

3'2007

3'2007

- Інфекційно-токсичний шок
- Вірусні гепатити
- Герпетичний енцефаліт
- Пташиний грип
- Цитомегаловірусна інфекція
- Холера
- Туберкульоз легень
- Дисбактеріоз кишечника



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

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію КВ № 1059,
видане державним комітетом України у спра-
вах видавництва, поліграфії та книгорозповсю-
дження 11.11.1994 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України
від 9.06.99 р. № 1-05/7 журнал «Інфекційні хво-
роби» повторно внесений до переліку фахо-
вих видань, в яких можуть публікуватися ре-
зультати дисертаційних робіт на здобуття нау-
кових ступенів кандидата і доктора наук у
галузі медицини та біології

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Тел. (0352) 52-47-25
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

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

Дизайн, верстка 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 № 3 від 18.09.2007 р.).

Підписано до друку 19.09.2007 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

Малий В.П. (Харків)
Інфекційно-токсичний шок у практиці інфекціоніста

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагі-
нян В.Р., Рубан О.М. (Київ)
Проблеми епідеміології та профілактики
гепатиту С в Україні

Бондаренко А.М. (Кривий Ріг)
Особливості патоморфології у наркоспоживачів при парентеральних вірусних гепатитах

Андрейчин М.А., Рябоконт Ю.Ю. (Тернопіль, Запоріжжя)

Динаміка біохімічних та імунологічних показників у хворих на гострий гепатит В на фоні реактивації EBV-інфекції

Ярош О.О. (Київ)
Сучасні аспекти клінічних проявів і діагностики герпетичного енцефаліту

Скородумова Н.П., Агаркова Л.Д. (Донецьк)
Дирофіліаріоз в Донецькій області – вже не екзотика

Хайтович О.Б., Шварсалон М.К., Кір'якова Л.С., Ільйов Ю.О., Чирний В.І., Абібулаєв Д.Е., Хайтович О.Г., Шипулін Г.О., Яцишина С.Б. (Сімферополь; Москва, Росія)
Взаємозумовленість молекулярно-генетичних характеристик і розповсюдження високопатогенного пташиного грипу

Банадига Н.В., Томашівська Т.В., Васильєва Н.А. (Тернопіль)

Особливості перебігу позалікарняної пневмонії хламідійно-бактерійного генезу у дітей раннього віку

Усачова О.В. (Запоріжжя)
Підходи до диференційної діагностики вродженої та набутої цитомегаловірусної інфекції у дітей першого року життя

Нематов А.С., Мусабаєв Е.І., Мустанов А.Н., Тадж-
ніязов Б.С. (Ташкент, Узбекистан)

Особливості біологічних властивостей холерних вібріонів серогрупи O139 Бенгал, виділених від людей на території республіки Узбекистан

Пипа Л.В., Піддубна О.В., Мургіна М.М., Яруш Л.І., Бубляс Т.В., Філик А.В. (Вінниця, Хмельницьк)

Зміна етіологічної структури бактерійних збудників гострих кишкових інфекцій та їх антибіотикочутливість у дітей Хмельницької області

CONTENTS

EDITORIAL

Malyi V.P. (Kharkiv)
Infectious-Toxic Shock in Infectionist's Practice

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Hural A.L., Mariyevskiy V.F., Serheyeva T.A., Shaginyan V.R., Ruban O.M. (Kyiv)
Epidemiology and Prophylaxis Problems of Hepatitis C in Ukraine

Bondarenko A.M. (Kryvyi Rih)
Features of Pathomorphology at Patients with Parenteral Virus Hepatitis, Using Drugs

Andreychyn M.A., Ryabokon Yu.Yu. (Ternopil, Zaporizhzhia)

Dynamics of Biochemical and Immunological Parameters at Patients with Acute Hepatitis B Against the Background of EBV-Infection Reactivation

Yarosh O.O. (Kyiv)
Contemporary Aspects of Clinical Manifestation and Diagnostic of Zoster Encephalitis

Skorodumova N.P., Aharkova L.D. (Donetsk)
Dirofilariosis in Donetsk Region is not Already Exotics

Khaytovych O.B., Shvarsalon M.K., Kiryakova L.S., Ilyichov Yu.O., Chyrniy V.I., Alibulayev D.E., Khaytovych O.H., Shypulin H.O., Yatsyshyna S.B. (Simferopol; Moscow, Russia)

Interconditionality of Molecular-Genetic Characteristics and Highly Pathogenic Avian Influenza Spreading

Banadyha N.V., Tomashivska T.V., Vasylyeva N.A. (Ternopil)

Course Peculiarities of Extra-Hospital Pneumonia of Chlamidia Bacterial Genesis in Children of Early Age

Usachova O.V. (Zaporizhzhia)
Approaches to the Differential Diagnosis of Congenital and Acquired Cytomegalovirus Infection in Children of the First Year of Life

Nematov A.S., Musabayev E.I., Mustanov A.N., Tadjhyniyazov B.S. (Tashkent, Uzbekistan)

Features of Biological Properties of Vibrio Cholera O139 of Serogroup Bengal, Allocated from People on Territory of Republic Uzbekistan

Pyra L.V., Pidubna O.V., Murhina M.M., Yarush L.I., Bublyas T.V., Filyk A.V. (Vinnytsia, Khmelnytsky)

Change of Etiologic Structure of Bacterial Pathogenes of Acute Intestinal Infections and their Antibioticosensitiveness at Children of Khmelnytsky Region

ЗМІСТ

Власенко В.В., Палій Г.К., Власенко І.Г., Колодій С.А.,
Василенко С.П. (Вінниця)

Цикл розвитку збудника туберкульозу в
крові та його виявлення

Корнага С.І. (Тернопіль)

Легенево-серцева система після успішно-
го завершення хіміотерапії хворих на ту-
беркулез легень

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Губерґріц Н.Б. (Донецьк)

Сучасні можливості антифібротичної терапії
і профілактики гепатоцелюлярної карцино-
ми при HCV-інфекції

Копча В.С. (Тернопіль)

Антибіотик-асоційований дисбактеріоз ки-
шечнику: загальна характеристика та мож-
ливості сучасного консервативного ліку-
вання

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Фролов А.Ф., Задорожна В.І. (Київ)

Віруси та їх вплив на генофонд популяції
людини

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Анастасій І.А. (Київ)

Світовий досвід терапії хворих на хроніч-
ний гепатит С

Кирик В.М., Агапій О.О., Кирик М.М. (Ізяслав Хмель-
ницької обл.)

Випадки лептоспірозу, спричиненого де-
кількома сероварами лептоспір

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До 70-річчя Євгена Васильовича Нікітіна

До ювілею Юрія Андрійовича Дашо (60
років з дня народження)

Пам'яті Юрія Семеновича Кривошеїна
(1939-2007)

Телегін Д.Є. (Львів)

Досягнення та перспективи сучасної гепа-
тології (за матеріалами 42-ї конференції
Європейської Асоціації з вивчення печінки)

CONTENTS

Vlasenko V.V., Paliy H.K., Vlasenko I.H., Kolodiy S.A.,
Vasylenko S.P. (Vinnytsia)

67 Cycle of Development of Tuberculosis
Pathogene in Blood and Its Revealing

Kornaha S.I. (Ternopil)

74 Pulmonary-Cardiac System after Successful
Completion of Chemotherapy of Lung
Tuberculosis Patients

REVIEWS AND LECTURES

Gubergrits N.B. (Donetsk)

78 Modern Possibilities of Antifibrotic Therapy and
Prophylaxis of Hepatocellular Carcinoma at
HCV-Infection

Kopcha V.S. (Ternopil)

87 Antibiotics-Associated Intestinal Dysbacteriosis:
General Characteristics and Possibilities of
Contemporary Conservative Treatment

DISCUSSIONS AND REFLECTIONS

Frolov A.F., Zadorozhna V.I. (Kyiv)

97 Viruses and their Influence Upon Genofund
of Human Population

BRIEF REPORTS

Anastasiy I.A. (Kyiv)

102 International Experience of Therapy of
Patients with Chronic Hepatitis C

Kyryk V.M., Ahapiy O.O., Kyryk M.M. (Iziaslav,
Khmelnitsky Region)

103 Cases of Leptospirosis, Caused by Several
Serologic Variants of Leptospira

JUBILEES AND EVENTS

106 To the Seventieth Jubilee of Yevhen
Vasylyovych Nikitin

107 To the Jubilee of Yuriy Andriyovych Dasho (60
years from his Birthday)

108 To the Memory of Yuriy Semenovych
Kryvoshein (1939-2007)

Telehin D.Ye. (Lviv)

110 Achievement and Perspectives of Modern
Hepatology (by the Materials of 42nd Confe-
rence of European Association on Liver Study)

© Малий В.П., 2007
УДК 616-001.36-02:616.9

В.П. Малий

ІНФЕКЦІЙНО-ТОКСИЧНИЙ ШОК В ПРАКТИЦІ ІНФЕКЦІОНІСТА

Харківська медична академія післядипломної освіти



Інфекційно-токсичний шок (ІТШ), що ускладнює генералізовані інфекції, займає значне місце в практиці інфекціоніста і розглядається як один з варіантів термінального стану. При шоку під дією ендотоксину та ініційованих ним біологічно активних речовин розвиваються системні реакції організму, що супроводжуються тяжкими розладами гемодинаміки, порушеннями мікроциркуляції, гіпоксією, метаболічним ацидозом і перфузією тканин кров'ю та, в подальшому, розвитком поліорганної недостатності (ПОН). При своєчасному виявленні ІТШ важливого значення набувають оцінка частоти і якості пульсу, показників артеріального тиску (АТ) і центрального венозного тиску (ЦВТ). Найбільш інформативними варто вважати інтегральні показники, що відображають стан гемодинаміки, зокрема коефіцієнт Алговера (шоковий індекс). До ранніх ознак шоку належать психоневрологічні розлади, обумовлені виснаженням адаптаційної здатності мозку до гіпоксії, спричиненої зниженням кровообігу. Зміни стану шкірних покривів є надійною ознакою ІТШ, і пов'язані вони також з гемодинамічними порушеннями. Тяжкість стану таких хворих завжди відповідає біохімічним показникам, за деякими даними – навіть частіше, ніж гемодинамічним. У хворих з гострою кишковою інфекцією (ГКІ) шок може перебігати на тлі вираженого зневоднення, що різко ускладнює прогноз. Лікування ІТШ повинне бути своєчасним і в повному обсязі. Провідний напрямок у терапії займає інфузій-

на, вазопресорна та інотропна терапія, а також корекція порушень у системі мікроциркуляції, гемостазу, антигіпоксична і респіраторна підтримка. Прогноз завжди серйозний.

Ключові слова: *інфекційно-токсичний шок, патогенез, діагностика, клінічні прояви, невідкладна терапія.*

Серед головних причин екстремальних станів в інфекційній патології гостра недостатність кровообігу є об'єктом першорядного значення. Виявляюча актуальність цього питання визначається частотою і тяжкістю ІТШ, а також специфікою порушення гемодинаміки у хворих з різною інфекційною патологією.

Незважаючи на прогрес, що намічався останніми роками у вивченні ІТШ, проблема його при інфекційних захворюваннях далека від свого розв'язання. Якщо питання патогенезу і клініки тяжкого ІТШ достатньою мірою знайшли своє віддзеркалення в літературі, то початкові стадії його розвитку і питання ранньої діагностики в інфекційних хворих вивчені й відображені в літературі недостатньо, а лікування деколи дискусійне. А тим часом діагностика шоку в момент переходу організму хворого на новий гемодинамічний режим (централізація кровообігу) дозволяє відносно простими терапевтичними заходами запобігти декомпенсації шоку. Якщо лікарі-інфекціоністи на госпітальному етапі відносно швидко проводять корекцію гемодинамічних порушень при компенсованому шоку, то на догоспітальному етапі нерідко пропускаються такі стани і хворі ушпиталюються у вкрай тяжкому стані з розгорнутою картиною нерідко вже тяжкого ІТШ. Мало знайдеться в практиці інфекціоніста патологічних станів, порівняних з шоком, лікування яких носило б такий драматичний характер. Стрімке погіршення стану хворих, дефіцит часу на обдумування і вирішення ситуації, що склалася, відсутність деколи терапевтичного ефекту від, здавалося б, науково обґрунтованих методів ліку-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

вання ІТШ породжує в душі навіть досвідченого лікаря думки про безнадійність положення. І тут не можна не пригадати афоризм Гете: «чого людина не розуміє, тим вона не володіє», а, значить, признається у власній безпорадності. Терапія таких хворих повинна бути обдуманною, правильною, раціональною і наполегливою, починаючи з догоспітального етапу надання медичної допомоги [1].

