Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, редакція журналу «Інфекційні хвороби».

© Гальота В., Павловська М., Андрейчин М.А., Копча В.С., 2007
УДК 61(092)

ТАЛАН РУДОЛЬФА СТЕФАНА ВЕЙЛЯ (1883-1957) – ЛЬВІВСЬКОГО МІКРОБІОЛОГА, ТВОРЦЯ ВИСИПНОТИФОЗНОЇ ВАКЦИНИ



Минуло 50 років, як помер видатний мікробіолог, творець висипнотифозної вакцини – Рудольф Стефан Вейль.

Постать цього вченого займає особливо вагомe місце у плеяді вчених, які досліджували таємниці висипного тифу – недуги, що знищила мільйони людських життів, передусім у часи воєн, неврожаїв, голоду та інших соціальних лих. Особливу небезпеку ця інфекція становила для лікарів, які нада-

вали допомогу таким хворим, адже смертність медиків у періоди епідемій висипного тифу в декілька разів перевищувала цей показник серед інших хворих [1, 2].

Р. Вейль народився 2 вересня 1883 р. в родині моравських німців Фридерика та Елізабети Вейлів у Пжерові (Австрія). Коли Рудольф мав всього 5 років, його батько загинув, залишивши вдову Елізабету з трьома малюками (Рудольф був наймолодшим). Невдовзі сім'я Вейлів переселилася у Відень, де Елізабета зустріла і покохала поляка Йозефа Тройнара – викладача гімназії. Відтоді Рудольф виховувався у польській традиції і ніколи не зрадив своєї обраної національності. Через деякий час родина Тройнарів-Вейлів оселилася у Яслі (Лемківщина), де Рудольф протягом 1901-1902 рр. навчався в гімназії. Пізніше своє навчання він продовжив у Стрию, де у 1903 р. здав матуру, та у Львівському університеті Яна Казимира, де вивчав природничі науки і медицину. Вже у 1907 р. Рудольф Вейль отримав наукове звання доктора філософії [3].

Під час Першої світової війни він працював у багатьох воєнних паразитологічних лабораторіях австрійської армії, і

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

саме тоді вперше стикнувся з висипним тифом серед вояків і біженців. Після демобілізації, у 1918 р., повернувся до Львова і працював спочатку асистентом кафедри гістології та ембріології лікарського факультету. Водночас молодий Рудольф відновлює розпочату перед війною лікарську студію. Та невдовзі він її знову припинив, бо наприкінці 1918 р., з моменту утворення Польської держави, Вейль отримав виклик до Перемишлю на посаду керівника військової бактеріологічної лабораторії.

Трохи пізніше стає паразитологом санітарної ради міністерства військових справ, а з 1919 р. – керівником великої спеціальної перемишльської лабораторії з вивчення висипного тифу. У 1920 р. Р. Вейль, навіть не будучи лікарем (офіційно залишався студентом II курсу медичного факультету), призначається на посаду завідувача кафедри загальної біології лікарського факультету Львівського університету Яна Казимира. Саме тоді у зазначеному університеті Р. Вейль продовжив надзвичайно плідне вивчення проблеми висипного тифу, завдяки якому університет завоював велику славу не тільки у Польщі, але й у світі. Після війни продовжив роботу в Перемишлю, а пізніше – в Тернові (Лемківщина) [3, 4].

Ще в 1908-1909 рр. український вчений М.Ф. Гамалія на підставі епідеміологічних спостережень дійшов висновку, що висипний тиф заразний лише за наявності одержаної воші. Та остаточно факт переносу рикетсії Провачека – збудника висипного тифу – одержаною вошею в 1909 р. довів французький вчений Шарль Ніколь, якому вдалось заразити мавп шляхом занесення на них вошей, знятих із хворої на висипний тиф *Macacus sinicus*. За зроблене відкриття Ш. Ніколь 1928 р. був відзначений Нобелівською премією. Його праця також довела, що лабораторні тварини не можуть бути моделлю цієї інфекції, а, отже, за їх допомогою. очевидно, неможливо отримати вакцину. Тому Рудольф Вейль уперше взявся за складну справу використання з цією метою вошей.