ІТШ – гостра недостатність кровообігу (гостра циркуляторна недостатність), пов'язані з нею тяжкі метаболічні розлади і поліорганна патологія.

Термін «шок» має англійське (*shock*), а також французьке (*choc*) походження і означає «удар», «поштовх», «потрясіння». Він був введений у медичну термінологію в 1832 р. британським лікарем Джеймсом Латта (який вперше застосував, до речі, внутрішньовенне введення сольового розчину при холері) для позначення «травматичних депресій життєвих функцій». Таким чином, вперше слово «шок» застосували для опису гіповолемічного шоку. Серед різних описів шоку його класичний опис був представлений видатним хірургом М.І. Пироговим у його працях з військово-польової хірургії. І.В. Давидовський (1954) розглядав шок як «одномоментну або, в усякому разі, швидку типову реакцію на нервові подразнення», «як потік імпульсів, що катастрофічно впливають на ЦНС».

Пізніше, у міру вивчення проблеми, поняття про шок зазнало істотних змін. Клініко-лабораторними та інструментальними дослідженнями було показано, що в основі порушень гемодинаміки лежить не тільки первинне порушення центральних нейрорегуляторних механізмів, але й розлади авторегуляції мікроциркуляторного русла, обумовлені біологічно активними речовинами, а також екзо- й ендотоксинами.

Шок може розвиватися при різних захворюваннях і розглядається як один з варіантів термінального стану, що характеризується порушеннями кровообігу, з критичним зниженням кровотоку в тканинах. За визначенням Levis (1975), «шок є клінічним синдромом, що розвивається, виникаючи у відповідь на різні стресові дії».

Шок – це екстремальний стан, що розвивається в результаті надзвичайності за силою або тривалістю дії і виражається комплексом патологічних зрушень у діяльності всіх фізіологічних систем і порушенням життєво важливих функцій організму, головним чином, системного кровообігу, мікроциркуляції, метаболізму, ЦНС, дихання, ендокринної системи і гемокоагуляції.

Інфекційно-токсичний (септичний) шок належить до судинного шоку. Це має важливе практичне значення, оскільки ускладнює перебіг розповсюджених інфекційних хвороб, включаючи сепсис.

Інфекційно-токсичний (циркуляторний) шок займає значне місце в медичній практиці. У літературі є різні синоніми цього виду шоку – септичний, інфекційно-токсичний, ендотоксичний, екзотоксичний, бактеріємічний та ін. Найбільш звичним у хірургічній практиці залишається термін септичний шок, який включений у сучасну клінічну класифікацію сепсису. В інфекційній практиці прийнятий термін «інфекційно-токсичний шок», оскільки він ускладнює тяжкі форми різних інфекцій, не обов'язково септичні.

Пусковим чинником цього різновиду шоку є інфекція, що призводить до системних реакцій організму, які супроводжуються тяжкими розладами гемодинаміки, порушеннями мікроциркуляції і перфузії тканин кров'ю. ІТШ ускладнює генералізовані інфекції. Виділяють два варіанти генералізованих інфекційних процесів – ациклічні й циклічні [2]. Перший – тривалі (ациклічні) форми, які в природних умовах без активного лікування є катастрофічним явищем для макроорганізму, – це сепсис. ІТШ розглядається як стадія тяжкого сепсису, а при блискавичному сепсисі ІТШ – основна форма його прояву.

Другий варіант генералізованого інфекційного процесу – це закономірні форми, при яких генералізація інфекційного процесу з бактеріємією є фазою розвитку хвороби: загальні циклічні інфекції, зокрема такі як тифо-паратифозні захворювання, ерсиніоз, лептоспіроз, рикетсіози та ін. Але при інфекційних захворюваннях ІТШ може ускладнити не тільки генералізовані, бактеріємічні, але й локалізовані форми (наприклад, тяжкий шигельоз).

ІТШ ускладнює інфекційні захворювання переважно бактерійної природи, але він може також розвиватися і при інфекціях іншої етіології – вірусної, рикетсійної, протозойної. Причому з однаковою частотою ІТШ розвивається у хворих на інфекційні захворювання, спричинені як грампозитивними, так і грамнегативними мікроорганізмами.

Патогенез розвитку ІТШ

- Патологічний каскад ІТШ починається з надходження в кров мікробних ендотоксинів у результаті масивного бактеріолізу.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Ендотоксини ініціюють вивільнення біологічно активних речовин (БАР): інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, фактора некрозу пухлин (ФНП), інтерферону (ІФН, IFN); комплементу С3а, С5а; катіонних протеїнів; калікреїну; тромбоксану; чинника Хагема-на.

- У кров поступають адреналін, брадікінін, гістамін, серотонін.

- Відбувається додаткова індукція оксиду азоту (NO) – чинника розширення судин, що важко піддається корекції.

- Генералізоване розповсюдження, комплексна одночасна або каскадна дія призводять до розвитку розладу мікроциркуляції і системи згортання крові.

- Зрештою відбувається вазодилатація на рівні капілярів і одночасне дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові з коагулопатією споживання.

- Відзначається депонування крові на периферії з переходом її рідкої частини в екстравасальний простір, гіповолемією, порушенням реологічних властивостей («сладж»).

- Капіляри відключаються з обміну речовин між кров'ю і тканинами, відбувається артеріовенозне шунтування і артеріалізація венозної крові.

- Зрештою виникають гіпоксія і метаболічний ацидоз, з порушенням спочатку функцій, а потім і структури життєво важливих органів (перш за все легенів, печінки і нирок).

Таким чином, основними ланками патогенезу ІТШ є:

- токсинний удар, надмірне надходження в кров БАР;

- криза мікроциркуляції;

- ДВЗ крові, феномен греблі («сладж»);

- гіповолемія (спочатку відносна, потім абсолютна);

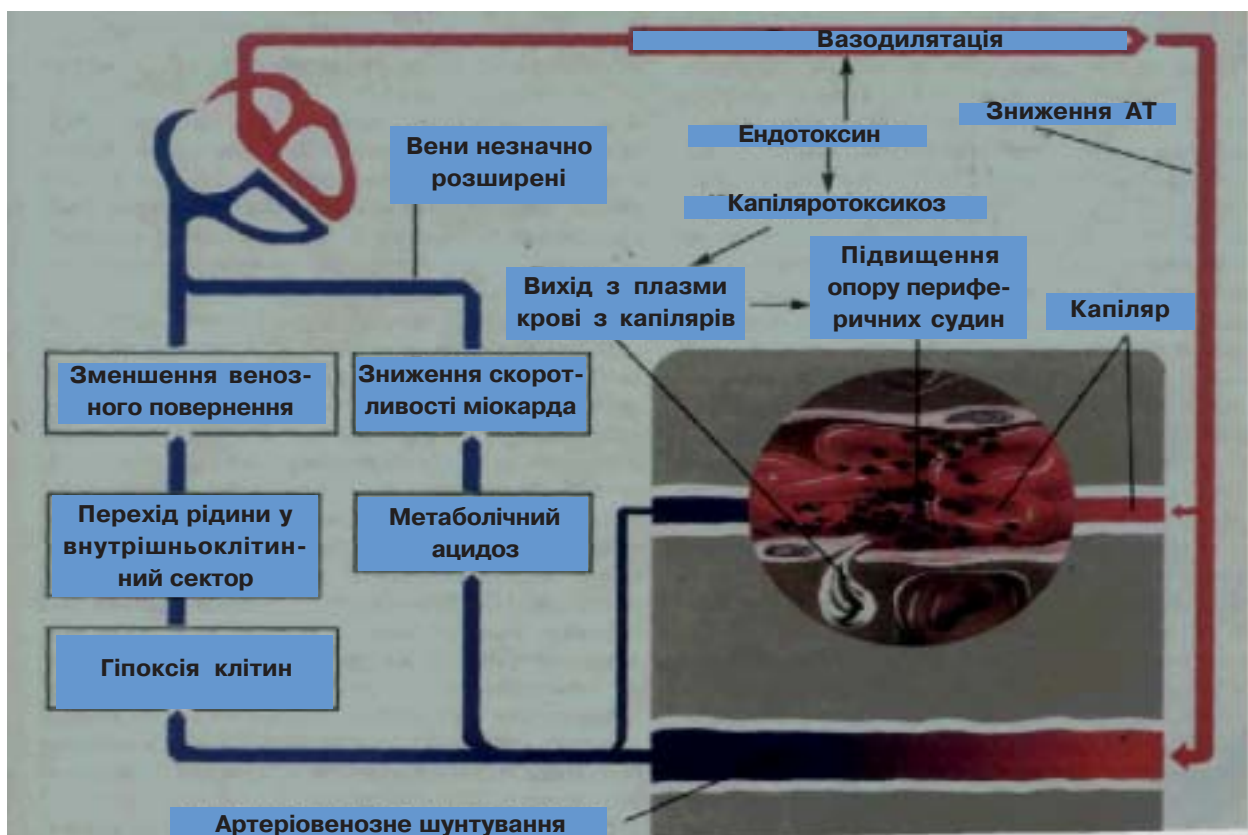
- гіпоксія, метаболічний ацидоз;

- функціональні та структурні порушення клітин;

- ПОН (поліорганна недостатність).

Патогенез шоку представлено схемою (мал. 1) [3].

Найважливішою ланкою патогенезу системної запальної реакції при ІТШ є поява вільних ради-



Мал. 1. Патогенез шоку за сисемою Ю.П. Бутиліна та співавт., 2003.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

калів й інших активних метаболітів. Вільні радикали або активні форми кисню (АФК) утворюються у всіх клітинах, які використовують кисень для дихання. До АФК належать супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал, синглетний кисень, перекис водню та ін. АФК відіграють важливу роль у регуляції метаболічного стану дихального ланцюга і транспорту іонів. Роль АФК при запальних захворюваннях визначається здатністю нейтрофілів при контакті з чужорідним агентом активуватися і генерувати в навколишнє середовище супероксидні радикали і перекис водню, що виконують бактерицидну функцію в організмі, а також лізосомальний фермент мієлопероксидазу.

Але АФК та інші токсичні метаболіти, крім бактерицидної дії, спричинюють пошкодження клітин. Воно відбувається шляхом пероксидації ліпідних компонентів мембрани клітинної стінки й органел, а також денатурації ензимів, структурних білків, нуклеїнових кислот, полісахаридних компонентів інтерстицію і базальної мембрани.

Найважливішою особливістю ІТШ є генералізоване ураження судин, первинні й значні порушення на рівні мікроциркуляторного русла, що ведуть до розвитку циркуляторної гіпоксії і множинної недостатності функцій органів і систем, ступінь якої залежить від тривалості циркуляторних розладів.

Механізм ендотеліальних пошкоджень включає декілька послідовних етапів. Спочатку наявність мікробних клітин і токсинів у кровоплинні призводить до активації згортання крові, системи комплементу, клітин крові, передусім макрофагів і нейтрофілів. Ці процеси супроводжуються синтезом і виділенням широкого спектру БАР. У результаті цих процесів відбувається активація нейтрофілів і тромбоцитів, підвищення їх адгезивних властивостей, дегрануляція й виділення кисневих радикалів і протеаз [4].

У свою чергу, активація самих макрофагів сприяє виділенню таких біологічних сполук, як цитокіни, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), колонієстимулювальних чинників, метаболітів циклу арахідонових кислот, тромбосану А2, лейкотрієнів, ІЛ-2 та ІFN- γ при активації Т-лімфоцитів.

Більшість перерахованих агентів має прямий вплив на ендотелій судин. Під дією запальних медіаторів на ендотелій судин порушуються всі функції ендотелію: регуляція гемостазу, судинний тонус, імунні процеси, проникність судин і т.д. Активований ендотелій сам здатний продукувати

цілий ряд запальних медіаторів: ліпідні (ФАТ, простагландини – ПГ), цитокіни – ІЛ-6, хемокіни, фактори комплементу, NO).

Тромбоцити також можуть брати участь у «каскаді» ІТШ і пошкоджувати ендотелій судин двома шляхами: викликати вазоконстрикцію і за допомогою стимуляції нейтрофілів.

Пошкодження судин мікроциркуляторного русла (артеріол, капілярів, венул), яке порушує перфузію тканин організму і має найбільше значення в патогенезі ішемії, обумовлене системною запальною реакцією (СЗР). Внаслідок цього розвивається киснева й енергетична недостатність, що в сукупності з інтоксикацією стає причиною дисфункції або органної недостатності життєво важливих органів і систем.

Аномальний перерозподіл загального судинного опору між різними зонами периферичного кровообігу призводить до гіповолемії і циркуляторної гіпоксії, наслідком якої є розвиток метаболічного ацидозу. В результаті зниження тону венозних судин відбувається розширення вен, що сприяє депонуванню крові. Дія мікробних токсинів і безлічі БАР на судинну стінку значно підвищує її проникність, наслідком цього є вихід плазми в навколосудинний простір. Диспропорція між циркулюючим об'ємом крові, що прогресивно зменшується (за рахунок капілярного витоку), і значно розширеною судинною мережею породжує статус відносної гіповолемії, яка призводить до редукції венозного повернення і серцевого викиду, що сприяє зниженню перфузії органів і тканин.

Разом з гіповолемією і падінням загального периферичного судинного опору (ЗПСО), розвиток артеріальної гіпотензії при ІТШ обумовлений також ушкоджувальною дією медіаторів на серце. Встановлено, що у хворих з цим критичним станом страждає серце, лівий і правий шлуночки послідовно проходять стадії ригідності і дилатації. При цьому показано, що роботу серця як системного кровообігу пригноблюють такі медіатори, як ФНП- α , ІЛ-1, а також відбувається зменшення чутливості β -адренорецепторів.

Компенсаторні механізми. У хворих з ІТШ відбувається розлад системної гемодинаміки, який характеризується падінням тону артеріол і вен аж до парезу кровоносних судин, підвищеною їх проникністю з виходом плазми в екстравазальний простір, депонуванням крові, зниженням венозного повернення крові до серця, зменшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і швидкості кровотоку й різким зменшенням ЗПСО. Гіпоксія, що

розвивається, посилюється різким зниженням споживання кисню клітинами під впливом бактерійних токсинів. Це так звана гіпердинамічна фаза ІТШ («теплий шок») (Р. Ріккер, 1987), при якій спостерігається нормальний або підвищений ОЦК; знижується АТ; збільшуються скоротлива здатність міокарда, серцевий викид за рахунок тахікардії, які направлені на компенсацію АТ; знижується ЗПСО; скорочується артеріовенозна різниця в кисні; відзначається гіпервентиляція легень, дихальний алкалоз; шкірні покриви сухі й теплі. Організм намагається компенсувати розвинуті порушення підвищенням судинного повернення (СП) за рахунок збільшення ударного об'єму і ЧСС. Таким чином, початкова фаза ІТШ характеризується зменшенням АТ, ЗПСО при нормальному або збільшеному СП.

У міру прогресування ІТШ відбувається зменшення хвилинного об'єму кровообігу, унаслідок розширення ємності судин і зниження загального венозного повернення. Такий тип гемодинаміки частіше спостерігається у хворих з грампозитивною інфекцією [5, 6].

Гіподинамічна фаза (або «холодний» шок) розвивається в період метаболічних розладів, тяжкий варіант ІТШ, частіше грамнегативної етіології. Клінічні ознаки цієї фази ІТШ свідчать про компенсаторну централізацію кровообігу за рахунок адренергічної стимуляції, яка викликає спазм периферичних судин. Компенсаторна симпатична реакція на падіння хвилинного об'єму кровообігу й артеріальну гіпотензію на цій стадії ІТШ не має системного характеру, оскільки в ній не бере участі констрикція вен. Настає прекапілярна констрикція (спазм), що обмежує надходження кисню в клітину. У таких хворих знижується ОЦК, серцевий викид; наростає ЗПСО; відзначається значна гіпотензія; виражені блідість і ціаноз шкірних покривів, які холодні й вологі на дотик; часті блювота і пронос; наростає ацидоз; збільшується артеріовенозна різниця за киснем.

Друга фаза ІТШ зазвичай розвивається на тлі серцевої недостатності, наростання розладів мікроциркуляції і дефіциту ОЦК. При падінні скоротливої здатності міокарда, що виникає унаслідок вираженої інтоксикації, гіперцитокінемії, під впливом чинника депресії міокарда, утворення якого в позаклітинній рідині пов'язують з виходом з пошкоджених клітин лізосомних ферментів, ІТШ набуває незворотного характеру, який настає, коли АТ падає нижче 80-55 мм рт. ст., СП зменшується нижче 45 мл.

Таким чином, серед провідних патогенетичних чинників розладів периферичного кровообігу і мікроциркуляції при ІТШ можна виділити наступні:

- підвищення проникності стінки мікросудин;
- зниження реактивності мікросудин до вазоактивних чинників, особливо вазоконстрикторів;
- зменшення текучості крові;
- артеріоло-венулярне шунтування;
- зменшення об'ємної швидкості кровоплину на периферії унаслідок утворення мікротромбів, взаємодій між клітинами крові й активованими ендотеліоцитами.

Гемостазіологічні порушення

Однією з характерних ознак ІТШ є активація коагуляції, яка призводить до ДВЗ крові. Встановлено, що ДВЗ, будучи неспецифічним синдромом, розвивається при всіх термінальних станах, у тому числі й у хворих з ІТШ. Ключовий механізм розвитку ДВЗ – порушення балансу між згортальною, антизгортальною і фібринолітичною системами крові з переважанням процесів тромбоутворення з виснаженням антикоагулянтних, а потім і коагулянтних чинників [7].

ДВЗ при ІТШ супроводжується утворенням мікротромбів на всьому протязі судинного русла, що викликає порушення мікроциркуляції, розвиток вираженої генералізованої циркуляторної гіпоксії (у подальшому вона є змішаною) і посилення множинної функціональної недостатності систем і органів. ДВЗ-синдром характеризується коагулопатією споживання, тромбоцитопенією з порушенням згортання крові та активацією фібринолізу. До нових агентів, що переривають каскад або ймовірно здатні коригувати мікроваскулярні порушення, відносять антитромбін III (АТ-III), активований протеїн С, інгібітор тканинного чинника. Кожний з них може бути показаний для переривання тромбоутворення в процесі цих васкулярних порушень.

У результаті накопичення цитокінів та інших медіаторів запалення і їх сумісної дії в процесі формування СЗР та ІТШ виникає висока потреба організму в різних субстратах для адаптації до підвищених витрат енергії, яка поєднується з толерантністю тканин до цих же субстратів.

Вказані механізми лежать в основі синдрому гіперметаболізму (метаболічного вибуху) – сумарної метаболічної відповіді з подальшими обмінними порушеннями і розвитком ПОН.

Порушення метаболізму амінокислот може стати одною з можливих причин порушень гемодинаміки шляхом утворення «помилкових» нейро-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

трансмiтерiв, бiосинтез яких призводить до нездатності підтримувати судинний тонус на належному рівні з відповідними наслідками.

Найбільш ранніми проявами метаболічних розладів є зміни енергетичного і вуглеводного обміну, які характеризуються зменшенням вмісту в клітинах АТФ і збільшенням таких продуктів його гідролізу, як АДФ, АМФ, аденозину і неорганічного фосфату. Чинниками, що викликають порушення біологічного окислення в клітині, є ендотоксини, NO, ФНП- α , які мають пряму або опосередковану цитотоксичну дію. При цьому виникає дефіцит АТФ, наслідком чого є порушення всіх енергозалежних метаболічних процесів, зокрема, синтезу нуклеїнових кислот, білків, ферментів, ресинтезу жиру та ін. У крові й тканинах зростає рівень залишкового азоту, підвищується вміст аміаку.

Накопичення недоокислених продуктів обміну речовин (молочної, піровиноградної, кетокислот та ін.) супроводжується розвитком метаболічного ацидозу, більшою мірою пов'язаного зі зниженням активності піруватгідрогенази і вторинною акумуляцією лактату.

Що стосується патоморфологічної діагностики ІТШ, то єдиних морфологічних критеріїв шоку в літературі немає. Загальні механізми патогенезу вже розвинутого шоку незалежно від етіології дали підставу патофізіологам вважати останній типовим патогенетичним процесом, який властивий і термінальним станам і, навіть, клінічній смерті. А це означає, що діагностувати ІТШ тільки патоморфологічно без урахування клінічної картини захворювання досить важко, а може й неможливо, бо важко відрізнити наслідки шоку від наслідків термінальних станів або пошкоджень у результаті проведення інтенсивної терапії.

Діагностичні критерії ІТШ

У своєчасному виявленні ІТШ важливого значення набувають наступні параметри: оцінка частоти і якості пульсу; АТ; температура тіла; ЦВТ [2, 8].

Їх визначення може бути проведене при першому огляді пацієнта вже на амбулаторному етапі надання допомоги інфекційному хворому (за винятком ЦВТ). Нерідко трапляються випадки, коли лікар поліклініки, КІЗу, швидкої медичної допомоги направляє хворого на стаціонарне лікування, указуючи при цьому на відносно задовільний загальний стан хворого, тахікардію, зниження АТ, але не підозрюючи при цьому шоку, тим більше його стадії; лікувальні заходи на етапах медичної допомоги таким хворим не надаються зовсім або надаються частково. Це істотно впливає на по-

дальший перебіг і вислід захворювання. Рідкісне фігурування у направленні лікарів діагнозу «шок» при госпіталізації хворих свідчить про відсутність «шокової настороженості» у практичних лікарів.

Тахікардія є однією з ознак ІТШ. Але наявність тахікардії при ізолюваній оцінці не дає точної інформації про стан кровообігу. Вона може бути результатом або гарячки, або стресового впливу на організм. У людей старечого віку за наявності шоку тахікардії може не бути внаслідок низької адренергічної активності. Як ознака компенсаторної гіперфункції міокарда при розвитку шоку у хворих з тяжким атеросклерозним кардіосклерозом тахікардія буває незавжди. Її також може не бути й у хворих, яким вводилися місцеві анестетики. У разі прогресування шоку пульс стає слабким, малого наповнення і це потрібно враховувати при огляді хворого й оцінювати як об'єктивну прогностичну ознаку.

Артеріальна гіпотензія є закономірним проявом шоку. На рівень АТ орієнтуються при проведенні діагностики і визначенні стадій ІТШ, хоча в початковій стадії гіпотензії може й не бути у зв'язку з активізацією компенсаторних механізмів. Отже, відсутність артеріальної гіпотензії не виключає наявності шоку. Але слід пам'ятати, що компенсаторні механізми організму здатні достатньо довго утримувати системний АТ на рівні, близькому до норми, отже, зниження АТ при шоку завжди відбувається вже після істотних патофізіологічних розладів. Неухильне зниження АТ зазвичай підтверджує прогресування ІТШ.

При виявленні І стадії шоку слід ретельно оцінити багато чинників, що впливають на величину АТ. Гіпотензія при інфекційних хворобах може бути обумовлена синдромом інтоксикації, тому необхідно враховувати таку можливість.

Але орієнтація лікаря тільки на показники АТ при встановленні діагнозу «шок» може призводити і до помилок. Важливий не абсолютний рівень показників кровообігу; їх важливо зіставити індивідуально для кожного конкретного хворого. Зниження АТ у хворих похилого віку з попередньою гіпертонічною хворобою на 30-40 % може дати при вимірюванні рівень 100-110 мм рт. ст., який для конкретного пацієнта свідчитиме про тяжку гіпотензію. Тому у хворих з гіпертонічною хворобою зниження показників АТ до «нормальних» значень завжди повинно насторожувати і це може бути сигналом неблагополуччя.

Як показує досвід, саме у стадії «компенсованого» шоку лікаря нерідко підстерігає небезпека

самозаспокоєння за наявності у хворого «нормальних» показників АТ. І ці твердження не безпідставні, оскільки шок в інфекційних хворих на догоспітальному етапі діагностується пізно. Він пропускається або, точніше, не розпізнається через недооцінку інших ознак компенсованого шоку. Рання фаза ІТШ розпізнається на догоспітальному етапі тільки у 5,4 % хворих [9]. Згідно з даними нашої клініки, 84 % хворих з розладами гемодинаміки доставляються в стаціонар у стані шоку II-III ступеня.

Як критерій розмежування стадій шоку на практиці використовують співвідношення частоти пульсу і рівня АТ.

Шоковий індекс. Найбільш інформативними слід вважати інтегральні показники, що відображають стан гемодинаміки, зокрема коефіцієнт Алговера (шоковий індекс) – відношення ЧСС за 1 хв і величини систолічного АТ. У стадії декомпенсованого шоку показник може збільшуватися до 2,0 і більше. Погіршення периферичного кровоплину відображає падіння систолічного АТ нижче 80 мм рт. ст. і/або зменшення пульсового тиску (менше 20 мм рт. ст.).