Проблема полягала у дуже малих розмірах комах. Вейль розробив метод штучного інфікування вошей через термінальний відділ їх кишечника та вирощування у них збудників. Використовуючи таку мікроскопічну методику, яку опрацював сам вчений, а також оригінальний спосіб інактивації рикетсій, вдалось вперше отримати шукану вакцину. Остання виявилась високоефективною. Для відгодовування вошей в лабораторних умовах були запропоновані спеціальні клітки, прикриті з одного боку марлею. Після прикріплення кліток до шкіри людини воші мали змогу смоктати кров годувальника [4].

У міжвоєнному періоді Вейль успішно апробував перші профілактичні щеплення серед українських гуцулів, а в 1938 р. – в Абіссинії. Перед Другою світовою війною Р. Вейль вже належав до авангарду вчених світового масштабу, які вивчали проблему висипного тифу [3].

Відтак, скромний спочатку заклад при університеті Яна Казимира, яким керував Рудольф Вейль, скоро став тою Мек-

кою, до якої прямували найвизначніші люди науки. У великого Вейля гостювали вчені з Франції (у т.ч. й славний Ш. Ніколь [5]), Чехословаччини, Німеччини, Італії, Румунії, а також з Палестини, Марокко, США і далекого Китаю. Адже тут була створена львівська школа дослідження висипного тифу та інших рикетсіозів, на той час найпередовіша у світі. Професор Вейль організував ще й 23 науково-дослідні інститути у Польщі й за кордоном, головною метою яких була боротьба з висипним тифом [6].

У 1939 р., в час вибуху Другої світової війни, заклад професора Вейля вже мав можливість продукувати значну кількість вакцини проти висипного тифу. За радянського часу частина вакцини спрямовувалася на забезпечення Червоної армії. Завдяки цій вакцині радянські війська були захищені від епідемії, незважаючи на те, що тогочасний санітарний стан був вкрай незадовільним.

У 1941 р. Львів захопили німецькі війська. Фашисти розуміли важливість роботи інституту під керівництвом Вейля і всіляко сприяли його розбудові. Та загарбники, знаючи, що Вейль є генетичним німцем, не розуміли, чому він так наполегливо декларував себе поляком. Адже на той час багато людей зажадали дістати хоча б довідку про наявність у себе «німецької крові», яка дозволяла віднести їх до статусу німця так званої нижчої категорії. Та авторитет вченого і без такого статусу забезпечував йому цілковиту самодіяльність у керівництві Інститутом. Потреба німецької армії у вакцині була значною, тож професор дістав згоду на достатній відбір працівників. Використовуючи таку можливість, Р. Вейль працевлаштовував багатьох українських, польських, єврейських інтелігентів і простих людей – всього близько 4 тис. осіб. Серед них були такі відомі постаті, як математик Стефан Банах, географ Євген Ромер, романістка Стефанія Скварчинська, полоніст Артур Гутнікевіч, поет Збігнєв Нерберт, диригент Станіслав Скровачевські, письменник Мирослав Жулавські. Робота в інституті не тільки забезпечувала продуктами картками, але й гарантувала звільнення від примусового вивезення на роботи до Німеччини, у концтабори, часто рятувала життя. Таким чином, можна говорити про «список Вейля», подібно до славнозвісного «списку Шіндлера» [3, 4]. В 1988 р. проф. Збігнєв Стухлі і проф. Томаш Цешинські зібрали відомості про працівників зазначеного інституту під час Другої світової війни. Серед них було аж 80 осіб, які після закінчення війни здобули високі наукові ступені. Й до нині у Вроцлаві живуть люди, які працювали з професором Вейлем. Вони заснували неформальне товариство колишніх працівників закладів Вейля і домоглися назвати одну з вулиць міста іменем цього вченого [7].