Для оцінки перебігу ІТШ використовують визначення диспропорції між пульсом на загальній сонній артерії і променевих артеріях. Пульсова хвиля, що добре відчувається, на великих артеріях при пульсі слабкого наповнення або його відсутності на променевій артерії свідчить про значне збільшення периферичного опору.

Психоневрологічні розлади належать до ранніх ознак шоку, які обумовлені виснаженням адаптаційної здатності мозку до гіпоксії, викликані зниженням кровотоку. Якщо в нормальних умовах церебральний кровоплин складає близько 45 мл/хв на 100 г мозкової тканини (інтенсивніше, ніж в інших органах), то при його зниженні до 31 мл/хв виникає гіпоксія мозку. З посиленням гемодинамічних і, отже, метаболічних розладів неврологічні симптоми прогресують.

Клінічно у таких хворих відзначаються: виражена загальна слабкість, апатія, пригніченість, у деяких осіб з'являються збудження, руховий неспокій; сповільнений і звужений діапазон процесів мислення (небажання вступати в контакт, односкладовість у відповідях на питання); погіршується концентрація і стійкість уваги; знижується рівень мовної та емоційної лабільності (тиха мова, амімічність особи); нерідко посилюється головний і/або м'язовий біль. При подальшому погіршенні кровообігу в судинах головного мозку

знижується і навіть паралізується діяльність скелетної та мовної мускулатури – організм втрачає рухливість, мова стає сповільненою і тужливою, порушується свідомість.

У частини хворих на початку ІТШ може спостерігатися картина класичного «інфекційного колапсу», описаного Р. Еппінгером, що нагадує травматичний шок: хворі перебувають у повній свідомості, спокійні, дещо рідше навіть активні, скарг не висловлюють. Наводячи приклад аналогічного ІТШ при септичних захворюваннях, В.Г. Бочорішвілі [8] відзначає: «парадоксально, але важко собі уявити, що перед вами дуже тяжкий, а може й приречений хворий».

Зміни стану шкірних покривів у хворих з ІТШ є надійною ознакою і пов'язані вони з гемодинамічними порушеннями. Це багато в чому залежить від температурної реакції. Якщо в початковому періоді шоку гіперпірексія зберігається або наростає, то в II і особливо в III стадії шоку температура знижується до нормального або субнормального рівня. У таких пацієнтів на початку шоку шкірні покриви частіше бліді, іноді вологі; у I стадії шоку шкірні покриви спочатку теплі, але стопи і кисті рук частіше холодні; пізніше знижується температура тіла, особливо його периферичних частин (зниження шкірної температури обумовлене спочатку скороченням шкірних судин, а потім застоєм крові у внутрішніх органах); характерний холодний піт; нерідко ціаноз нігтьових фаланг, губ, кінчика носа, мочок вух; можна спостерігати симптом «білих плям» або «мармуровість шкіри», що характеризують нерівномірність спастичного скорочення периферичних судин; градієнт між внутрішньою (ректальною) і шкірною периферичною температурою при «холодній гіпотензії» може перевищувати 10 °C (у нормі 3 °C); петехії, поява яких можлива на шкірі, можуть бути ознакою шоку і з'являються іноді до розвитку шокової гіпотензії; гострі некрози шкіри і слизових оболонок (аналогічні зміни є і у внутрішніх органах) – частий супутник будь-якої тяжкої інфекції і, в першу чергу, ІТШ та є результатом гострого порушення мікроциркуляції і ДВЗ.

Важливою підмогою для визначення порушень гемодинаміки і функціонального стану нирок служить величина діурезу, який визначають погодинно і найоб'єктивніше оцінюють за допомогою катетеризації сечового міхура. У нормі за годину виділяється 50-60 мл сечі, менше 25 мл/год або 0,35 мл/кг маси тіла за 1 год для дорослого хворого свідчить про олігурію, а у поєднанні з артеріаль-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ною гіпотензією є свідченням шоку. За нашими спостереженнями, олігурія вже в початкових стадіях шоку реєструється у 72 % хворих. Зазвичай клубочкова фільтрація значно порушується при зниженні систолічного тиску нижче 60 мм рт. ст., а при АТ нижче 40 мм рт. ст. повністю припиняється. Відновлення діурезу вказує на ліквідацію шоку.

Це дало підставу ряду авторів при аналізі клінічних та експериментальних даних бактерійного шоку стверджувати, що гемодинамічні порушення і клітинні пошкодження в організмі хворих є різними при ІТШ, викликаному грампозитивними мікроорганізмами, порівняно з шоком, обумовленим грамнегативними збудниками. Грампозитивні бактерії, володіючи вираженими протеолітичними властивостями, рано сприяють вивільненню «медіаторів запалення», які значно розширюють периферичні судини. У клініці у хворих явища гіпотензії помітніші, ніж ознаки шоку, шкірні покриви теплі й сухі – «теплий шок». При «отруєнні» організму ендотоксинами грамнегативних бактерій спостерігається підвищення тону симпатичної нервової системи і генералізований спазм судин з погіршенням периферичного кровообігу. У таких хворих преvalюють тахікардія і олігурія, шкірні покриви бліді, кінцівки холодні – «холодний шок».

За нашими спостереженнями, описані різновиди грампозитивного і грамнегативного шоку реєструються у хворих з різною інфекційною патологією і, отже, далеко не завжди відображають видовий бактерійний генез септичного шоку. «Теплий шок» ми неодноразово спостерігали у хворих з кишковими інфекціями і навіть при менінгококової інфекції, хоча сальмонели, шигели і менінгокок не «запідозриш» у приналежності до грампозитивних бактерій.

Що стосується гемодинамічних параметрів, то головним показником порушень системної гемодинаміки при шоку є ЦВТ.

Зниження або підвищення ЦВТ припускає наявність зниженого об'єму кровотоку і, отже, перевантаження кровообігу: зниження показника зазвичай свідчить про недостатність правого шлуночку, і лише після цього зменшується ОЦК (периферичний кровотік знижений). Підвищені значення ЦВТ не гарантують достатньої перфузії тканин кров'ю.

При ІТШ вступає в силу дія двох ушкоджувальних чинників – бактерійно-токсичного і гіпоксичного, які виявляються відповідними ензимологічними (за деякими даними – навіть частіше, ніж

гемодинамічними) та іншими біохімічними зрушеннями в крові у хворих з розгорнутою картиною цього стану. Крім того, властива шоку скороминучість і зміни в стані хворих, безумовно, знаходять своє віддзеркалення в біохімічних показниках. У хворих в II-III стадіях ІТШ лабораторні тести можуть змінитися дуже швидко, іноді протягом 1 год. Для шоку характерні:

- підвищення АсАТ (перша ознака органних уражень);
- підвищення АлАТ (фермент, найбагатше представлений в різних клітинах і найбільш чутливий до раннього пошкоджувального впливу різного механізму);
- підвищення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ), нею багаті тромбоцити, еритроцити, а посилення гліколізу сприяє виходу ферментів з клітини: істотне підвищення ЛДГ при нормальних значеннях інших ферментів (ранній фермент) сигналізує про внутрішньосудинний розпад формених елементів крові і часто є ранньою ознакою гемолізу, що починається. Додатковим чинником підвищення активності ЛДГ є накопичення в тканинах і крові лактату й пірувату, що впливають на активність самого ферменту;
- ЛДГ1 і ЛДГ2 (серцеві ізоферменти, складають 65-85 % від рівня загальної активності ЛДГ), використовуються для оцінки функції серця;
- креатинфосфокіназа (КФК) – при різкому навантаженні на серце рівень серцевої енергопродукуючої КФК підвищується значно, що свідчить про гіперфункцію міокарда, іншою причиною підвищення КФК є гіпоксія;
- лужна фосфатаза (ЛФ) – ознака гіпоксемії з деендотелізацією багатих ферментом клітин з тривалим подальшим відновленням останнього;
- γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), низькі рівні якої пов'язані з гальмуванням її катехоламінами при стресі, а також у результаті пригнічення трансмембранних процесів; у край низькі значення характерні для тяжких форм генералізованих інфекцій;
- δ -гіалуронідаза (ліпосомальний фермент), її визначення використовується для виявлення глибини органних уражень при ІТШ.

Для шоку також характерні підвищення рівня сечовини, дисбаланс електролітів, підвищений вміст у крові β -ліпопротеїдів.

Типові порушення в системі гемостазу, ознаки ДВЗ-синдрому оцінюють за результатами коагулограми. Найбільш інформативними є наступні показники: час згортання крові; протромбіновий індекс; рівень фібриногену; паракоагуляційні про-

би (фібриноген В, етаноловий тест); антитромбін ІІІ; фібринолітична активність; кількість тромбоцитів у периферичній крові.

Контроль за основними перерахованими параметрами дозволяє не тільки діагностувати ІТШ, але й оцінити його стадію. Крім того, динаміка показників відображає ефективність протишокової терапії.

Клінічні прояви ІТШ

У клінічній практиці для визначення домінуючих патогенетичних ланок і синдромів, що характеризують ІТШ, використовують різні види моніторингу. Найбільш об'єктивну оцінку ступеня гемодинамічних і метаболічних порушень при ІТШ отримують на підставі інвазивних методів функціональної діагностики – катетеризації верхньої порожнистої вени, периферичних і легеневої артерій. Вони дають можливість у динаміці визначити у хворого ОЦК, серцевий викид, системний і легеневий АТ, ЦВТ, а також вивчити біохімічні та реологічні властивості крові.

На жаль, сьогодні навіть великі стаціонари не завжди мають можливість у повному обсязі використовувати згадані вище методи обстеження хворих, не кажучи вже про лікаря догоспітального етапу, який, як правило, виявляє, а точніше, повинен виявляти хворих з ІТШ. Тому в практиці клініциста найчастіше критеріями оцінки тяжкості шоку служать, головним чином, величина артеріального тиску, частота пульсу, частота дихання, діурез. Саме ці показники з урахуванням динаміки клінічних проявів серцево-судинної недостатності, що послідовно розвиваються, і лягли в основу загальноприйнятої класифікації ІТШ.

Стадії ІТШ

Виразність і тривалість клінічних проявів ІТШ варіюють у широких межах. Найбільш важкими в діагностичному плані є ранні прояви шоку (компенсована стадія):

- симптоми інтоксикації зазвичай різко виражені;
- фебрильний рівень температури тіла зберігається або посилюється до гіперпірексії;
- виражений біль голови, міалгії, нерідко неспокій, збудження або загальмованість, адинамія;
- гарячка супроводжується блювотою, іноді діареєю, задишкою;
- АТ у цій стадії не знижується порівняно з показниками у фазі захворювання, передуючій шоку;

- значна тахікардія, при якій частота пульсу більша, ніж очікується при даному рівні гарячки (відомо, що підвищення температури тіла на 1 °С зазвичай супроводжується почастішанням серцебиття на 10 уд./хв, що обумовлене підвищенням тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи і прямою дією нагрітої крові на синусний вузол серця).

У клінічній практиці залежно від компенсації виділяють наступні стадії ІТШ.

I стадія шоку (компенсований шок):

- шкірні покриви звичайного забарвлення, теплі на дотик, що відповідає гіпердинамічному («теплому») шоку, який перебігає з найзначнішим збільшенням хвилинного об'єму крові;
- температура тіла фебрильна або гіперпіректична;
- тахікардія, наповнення пульсу задовільне;
- показники АТ можуть бути нормальними або помірно зниженими;
- задишка непостійна, посилюється при навантаженні. Частота дихання збільшена у зв'язку з гарячкою (без зміни легеневої вентиляції, оскільки знижена глибина дихання);
- шоківий індекс збільшується до 1,0 (при нормі 0,5).

У цій стадії ЦВТ зменшується на 50 %; ударний об'єм серця і серцевий індекс збільшуються на 10-12 %; ударний індекс знижується на 5-7 %; ЗПСО зменшується до 900 динхсмхс-5; ОЦК й об'єм позаклітинної рідини знижуються на 15-18 %.

Труднощі діагностики I стадії шоку вимагають ретельного спостереження за особами з тяжкими формами інфекційних захворювань із загрозою його виникнення.

II стадія шоку (субкомпенсований або виражений шок).

Основними відмітними ознаками цієї стадії служать виражені прояви гострої циркуляторної недостатності:

- шкірні покриви блідо-сіруваті, холодні на дотик;
- з'являється липкий піт;
- характерні мармуровість шкіри, акроціаноз;
- температура тіла знижується; шкірна температура кистей і стоп нижче звичайної;
- хворі загальмовані, байдужі;
- пульс стає слабким, м'яким, його частота перевищує 100 за 1 хв; зменшується величина пульсового тиску (15-20 мм рт. ст.); чітко знижується АТ (в межах 90/50 – 80/40 мм рт. ст.);

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- з'являються ознаки зменшення венозного повернення у вигляді запустіння периферичних підшкірних вен;

- задишка стає постійною;
- шоківий індекс збільшується до 1,5 (іноді й вище);

- олігурія;
- у цю фазу шоку виявляються виражені метаболічні розлади, порушення кислотно-лужної рівноваги (КЛР), ознаки ДВЗ (лабораторні й клінічні – геморагії на шкірі та слизових оболонках);

У цій стадії ЦВТ зменшується на 85 % і може бути навіть негативним; ХОК, ударний об'єм, серцевий та ударні індекси знижуються на 20-25 %; ЗПСО трохи знижений або трохи підвищений; ОЦК знижується на 15-18 %; об'єм позаклітинної рідини або нормальний, або підвищений на 6-8 %.

III стадія шоку (декомпенсований, розгорнений шок):

- шкірні покриви землистого відтінку, холодні на дотик; наростають ціаноз і акроціаноз; часто виявляється мармуровий малюнок шкіри, іноді з'являються колаптоїдні плями, які іноді нагадують трупні плями (пов'язані з порушенням мікроциркуляції); з'являються синюшні плями спочатку навколо суглобів, а потім на тулубі;

- з'являється або збільшується геморагічний висип (унаслідок ДВЗ-синдрому, який може призвести і до шлунково-кишкової кровотечі);

- температура тіла падає нижче 36 °С;
- шийні вени спадаються;
- хворі перебувають у стані прострації, насильно вступають у контакт; свідомість сплутана;

- зіниці розширені з млявою реакцією на світло;

- тахікардія досягає 140 уд./хв і більше, пульс ниткоподібний, аритмічний (особливо у немолодих), іноді він промацується тільки на периферичних судинах або не визначається зовсім;

- тони серця глухі;
- АТ знижується до критичного рівня (50/0 мм рт. ст. і нижче або не визначається зовсім);

- шоківий індекс збільшується до 2 і більше;
- наростає задишка (до 40-50 дихань за 1 хв), дихання поверхневе за участю допоміжних м'язів, у термінальній стадії стає аритмічним;

- хворі відчувають спрагу;
- над легенями прослуховуються вологі хрипи;
- на ЕКГ виявляють ознаки гіпоксії міокарда;
- наростає олігурія (діурез менше 10 мл/год – менше 100 мл/добу);

- з'являються пітливість, гикавка;

- може виникнути діарея або кишкова непрохідність унаслідок порушення перистальтики кишечника;

- можливе виникнення жовтяниці;
- сухожильні рефлексі спочатку збережені або змінені, потім зникають, з'являється шкірна анестезія;

- можливі судоми (при розвитку набряку-набухання головного мозку).

У цій стадії ЦВТ наростає в 1,8-2 рази (внаслідок збільшення ЗПСО і зниження серцевого викиду); ХОК, ударний об'єм, серцевий і ударний індекси знижуються в середньому на 40-60 %; ОЦК знижується більш ніж на 20 %; об'єм позаклітинної рідини може збільшуватися до 18-20 л.

Клініко-патогенетичні особливості ІТШ у хворих на гострі кишкові інфекції

Однією з причин несприятливих вислідів ГКІ є ІТШ. Досвід клініцистів показує, що він є найтяжчим ускладненням ГКІ і доцільно розрізняти два його клінічних варіанти: ІТШ з вираженим зневодненням, так званий гіповолемічний шок; ІТШ без вираженого зневоднення, з переважанням токсикозу.

Гіповолемічний варіант ІТШ розвивається при ГКІ на тлі зневоднення III-IV ступеня за В.І. Покровським [10]. Зневоднення є ізотонічним. При цьому виникає патологічний каскад, що обумовлює клінічну симптоматику: втрата ізотонічної рідини й електролітів призводить до зменшення об'єму плазми та інтерстиційної рідини, порушення мікроциркуляції, гіпоксії, ацидозу, ПОН і, перш за все, до ураження нирок. Найчастіше ІТШ з вираженим зневодненням спостерігається при тяжкому ступеню холери, але може виникати при харчовій токсикоінфекції (ХТІ), сальмонельозі та ешерихіозі [11].

ІТШ без вираженого зневоднення, з переважанням токсикозу найчастіше спостерігається при тяжкому ступеню сальмонельозу, шигельозу і ХТІ [12, 13]. Він є складним патологічним процесом, що виникає внаслідок дії екстремального чинника, пов'язаного з проривом інфекту в кров, що викликає разом з пошкодженням органів і тканин надмірне і неадекватне напруження неспецифічних механізмів адаптації. Виникають зрушення гомеостазу до рівня, не сумісного з життям через розвиток гіпоксії, обмеження перфузії тканин і глибокі розлади обмінних процесів. При цьому виразно простежується ряд патологічних змін при ІТШ:

- порушення водно-електролітного обміну і КЛР;

- гіпоксія;
- гемодинамічні розлади;
- мікроциркуляторні порушення і капіляротрофічна недостатність;
- ДВЗ-синдром;
- імундепресія;
- виникнення шоків органів і ПОН.

Шоківі органи можуть виявлятися не тільки у хворих з ІТШ і, отже, не є еквівалентом шоку. Згідно з даними фахівців, дисфункція органів при шоку визначається їх резервами і початковою здатністю протистояти метаболічним розладам. А, як відомо, метаболічні розлади у хворих з ІТШ зводяться до гіперглікемії, підвищення рівня вільних жирних кислот, катаболізму білків з підвищенням синтезу сечовини, підвищення внутрішньоклітинної осмолярності.

Треба мати на увазі, що ІТШ розвивається далеко не завжди при тяжкому ступеню ГКІ. Основною умовою його розвитку є генералізація інфекції [10], для якої необхідні преморбідний фон, генотипні і фенотипні особливості організму, дефекти імунного гомеостазу й адаптаційно-компенсаторного синдрому захисту організму. Виникненню ІТШ сприяє антибіотикотерапія препаратами бактерицидної дії, що викликає масову загибель бактерій і призводить до звільнення великої кількості ендотоксинів. Не можна заперечувати й іншу точку зору на патогенез ІТШ, який навіть швидше є проявом загальнорезорбтивної дії токсинів, ніж генералізації інфекції. Тому клініко-патогенетичним критерієм ІТШ є генералізація інфекції і виразність синдрому інтоксикації.

Таким чином, ІТШ у хворих на ГКІ може перебігати в двох варіантах: шок зі зневодненням і шок без вираженого зневоднення. У першому випадку гастроінтестинальні форми сальмонельозу, ХТІ при вираженому токсикозі та втраті рідини (ізотонічна дегідратація унаслідок профузної діареї і блювоти) ускладнюються шоком змішаного характеру – ІТШ і дегідратаційним. У другому випадку ІТШ без вираженого зневоднення при тяжких формах ГКІ переважають явища токсикозу, зумовлені високим рівнем у крові ендотоксинів. Останній здатний запустити каскад реакцій, що визначає розвиток ІТШ.

Інтенсивна терапія ІТШ: принципи, методи і засоби

Основні принципи інтенсивної терапії ІТШ

Основними принципами інтенсивної терапії ІТШ є [2, 14-16]:

- терапія повинна проводитися у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) з метою корекції порушених життєво важливих функцій організму. У разі виявлення хворого з ІТШ на догоспітальному етапі необхідно на місці надати невідкладну допомогу, а також при транспортуванні в профільний стаціонар;

- антигіпоксична терапія (підтримка адекватного газообміну) шляхом використання відповідних режимів респіраторної підтримки;

- проведення інфузійної терапії на тлі постійного моніторингу показників гемодинаміки (мікроциркуляції), що дозволяє своєчасно підключати в комплекс інтенсивної терапії інотропні, а за необхідності – вазоактивні препарати;

- антимедіаторна терапія, спрямована на зниження патологічної активності цитокінів і БАР;

- корекція порушень гемостазу;

- стабілізація метаболізму, обмеження перекисного окислення ліпідів, енергетична підтримка;

- антибактерійна терапія з урахуванням фармакодинамічних властивостей використовуваних препаратів;

- лікування ПОН і запобігання їй;

- санація джерела септицемії, що виконується на тлі активної протишокової терапії.

Моніторинг життєво важливих функцій. Хворі з ІТШ повинні бути госпіталізовані у ВРІТ, оскільки вони потребують проведення інтенсивної терапії, динамічного моніторингу порушених вітальних функцій. Моніторинг включає неінвазивні визначення систолічного, діастолічного, середнього АТ, ЧСС, пульсу, частоти дихання, сатурації крові, температури тіла.

Інфузійна, вазопресорна та інотропна терапія

Цілі й завдання інфузійної терапії. Основними завданнями інфузійної терапії у хворих з ІТШ є:

- відновлення і підтримка гемодинаміки за допомогою збільшення ОЦК;

- відновлення адекватної тканинної перфузії й доставки кисню до тканин;

- відновлення нормального розподілу рідини між секторами організму – внутрішньоклітинним, інтерстиційним і судинним;

- нормалізація метаболізму клітин;

- корекція розладів гомеостазу;

- зниження концентрації цитокінового каскаду й інших медіаторів і токсичних метаболітів з метою запобігання активації каскадних систем, зокрема коагуляції;

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- підтримка адекватного рівня колоїдно-осмотичного тиску плазми.

Таким чином, інфузійна терапія є одним з основних напрямів інтенсивної терапії шоку.

Перший крок у проведенні інфузійної терапії – це корекція абсолютної або відносної волемії. При шоку необхідно прагнути до швидкого досягнення (у перші 6 год після госпіталізації) цільових значень наступних параметрів (використання даного алгоритму підвищує виживання): ЦВТ 8-12 мм рт. ст., середній артеріальний тиск (САТ) більше 65-75 мм рт. ст., діурез 0,5 мл/кг/год, гематокрит більше 30 %, сатурація змішаної венозної крові (ScvO₂) не менше 70 %.

Використання інфузійних середовищ. У зв'язку з досить великою кількістю розчинів практикуючому лікареві важко вирішити, які розчини використовувати – кристалоїдні або колоїдні. Їх вибір при проведенні інфузійної терапії залежить від оцінки конкретної клінічної ситуації й чіткого розуміння мети і завдань лікування.

Одна з істотних переваг кристалоїдних препаратів – їх невисока вартість. При цьому вважається, що більшість з них ізотонічні до плазми. Вони вільно проникають через ендотелій капілярів і знижують онкотичний тиск. Розподіл кристалоїдів після інфузії визначається колоїдно-онкотичним тиском (КОТ) плазми й інтерстиціального простору. Тому в умовах вираженого капілярного «витоку» об'єм інфузії кристалоїдів у 3-4 рази перевищує еквівалентний об'єм колоїдів, а їх ефект дуже нетривалий.

При ІТШ стабілізація гемодинаміки досягається болюсним (одномоментним) введенням кристалоїдних розчинів (розчин Рінгера, лактасіль, квартасіль, ацесіль) у дозі 7-10 мл/кг маси тіла хворого протягом 20-30 хв. Обов'язкове застосування енергетичного полііонного розчину (типу розчину Лаборі) з інсуліном.

Після введення 1000-1500 мл кристалоїдних розчинів доцільне призначення колоїдних інфузійних розчинів: декстранів, тривало циркулюючих у крові і таких, що добре утримують воду (поліглюкін, реополіглюкін); препаратів желатини (похідні колагену), які не накопичуються в організмі і швидко з нього виводяться, переважно за рахунок клубочкової фільтрації (гелофузин, желатиноль та ін.); препаратів гідроксиетильованих крохмалів – ГЕК, плазмозамінники рослинного походження, які поволі метаболізуються у просвіті судин амілазою (венофундин, рефортан, стабізол та ін.) [17].

Вони сприяють переміщенню рідини з інтерстиційного у внутрішньосудинний простір, тобто зменшують інтерстиційний набряк. У зв'язку з тим, що колоїди довше залишаються в крові, їх потрібно менше, ніж кристалоїдів (1:2 – 1:3).

Застосування розчинів альбуміну. Незважаючи на дискусійність використання альбуміну для категорії хворих, які перебувають у критичних станах, він знаходить свою «нішу» при цих станах. Доведено, що гіпоальбумінемія є могутнім концентраційно залежним чинником ризику ускладнень, тривалості перебування у ВРІТ і летального вислідку [18].