А тим часом виробництво противисипнотифозної вакцини було вже великим. Тому крім забезпечення війська проф. Вейль уможливив масові щеплення львівської молоді, таємно переправляв вакцину до варшавського і львівського гетто, до концтаборів у Освенцімі та Майданеку, до відділів

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Армії Крайової. Відзначимо, що на початку 1942 р. у згадані концтабори вакцину нелегально передавав Г. Мосінг, який відвідував ці заклади нібито задля забору крові від хворих на висипний тиф, яка була необхідна для створення вакцини. У такий спосіб було врятовано від захворювання і смерті тисячі в'язнів різної національності [7].

Проф. Вейль багаторазово зазнавав тиску з боку передусім радянської, а потім і німецької влади. В 1940 р. Інститут Вейля відвідав М. Хрущов, який пропонував вченому титул академіка Всесоюзної академії наук у Москві. Професор відкинув цю пропозицію, як і не прийняв німецького запрошення очолити кафедру Берлінського університету. Стверджував, що робота у Львівському інституті «дорожча йому, ніж будь-деінде».

Очевидці пригадують, що попри надзвичайну скромність Вейль був дуже ерудованою, приємною і доброзичливою людиною. Не мав жодної зацікавленості до займаних посад, ніколи не демонстрував своїх численних нагород. Та, разом з цим, іноді він вражав своїх співрозмовників винятковою категоричністю. Навіть для найближчих людей Вейль був важким у спілкуванні, оскільки домінуючою для нього завжди була наука, а особисте життя залишалося на другому плані. «Рудольф усе життя мешкав у лабораторії» – стверджувала його перша дружина [7].

Під час відступу німецької армії в 1944 р. Інститут був евакуйований до Німеччини.

Та повоєнний час для професора Вейля також був тяжким. Після евакуації Інституту покинув Львів і переїхав до м. Крошченка на Дунаю, де продовжив свою роботу в маленькій приватній лабораторії. 1945 р. обійняв посаду професора кафедри загальної бактеріології Ягелонського університету у Кракові. Мав усі перспективи бути удостоєним Нобелівської премії, однак влада Польської Народної Республіки не спромоглася зробити відповідної пропозиції. 1948 р. два співробітники вченого звинуватили його у колабораціонізмі. Відтоді і аж до смерті для комуністичної влади він залишався «*persona non grata*». За таких обставин покинув Ягелонський університет і переїхав працювати на кафедрі загальної бактеріології Познанського університету [6, 7].

Рудольф Стефан Вейль здобув велику славу не тільки у Польщі, але й далеко за її межами. Вчений був удостоєний багатьох наукових орденів та інших нагород. У 1937 р. за заслуги в подоланні епідемії висипного тифу серед католицьких місіонерів на теренах Китаю, Африки й Латинської Америки був нагороджений Лицарським Орденом святого Григорія Великого – найвищою відзнакою Папи Римського. Співпрацював з французьким Інститутом Пастера, був чле-

ном Бельгійської Королівської Академії Наук, а також Нью-Йоркської Академії Наук. Та після війни для нього не віднайшлося місця у Польській Академії Наук. Єдиним визнанням його заслуг стала державна нагорода I ступеня за наукову діяльність, в 1953 р.

Помер від інсульту 11 серпня 1957 р. Був похований у Кракові в «Алеї Заслужених» Раковицького цвинтаря. По смерті його було відзначено Командорським Хрестом Ордену Відродження Польщі [6].

У заголовку цієї статті фігурує слово «талан». Згідно із тлумачним словником, воно має два значення: 1) талант, 2) доля, судьба. У житті Рудольфа Вейля ці поняття переплелися. Самому вченому вони, очевидно, принесли як радість творчої праці на благо людства, так і тяжке, захмарене жайттями війни життя, а лікарям передана високоефективна висипнотифозна вакцина, якою було врятовано десятки тисяч людей.

Віriamo, що з плином часу постать Рудольфа Стефана Вейля буде оцінена справедливо і залишиться назавжди в історичній пам'яті людства як непересічна особистість у боротьбі з інфекційними хворобами.