При критичних станах альбумін порівняно з розчинами кристалоїдів значно знижує частоту розвитку набряку легень і зменшує фракцію внутрішньолегенового шунтування. Застосування 25 г 25 % альбуміну протягом 70 хв з подальшим введенням 20 мг фуросеміду з продовженням його інфузії протягом 3 діб (у дозі 3-5 мг/год залежно від рівня креатиніну) для досягнення негативного водного балансу сприяє оптимізації вентиляційно-перфузійних відносин шляхом зменшення об'єму позасудинної води в легенях, стабілізації гемодинаміки і модуляції оксидантного стресу і/або системної запальної реакції [19].

Допамін, будучи безпосереднім попередником норепінефрину (норадреналіну) і епінефрину, володіє декількома дозозалежними фармакологічними ефектами. У дозі 2-5 мкг/кг/хв допамін стимулює дофамінергічні рецептори в нирковому, мезентеріальному і коронарному судинному руслі, що приводить до збільшення кровотоку у відповідних судинах; у дозі до 10 мкг/кг/хв допамін (переважний вплив на β-адренорецептори) підвищує АТ перш за все за рахунок збільшення серцевого викиду з мінімальною дією на системний судинний опір, підвищує скоротливість міокарда і ЧСС; у дозі вище 10 мкг/кг/хв переважає α-адренергічний ефект допаміну, що приводить до артеріальної вазоконстрикції.

Призначення допаміну дуже ефективне для підвищення САТ у пацієнтів, які зберігають артеріальну гіпотонію після оптимальної інфузійної терапії. Його можна використовувати як альтернативний препарат у пацієнтів з гіпердинамічним септичним шоком, яким потрібні вазопресори, але більше не допомагає підвищення інотропної функції серця.

Норадреналін. Основою для його призначення є вазопресорний ефект. Впливаючи на α-адренорецептори, він збільшує інотропізм міокарда,

викликає вазоконстрикцію, збільшення АТ без погіршення серцевого викиду, збільшує постнавантаження, знижує мезентеріальний кровоплин. Оптимізація системної гемодинаміки під дією норадреналіну веде до поліпшення функції нирок без застосування низьких доз допаміну. На тлі інфузії норадреналіну в дозі 0,15-0,25 мкг/кг/хв САТ і ЗПСО збільшуються відповідно на 40 і 50 %. Деяким пацієнтам з шоком можуть бути потрібні високі дози препарату (згідно з публікаціями, 3,3 мкг/кг/хв), що, можливо, пов'язано з порушенням регуляції α -рецепторів. Проте слід пам'ятати, що надмірне введення норадреналіну призводить до прогресування порушень мікроциркуляції, порушення ритму серця, зниження діурезу. 1 мг адреналіну розводять в 400 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводять зі швидкістю 10-20 крап./хв (1,25-2,5 мкг/хв) методом титрування до досягнення бажаного ефекту.

Проведені дослідження продемонстрували, що застосування норадреналіну порівняно з комбінацією допаміну у високих дозах веде до статистично значущого зниження летальності.

Добутамін повинен розглядатися як препарат вибору для збільшення серцевого викиду і доставки та споживання кисню при нормальному або підвищеному рівні переднавантаження. Добутамін – синтетичний адреноміметик, володіє позитивною інотропною дією (стимуляція β -адренорецепторів) і не має вазопресорного ефекту. Препарат використовується в дозі від 2,5 до 20 мкг/кг/хв. Він збільшує ЧСС, але, на відміну від допаміну, не впливає на ЗПСО.

При використанні добутаміну в терапії ІТШ у хворих, незважаючи на збільшення серцевого викиду і доставки кисню, можливе поглиблення артеріальної гіпотензії, що диктує необхідність проведення навантаження об'ємом або використання добутаміну у поєднанні з допаміном і/або норадреналіном. Препарат ефективніший при ІТШ, ніж допамін, але рідко достатній як монотерапія.

У разі стійкої артеріальної гіпотензії функціонально вигіднішим є не нарощування дози препарату з інотропною дією, а використання комбінації декількох вазоактивних препаратів у нижчих дозах.

Таким чином, алгоритм вазопресорної та інотропної терапії [7, 20, 21] наступний:

- якщо відповідна рідинна ресусцитація не приводить до відновлення адекватного АТ й органної перфузії, повинні негайно включатися

препарати, що підвищують судинний тонус і/або інотропну функцію серця;

- допамін і/або норадреналін є препаратами першої лінії для підвищення АТ;

- допамін і норадреналін ефективні для підвищення АТ за умови адекватної рідинної ресусцитації; допамін підвищує серцевий викид більше, ніж норадреналін, але його застосування може бути лімітоване тахікардією; норадреналін володіє вираженим вазопресорним ефектом;

- допамін підвищує АТ, передусім за рахунок збільшення серцевого викиду з мінімальною дією на системний судинний опір у дозах до 10 мкг/кг/хв. У дозі вище 10 мкг/кг/хв переважає α -адренергічний ефект допаміну, що приводить до артеріальної вазоконстрикції, у дозі менше 5 мкг/кг/хв допамін стимулює дофамінергічні рецептори в нирковому, мезентеріальному і коронарному судинному руслі, що приводить до вазодилатації, збільшення гломерулярної фільтрації та екскреції натрію;

- рутинне призначення низьких доз допаміну для підтримки ниркової функції не рекомендується, але у деяких хворих низькі дози допаміну можуть підвищувати нирковий кровоплин, коли доповнюються до норадреналіну;

- норадреналін підвищує САТ і збільшує гломерулярну фільтрацію;

- адреналін володіє дозозалежною дією на ЧСС, САТ, серцевий викид, роботу лівого шлуночка, доставку і споживання кисню. Проте ця дія адреналіну супроводжується тахіаритміями, погіршенням спланхнічного кровотоку, гіперлактаемією. Тому у зв'язку з найбільш вираженими побічними гемодинамічними ефектами застосування адреналіну повинне бути обмежене випадками повної рефрактерності до інших катехоламінів;

- добутамін повинен розглядатися як препарат вибору для збільшення серцевого викиду і доставки та споживання кисню при нормальному або підвищеному рівні переднавантаження. Завдяки переважній дії на β_1 -рецептори добутамін більшою мірою, ніж допамін, сприяє підвищенню цих показників.

Корекція порушень у системі мікроциркуляції

Стабілізація показників гемодинаміки повинна поєднуватися з корекцією порушень в системі мікроциркуляції, для чого використовують декстрани (реополіглюкін), анти- і дезагреганти (дипіридамо́л, компламін, гепарин).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Реополіглюкін (по 400-800 мл/д) викликає зниження поверхневого заряду й агрегації клітин крові, знижує в'язкість крові, а також адгезію лейкоцитів в умовах ішемії, що зменшує взаємодію між клітинами крові та ендотеліоцитами і дозволяє підтримувати нормальний кровоплин у мікроциркуляторному руслі. Унаслідок побічних дій (збільшення ризику кровотечі, анафілактичні реакції за участю антитіл до декстранів, які здатні провокувати декстрановий синдром: пошкодження нирок, легенів і гіпокоагуляцію) застосування декстранів у європейських країнах різко йде на спад. Введення гаптенових декстранів (молекулярна маса 10000 дальтон) перед інфузією значно знижує частоту анафілактоїдних реакцій.

Дипіридамо́л (курантил, персантин) використовується внутрішньовенно в дозі 50-100 мг 2-3 рази на день, гальмує агрегацію тромбоцитів і адгезію та перешкоджає тромбоутворенню, що пов'язане зі стимуляцією простагліцину і гальмуванням синтезу тромбоксану. Дипіридамо́л покращує колатеральний кровообіг і дещо знижує ЗПСО.

Реосорбілакт – комплексний препарат, який покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, знижуючи її в'язкість, зменшуючи агрегацію тромбоцитів і еритроцитів. Крім того, реосорбілакт володіє дезінтоксикаційною дією, а також зменшує метаболічний ацидоз.

Компламін у дозі 300-600 мг внутрішньовенно краплинно розширює периферичні судини (зниження ЗПСО), зменшує в'язкість крові, покращує оксигенацію тканин, знижує адгезію тромбоцитів і дещо підсилює скорочення міокарда.

У комплексній терапії ІТШ показане введення гепарину за наявності початкової гіперкоагуляції, а також при блискавичній формі сепсису, пізній стадії ІТШ на тлі низької толерантності плазми крові до гепарину. Гепарин вводять внутрішньовенно, добова доза його повинна складати 300 ОД/кг маси тіла хворого.

Дезінтоксикаційна терапія

Детоксикація організму включає комплекс заходів, спрямованих на доповнення або заміщення основних механізмів природної детоксикації – розбавлення або іммобілізацію ендотоксинів, їх біотрансформацію і виведення з організму. Крім того, в патогенезі інфекційного токсикозу провідну роль відіграють і волемічні порушення з розвитком глибоких розладів усіх видів обміну речовин, внаслідок яких у позаклітинному просторі та в су-

динному руслі відбувається накопичення проміжних продуктів неповного обміну, що володіють токсичними властивостями. Гострі екзо- й ендо-токсикози супроводжуються вираженими змінами ряду показників гомеостазу, зокрема гемореологічних і гемодинамічних, що призводять до зниження перфузії тканини і розвитку гіпоксії, ацидозу, накопиченню продуктів ПОЛ, розвитку ПОН при неадекватній детоксикаційній терапії. Виражені гемореологічні зміни створюють загрозу для життя хворого.

До недавнього часу в комплексній інфузійній терапії для неспецифічної дезінтоксикації серед кровозамінників-гемокоректорів використовували гемодез, який був практично єдиним детоксикаційним препаратом. На жаль, при його застосуванні повної і точної переконаності в реалізації його специфічної дії не було. Цей препарат практично завжди комбінувався з іншими інфузійними середниками або речовинами, крім, мабуть, одиничних випадків його використання при ХТІ в умовах клінічних випробувань того часу [22]. Аналог гемодезу (неогемодез) і гомолог (полідез – розчин низькомолекулярного полівінілового спирту) практично не застосовуються (неогемодез, крім того, вже знятий з виробництва).

Група кровозамінників, зокрема з функцією перенесення кисню (емульсія фторвуглеців, крохмалів), дуже дорогі для широкого застосування і до кінця не вивчені. Препарати для білкового парентерального живлення і «гемодинамічні» кровозамінники на основі декстрану або желатини мають іншу спрямованість дії та інші показання до застосування.

Найширше використовуються регулятори водно-сольового обміну і КЛР: розчини Рінгера, Рінгера лактатного, реосорбілакт, сорбілакт, ксилат, ацесіль та ін.

0,9 % розчин хлориду натрію – не збалансований розчин, швидко покидає судинне русло, протипоказаний при гіпертонічній де- і гіпергідратаціях, придатний для короточасних маніпуляцій (наприклад, на догоспітальному етапі) або як коригуючий засіб.

Розчини Рінгера-Локка, Рінгера-лактату (розчин Гартмана), ацесіль, дисіль, хлосіль – більш «фізіологічні» за своїм складом порівняно з натрію хлоридом, застосовуються як в ізольованому вигляді, так і в комплексі з іншими інфузійними засобами, проте всі вони не здатні спрямовано впливати на енергетичний обмін речовин у клітинах і не володіють сорбційними властивостями.

Гідратацию крові поєднують зі стабілізацією плазмового обміну за допомогою введення колоїдних розчинів дезінтоксикаційної дії (реосорбілакт, сорбілакт, ксилат, гекодез, желатиноль, реамберин та ін.), а за наявності вираженої гіповолемії – переважно препаратів волемічної дії (альбумін, протеїн, гекодез, рідше поліглюкін та ін.).

Нині ведеться пошук нових препаратів, що володіють комплексною дією для корекції токсичного синдрому і гемореологічних порушень, а також оцінка ефективності препаратів, використовуваних для інфузійної терапії при інфекційному токсикозі. Привернули увагу розчини, які містять компоненти циклу трикарбонових кислот (цикл Кребса), такі як фумарова і янтарна кислоти. Перший препарат називається мафусолом, другий – реамберином.

Реамберин (сукцинат, що містить інфузійний розчин) володіє антиоксидантною, антигіпоксичною дією, зменшуючи продукцію вільних радикалів і відновлюючи енергетичний потенціал клітин, активує ферментативні процеси циклу Кребса, нормалізує КЛР і газовий склад крові. Препарат застосовується як інфузійне середовище, надаючи дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- і кардіопротективну дію при гострих тяжких і украй тяжких інфекціях різної етіології у дорослих і дітей. Перевага препарату полягає не тільки в збалансованому складі електrolітів або в наявності специфічного носія N-метилглюкаміну, але також і в тому, що янтарна кислота відіграє виняткову роль у циклі Кребса (знижує ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі в дихальному ланцюзі мітохондрій клітин зі збільшенням внутрішньоклітинного фонду макроенергетичних сполук – АТФ і креатинфосфату). У зв'язку з тим, що гіпоксія й інтоксикація взаємозв'язані, вони взаємообумовлені, є основними чинниками патогенезу і окремо можуть призвести до розвитку критичних і термінальних станів, що супроводжуються порушенням метаболізму й енергообміну в клітинах макроорганізму, реамберин займає гідне місце в комплексній терапії ІТШ.

Реамберин застосовується тільки внутрішньовенно краплинно в добовій дозі 400-800 мл для дорослих (для дітей 10 мл/кг/добу). Швидкість введення і дозу препарату визначають відповідно до стану хворого, не більше 90 крап./хв (4-4,5 мл/хв).

Антигіпоксична і респіраторна підтримка

Адекватна та своєчасна антигіпоксична і респіраторна підтримка – один з основних компонентів

терапії ІТШ, що дозволяє разом з підтримкою кисневого транспорту і зниженням роботи дихання зменшити швидкість реакції цитокінового каскаду.

Основна мета інтенсивної терапії ІТШ – оптимізація транспорту кисню в умовах його підвищеного споживання, характерного для цього стану. Цей напрям лікування реалізується за допомогою гемодинамічної і респіраторної підтримки. При цьому інфузійна терапія є першим кроком у лікуванні ІТШ, алгоритм проведення якого ми вже позначили. Тут тільки в плані антигіпоксичної та респіраторної підтримки підкреслимо, що така терапія будується на розумінні фізіології кровообігу і роботи серця, а також патофізіологічних змін у хворих з ІТШ.

Наявність адекватної свідомості, відсутність високих витрат на роботу дихання, вираженої тахікардії (ЧСС до 120/хв), нормалізація венозного повернення крові і $SvO_2 > 90\%$ на тлі кисневої підтримки спонтанного дихання цілком дозволяють утриматися від переведення на ШВЛ, але не від суворого контролю за динамікою стану хворого. При порушенні свідомості у хворого, вираженому тахіпноє (більше 35/хв) за участю допоміжної мускулатури, патологічному ритмі дихання проводиться ШВЛ.

Глюкокортикостероїди в умовах ІТШ

ГКС застосовуються у комплексній терапії ІТШ. Їх ефективність пов'язують з наступними механізмами дії в умовах системного запалення:

- активацією інгібітора ядерного чинника (I κ B-a); гальмування активності ядерного чинника (NF- κ B) веде до зниження синтезу NO (найбільш могутній вазодилататор), а також до утворення прозапальних цитокінів, циклооксигенази і молекул адгезії;
- пригніченням надмірного утворення імунних комплексів з ендотоксином і зупинкою пускового механізму шоку;
- виключно могутньою протизапальною дією, детоксикуючою дією на ендотоксин (у його основі лежать зниження надмірного синтезу або надмірної дії таких медіаторів запалення і шоку, як ФНП, ІЛ, лейкотрієнів, брадікініну, ФАТ, нейтральних протеаз та ін.);
- позитивною інотропною дією і виразним судинним ефектом (присутність глюкокортикостероїдів необхідна для реалізації дії катехоламінів), який при малих дозах може підсилювати дію катехоламінів, а при великих – мати адреноблокуючий ефект;

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- нормалізацією серцевого викиду, ударного об'єму серця і ЗПСО;

- блокуванням виділення гістаміну, серотоніну, ацетилхоліну, кінінів; їх сильний антигістамінний ефект (прояв якого зростає з дозою препарату) полягає в зниженні виділення гістаміну опастисими клітинами, зменшенні чутливості до нього тканин, посиленні зв'язку з білками плазми і виведенні з організму, а також підвищенні секреції гістаміну;

- стабілізацією клітинних мембран, що приводить, з одного боку, до відновлення нормальної проникності капілярів і витоку рідини й альбуміну з плазми, а з іншого – стабілізує мембрани лізосом, тим самим зменшуючи вторинні медіаторні ефекти шоку, наприклад виділення чинника, який пригнічує скоротливість міокарда;

- стимуляцією активності ферментів, які забезпечують окислювальні процеси, що сприяє зниженню темпу накопичення лактату й апоптозу;

- сприятливим впливом на глюконеогенез, який, пригнічений на тлі шоку, вносить свою частку в дефіцит енергозабезпечення при високих потребах організму хворого в джерелах енергії (правда, при цьому посилюється катаболізм білків);

- зменшенням ДВЗ крові за рахунок зниження темпу надходження тканинних тромбопластинів і запобігання зумовленому прозапальними медіаторами наростанню адгезивності тромбоцитів.

Слід зазначити, що наявні дані про клінічний ефект ГКС не охоплюють всього спектру клінічних ситуацій і не повною мірою можуть бути перенесені на всю гетерогенну популяцію хворих з ІТШ.

З лікувальною метою хворим з шоком спочатку вводять низькі дози ГКС внутрішньовенно болюсно в дозах, еквівалентних 90-120 мг преднізолону. Повторні введення здійснюють разом з інфузійними розчинами з інтервалом 6-8 год. Згідно з узагальненими даними із застосування ГКС у лікуванні ІТШ, однією з ключових рекомендацій є те, що доза гідрокортизону не повинна перевищувати 300 мг/добу. Дані метааналізу рандомізованих досліджень показали неефективність і навіть шкоду високих доз глюкокортикостероїдів у терапії ІТШ. Додавання до терапії шоку гідрокортизону в низьких дозах дозволяє прискорити момент стабілізації гемодинаміки, відміни судинної підтримки і знизити летальність у популяції хворих із супутньою наднирковою недостатністю. Таким чином, основним показанням для призначення низьких доз глюкокортикостероїдів є рефрактерний сеп-

тичний шок (гіпотензія, що зберігається, незважаючи на введення інотропних і вазопресорних препаратів) [20]. При цьому відмічено, що застосування гідрокортизону в дозі 200 мг/добу сприяє зменшенню часу застосування катехоламінів, ШВЛ, зниженню летальності при ІТШ і не тільки при адреналовій недостатності, але й у пацієнтів без неї.

Є рекомендації із застосування мегадоз стероїдів у лікуванні ІТШ, еквівалентних 15-30 мг/кг преднізолону болюсно протягом 10-15 хв, хоча їх ефективність у мультицентровому дослідженні поставлена під сумнів. ГКС не володіють токсичним ефектом, тому небезпеки передозування при їх використанні немає.

В даний час є перелік показань для використання великих доз ГКС у терапії ІТШ:

- початкова стадія ІТШ при одномоментному масивному надходженні інфекту в кров (введення інфікованих трансфузійних середовищ);

- ревізія великих гнійних ран з високоінвазивною бактерійною інфекцією (евакуація вмісту порожнини матки при септичному ендометриті). Введення глюкокортикостероїдів повинне бути здійснене до застосування насичувальних доз антибактерійних препаратів, які використовуються для боротьби з можливим проривом інфекції через захисні бар'єри організму;

- ІТШ у стадії декомпенсації при зниженні серцевого викиду, поширеній вазоконстрикції, ДВЗ-синдромі у стадії гіпокоагуляції, олігурії у поєднанні з тяжкими метаболічними порушеннями.

Терапія, спрямована на обмеження «медіаторного вибуху»

Пентоксифілін (трентал) збільшує вміст внутрішньоклітинного цАМФ. Внаслідок цього знижується синтез цитокінів, особливо ФНП- α . Пентоксифілін у дозі 100-300 мг вводять внутрішньовенно, розведеним в ізотонічному розчині хлориду натрію.

Зменшення системного протеолізу досягається застосуванням інгібіторів протеолізу (гордокс, контрикал та ін.). Препарати цієї групи використовують на ранніх стадіях шоку. Гордокс вводять одномоментно внутрішньовенно поволі в дозі 200 000-400 000 ОД, потім по 100 000 ОД кожні 2-3 год протягом доби, контрикал до 150 000 ОД на добу.

Видалення вільних кисневих радикалів і продуктів ПОЛ досягається використанням препаратів антиоксидантів (*scavenger* – англ. приби-

ральник), до яких відносяться: аскорбінова кислота до 1,0 г в добу; унітіол по 50-70 мг/кг 2-3 рази на добу використовується у поєднанні з аскорбіновою кислотою; оліфен по 140-280 мг/добу; димексид по 1,0 г/кг, особливо ефективний при поєднанні ІТШ з гострим респіраторним дистрес-синдромом.

Корекція гемостазу

Важливим заходом інтенсивної терапії ІТШ є корекція гемостазу. У першій фазі шоку вводять 10 тис. ОД гепарину з метою ліквідації ДВЗ або запобігання йому та розвитку мікротромбозу. Повторні внутрішньовенні інфузії препарату здійснюються через кожні 4-6 год під контролем часу згортання крові. У другій фазі шоку, у випадках ІТШ II-IV ступеня доцільне введення інгібіторів фібринолізу (ε-амінокапронова кислота, амбен) і протейназ (трасилол, контрикал, гордокс та ін.) внутрішньовенно краплинно, постійно у поєднанні з малими дозами (2500-5000 ОД) гепарину. Гепарин доцільно застосовувати зі свіжозамороженою плазмою, хоча відношення до останньої в цьому напрямі переглядається.

Етіотропна терапія

У кожному випадку вибір антибіотика повинен здійснюватися індивідуально з урахуванням впливу різних чинників як з боку макроорганізму, так і з боку збудника інфекції [23]. Етіотропні засоби застосовуються відповідно до встановленого діагнозу основного захворювання або його бактерійного ускладнення, при тяжких формах інфекційних захворювань, що ускладнилися ІТШ, одночасно з початком всього комплексу протишоківих заходів.

Раціональна антибактерійна терапія є обов'язковою в інтенсивній терапії ІТШ. Протимікробні засоби особливо актуальні при захворюваннях з масивною бактеріємією (менінгококцемія, черевний тиф, генералізовані форми сибірки і чуми), хоча безпосереднім антитоксичним ефектом не володіють.

Для успішного надання допомоги інфекційним хворим необхідне максимально раннє встановлення нозологічного діагнозу, що дозволяє застосовувати етіотропну і/або специфічну терапію. Так, розвиток ІТШ при дифтерії вимагає негайного введення адекватної дози протидифтерійної анитоксичної сироватки або протидифтерійної плазми. При підозрі на стафілококову інфекцію антибак-

терійні препарати поєднують з антистафілококовим імуноглобуліном або плазмою. Блокада токсинів – основного елементу пускового механізму ІТШ – може здійснюватися також застосуванням таких імунних препаратів: протилептоспірозного імуноглобуліну, протипневмококового полівалентного імуноглобуліну, антисиньогнійної, антиешерихіозної плазми та ін.

Для зниження інтоксикації унаслідок масивного бактеріолізу у випадках введення антибіотиків бактерицидної дії необхідне попереднє введення глюкокортикостероїдів у дозі, еквівалентній не менше 90 мг преднізолону, й одночасна інфузійно-дезінтоксикаційна терапія.

Вибір антибактерійних препаратів також визначається передбачуваною нозологічною формою.