Проф. В. Гальота,
проф. М. Павловська (Бидґощ, Польща),
проф. М.А. Андрейчин,
проф. В.С. Копча (Тернопіль).

Література

1. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. – М.-СПб: ЭЛБИ, 2002. – 476 с.
2. Епідемічний висипний тиф / Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: у 3 т. – Київ: Здоров'я, 2002. – Т. 2. – С. 219-257.
3. Szybalski W. The genius of Rudolf Stefan Weigl (1883-1957), a Lvovian microbe hunter and breeder in Memoriam. – 2003. – <http://home.pl/Weigl/in-memoriam.html>
4. Prof. Rudolf Stefan Weigl. – <http://zsm-jaslo.republika.pl/artykuly/weigl.htm>
5. Gross L. How Charles Nicolle of the Pasteur Institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: Reminiscences from my years at the Pasteur Institute in Paris // Proc. Natl. acad. Sci. USA. – 1996. – V. 93. – P. 10539-10540.
6. Zlotorzyska J. Profesor Rudolf Weigl (1883-1957) i jego Instytut // Czasopismo Instytutu Historii nauki PAN. – 1998. – N 1. – www.lwow.home.pl/analecta.html
7. Stuchly Z. Zwyciezyc tyfus – Instytut Rudolfa Weigla we Lwowie. Dokumenty i wspomnienia. – Wrocław, 2001. – <http://www.lwow.nome.pl/weigl/stuchly.html>

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2007
УДК 61(092)

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ВАЛЕНТИНА ІВАНОВИЧА ГРИЩЕНКА



9 січня 2007 р. на 63-му році пішов з життя Валентин Іванович Грищенко – проректор з лікувальної роботи Запорізького державного медичного університету, доцент, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Валентин Іванович Грищенко народився 13 жовтня 1944 р. в с. Благодатне Донецької обл. в родині сільських учителів.

Лікарську освіту здобув у Дніпропетровському медичному інституті (1962-1968 рр.). Після закінчення інституту працював ординатором дитячого відділення Чемировецької ЦРЛ Хмельницької області; далі – ординатором дитячого відділення в Новомиколаївській ЦРЛ Запорізької області.

Свою наукову діяльність Валентин Іванович починав під керівництвом професора О.М. Софронів. В 1975 р. успішно захистив кандидатську дисертацію «Некоторые компенсаторно-адаптационные механизмы кислородной недостаточности у детей, больных бронхиальной астмой». З 1970 р. працював у Запорізькому медичному університеті, спочатку асистентом кафедри дитячих хвороб,

а з 1986 – став першим завідувачем кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ, й очолював її до 2007 р. Валентин Іванович був одним із засновників педіатричної інфекційної служби в Запорізькій області і впродовж тривалого часу очолював її. З 2001 р. працював на посаді проректора з лікувальної роботи Запорізького державного медичного університету і зробив внесок в організацію цього виду діяльності закладу. Автор понад 100 наукових робіт.

Основними напрямками наукової роботи були:

- вивчення деяких особливостей функціонування імунної системи у часто хворіючих дітей та розробка методів профілактики ГРВІ;
- дослідження клініко-лабораторних особливостей перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку та оптимізація медикаментозної корекції кишкового токсикозу;
- вдосконалення діагностики вроджених інфекцій з групи TORCH у дітей першого року життя, клініко-патогенетичних особливостей трансмісії вірусів до плоду та методів її профілактики.

Ці роботи знайшли широке відображення в доповідях на міжнародних та українських конгресах, з'їздах і конференціях, а також пленумах Асоціації інфекціоністів України.

У пам'яті колег, співробітників, студентів і пацієнтів Валентин Іванович залишиться назавжди як добра, інтелігентна людина та висококваліфікований спеціаліст, котрий доклав багато зусиль для розвитку вищої медичної освіти та поліпшення якості надання медичної допомоги інфекційним хворим.

*Правління Асоціації інфекціоністів України,
співробітники Запорізького медичного
університету, колеги та учні.*