Література

1. Чуйков Л.И., Малый В.П. Шок в практике инфекциониста. – Харьков: Регион-информ, 2003. – 257 с.
2. Антонова Т.В. Инфекционно-токсический шок (патофизиология, клиника, интенсивная терапия): Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 69 с.
3. Бутылин Ю.П., Бутылин Ю.В., Бутылин Д.Ю. Интенсивная терапия неотложных состояний. – К.: Новый друк, 2003. – 528 с.
4. Opal S.M., Gluck T. Endotoxin as a drug target // Crit. Care Med. – 2003. – V. 31, Suppl. 1. – P. 57-64.
5. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис: Учебное пособие. – Минск: Новое знание, 2003. – 237 с.
6. Гринев М.В., Багненко С.Ф., Кулибаба Д.М. и др. Септический шок // Вестн. хирургии им. И.М. Грекова. – 2004. – № 2. – С. 12-16.
7. Мальцева Л.В., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 158 с.
8. Бочоришвили В.Г. Сепсиология с основами инфекционной патологии. – Тбилиси: Мецниерба, 1988. – 807 с.
9. Соринсон С.Н. Неотложные состояния у инфекционных больных. – Л.: Медицина, 1990. – С. 153-194.
10. Покровский В.И., Малеев В.В. Холера. – Л.: Медицина, 1978. – 232 с.
11. Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В. Клинико-патогенетические особенности инфекционно-токсического шока у больных с острыми кишечными инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 2. – С. 22-26.
12. Бродов Л.Е. Клиническая диагностика и патогенетическая терапия пищевых токсикоинфекций при сочетанном и осложненном течении: Автореф. дис. ... д. мед. н. – М., 1991. – 40 с.
13. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. – М.: Медицина, 1988. – 303 с.
14. Вэлин Э., Вестермарк Л., Ван-дер-Влинт А. Интенсивная терапия: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1978. – 304 с.
15. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Б. Хирургический сепсис. – СПб, 2001. – 315 с.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

16. Избранные вопросы терапии инфекционных больных / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2005. – 910 с.
17. Перехрестенко П.М., Старіков А.В., Максимов Ю.М. Місце сучасних інфузійних препаратів у практиці інтенсивної терапії // Острые и неотл. сост. в практике врача. – 2007. – № 2. – С. 31-33.
18. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Мамонтова О.А. и др. Роль и эффективность препаратов альбумина в интенсивной терапии: состояние вопроса в 2006 году // Вестник интенс. терапии. – 2006. – № 1. – С. 42-47.
19. Martin G. et al. RCT of furosemide with or without albumin hypoproteinemia patients with acute lung injury // Crit. Care Med. – 2005. – V. 33, N 8. – P. 1681-1687.
20. Гельфанд Б.Р., Еременко А.А., Проценко Д.Н. и др. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // Вестник интенс. терапии. – 2006. – № 3. – С. 33-38.
21. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис. Клинико – патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Руководство для врачей. – Петрозаводск: ИнтелТек., 2004. – 279 с.
22. Афанасьев В.В. Что же применять вместо гемодеза? // Вестник интенс. терапии. – 2006. – № 3. – С. 93-95.
23. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Сепсис. – СПб: Эскулап, 2003. – 154 с.

INFECTIOUS-TOXIC SHOCK IN INFECTIONIST'S PRACTICE

V.P. Malyi

SUMMARY. *The infectious – toxic shock complicating general infections, takes a significant place in infectionist's practice and is considered as one of the variants of a terminal condition. At a shock under the action of endotoxin and biologically active substances initiated by it the system reactions of an*

organism are progressing accompanied with heavy declines of haemodynamics, decline of microcirculation, hypoxia, metabolic acidosis and perfusion of the tissue with blood and, finally, the development of POI. For revealing ITS in proper time the estimation of frequency and quality of pulse, the AP, a body temperature and CVD acquire a great meaning. The most informative parameters should be considered the integral ones reflecting the condition of haemodynamics, in particular the coefficient of Algovver (shock index). The psycho-neurological breakdowns are referred as the early symptoms of a shock. They are caused by a drain of adaptable ability of a brain for hypoxia, caused by reduction of the circulation of the blood. Changes of the condition of integument are the reliable sign of ITS and they are connected with haemodynamic declines. The heaviness of condition of such patients always conform to the biochemical parameters, sometime even more often, than to haemodynamic. The patients suffered from All the shock can proceed on a background of dehydration, that sharply complicates the forecast of the disease. The treatment of ITS should be in time and full. The leading direction in therapeutics taken by infusion, vasopression and inotropic ones, and also the correction of infringements in the system of microcirculation, a hemostasis, antihypoxia and respiratory support. The forecast is always serious.

Key words: *infectiously-toxic shock, pathogenesis, diagnostics, clinical manifestations, urgent therapy.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-084(477)

А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян, О.М. Рубан

ПРОБЛЕМИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГЕПАТИТУ С В УКРАЇНІ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України,
міська санітарно-епідеміологічна станція, м. Київ

Вивчені епідеміологічні особливості поширення гепатиту С (ГС) в Україні. Фактичний рівень захворюваності на гострі та хронічні варіанти інфекційного процесу значно перевищує дані офіційної реєстрації. Сероепідеміологічними дослідженнями встановлено широке розповсюдження ГС серед різних верств населення. Показано провідну роль прихованого компонента епідемічного процесу ГС, активність якого визначається превалюванням не діагностованих субклінічних, безжовтяничних форм гострого і хронічного інфекційного процесу. Визначені домінуючі шляхи і фактори передачі збудника ГС, основні характеристики епідемічного процесу в сучасних умовах, науково обґрунтовані напрямки підвищення ефективності епідеміологічного нагляду за цією інфекцією.

Ключові слова: гепатит С, епідеміологія, профілактика.

Численні дослідження та спостереження останніх років свідчать, що ГС є важливою проблемою медичної науки і охорони здоров'я усіх країн світу, яка все більше загострюється. Така оцінка цієї патології визначається широким розповсюдженням, прогресуючим зростанням захворюваності, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, множинністю природних і штучних шляхів передачі збудника, високою вірогідністю формування хронічних уражень печінки.

За оцінками спеціалістів, у світі інфіковано вірусом ГС (ВГС) від 500 млн до 1 млрд осіб [1, 2]. У США щорічно виявляється 33 тис. нових випадків ГС, а кількість інфікованих осіб сягає 4 млн; від хронічних хвороб печінки, пов'язаних із ВГС-інфекцією, вмирає 8-10 тис. осіб за рік, а до 2010 р. це число може сягнути 38 тис. [3, 4]. Неприятлива епідемічна ситуація відзначається й у Російській Федерації. Захворюваність на гострий ГС (ГГС) у цій країні у 2003-2004 рр. становила 5,2 та 4,8; на хронічний ГС (ХГС) – 33,1 та 34,0; показники виявлення безсимптомних форм інфекційного про-

цесу – відповідно 119,9 та 117,1 на 100 тис. населення ($^0/_{0000}$). Загальна кількість інфікованих ВГС в Росії досягає 5 млн людей [1, 5]. У Західній Європі приблизно 1-2 % населення хронічно інфіковано ВГС. Так, у Франції щорічно заражаються ВГС близько 6 тис. осіб, а число інфікованих сягає 600-650 тис. осіб (1,1 % населення) [6, 7].

Показники частоти виявлення маркерів ВГС-інфекції серед здорової популяції, перш за все, донорів крові, які прийнято розглядати як критерій оцінки поширеності інфекції, у країнах Західної Європи складали 0,1-1,6 %, у США – 0,5-1,5 %, у країнах Східної Європи та Азії – 1,5-4,0 %, Африканського континенту – 4-10 % і вище. За даними ряду авторів, більш як 3 % населення планети інфіковано ВГС, і на сучасному етапі спостерігається пандемія ГС, яка за своїми масштабами та кількістю інфікованих людей у 4-5 разів перевищує розповсюдженість ВІЛ-інфекції. Вважають, що у найближчому майбутньому поширеність ГС може зрости у десятки разів [1, 8, 9].

Відомо, що ГГС у більшості випадків має мінімальну клінічну симптоматику, жовтяниця та інші клінічні прояви відмічаються лише у 15-20 % хворих. Але у 70-85 % інфікованих розвивається ХГС, котрий є основною клінічною формою інфекційного процесу. У свою чергу, багаторічна персистенція вірусу при ХГС може бути основою прогресуючого ураження печінки й призводити до формування цирозу печінки (ЦП) із наступним високим ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Тяжкі ураження печінки у термінальній стадії ВГС-інфекції у більшості розвинених країн світу є показанням до трансплантації печінки [3, 7, 8, 10, 11]. За прогнозами ВООЗ, у найближчі 10-20 років ХГС стане основною проблемою національних органів охорони здоров'я, оскільки очікується, що в результаті його значного розповсюдження на 60 % може зрости кількість хворих на ЦП, на 68 % – на ГЦК, на 280 % – хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рих з печінковою декомпенсацією та у 2-3 рази – смертність від захворювань печінки [2, 10, 12]. Враховуючи викладене, у багатьох публікаціях підкреслюється єдність гострих і хронічних форм ВГС-інфекції. Вважають, що до категорії інфекційних хвороб, крім ГГС і ХГС, мають бути віднесені також ЦП, ГЦК і позапечінкові прояви, асоційовані з ВГС.

Останніми роками стала наявною актуальність проблеми ГС для медичної науки та практичної охорони здоров'я України. Однак офіційна реєстрація, переважно жовтяничних форм ГГС, у країні проводиться лише з 2003 р. У зв'язку з цим фактичні матеріали про фактичні масштаби розповсюдженості ГС, клініко-епідеміологічні особливості, частоту реалізації природних і штучних шляхів передачі збудника, роль і питому вагу цієї інфекції у структурі вірусних гепатитів та інфекційної патології в цілому перебувають у стадії накопичення. Досі відсутні уявлення про закономірності й особливості розвитку епідемічного процесу (ЕП) ХГС та його зв'язок і кількісне співвідношення з гострими формами інфекційного процесу, що суттєво утруднює розробку й проведення ефективних лікувально-діагностичних, профілактичних та протиепідемічних заходів.

Робота присвячена вивченню епідеміологічних особливостей ГС в Україні; фактичної інтенсивності, тенденцій розвитку, проявів і рушійних сил ЕП у сучасних умовах; розробці основних напрямків підвищення ефективності епідеміологічного нагляду (ЕН) за цією інфекцією.

Матеріали і методи

Матеріалами для аналізу захворюваності та вивчення епідеміологічних особливостей ГС в Україні були дані офіційної статистики про окремі інфекційні та паразитарні захворювання (ф. 1, 2), затверджені МОЗ України, а також відповідні звітні матеріали Київської міської санітарно-епідеміологічної станції (СЕС). Були проаналізовані картки епідеміологічного обстеження осередку інфекційного захворювання (ф. 357/о) і медичні картки стаціонарного хворого (ф. 003/о), статистичні картки пацієнта, який вибув зі стаціонару (ф. 066/о). Фактичний рівень поширення ВГС-інфекції визначали шляхом сероепідеміологічного обстеження різних груп населення. З цією ж метою протягом 1997-2006 рр. проведене обстеження 11 212 осіб, у тому числі: 1 200 донорів крові; 1 203 вагітних; 2 253 медичних працівників; 2 368 хворих, госпіталізованих у спеціалізовані відділення багатопрофільних стаціонарів; 1 756 пацієнтів шкірно-венерологічних диспансерів (ШВД); 1 221 споживачів ін'єкційних наркотичних препаратів (СІН); 1 211 ВІЛ-інфікованих осіб.

У зразках сироваток крові визначали сумарні антитіла до ВГС (анти-ВГС). Як основний методичний прийом використовували метод твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА). Первинно позитивні результати виявлення анти-ВГС підтверджували за допомогою тесту нейтралізації антитіл високоочищеним антигеном, що додавали до інкубаційних сумішей, а також в альтернативних тест-системах. Дослідження проводили на тест-системах виробництва «Діапроф Мед» (Україна), «Діагностичні системи» та «Вектор-Бест» (Росія), «Bio Rad» (Франція) з використанням стандартного обладнання для ІФА. Отримані результати обчислювали за допомогою загальноновизнаних методів варіаційної статистики.

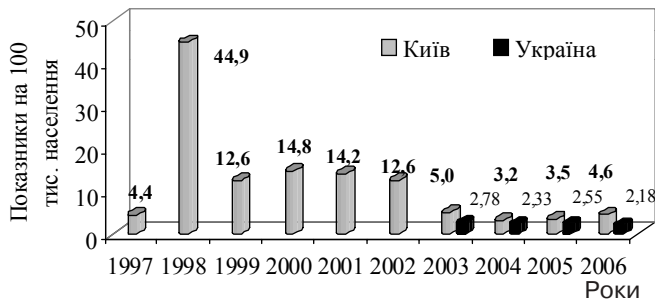
Результати досліджень та їх обговорення

Згідно з матеріалами офіційної статистики, показники захворюваності, головним чином на жовтяничні форми ГГС, у 2003 р. (початок офіційної реєстрації) склали 2,78, у 2004 р. – 2,33, у 2005 р. – 2,55 і у 2006 р. – 2,18 ‰ (мал. 1). Середній показник захворюваності на ГС за вказаний період дорівнював 2,46 ‰ . Найвищі середньорічні показники за цей час реєструвалися у Запорізькій (6,96 ‰), Кіровоградській (5,88 ‰), Одеській (4,11 ‰) областях, містах Києві (4,19 ‰) та Севастополі (4,12 ‰). До регіонів з дещо нижчим рівнем захворюваності можна віднести Дніпропетровську (3,62 ‰), Чернігівську (3,47 ‰) та Харківську (2,51 ‰) області. В АР Крим (2,37 ‰), Донецькій (2,30 ‰), Київській (2,12 ‰) та Луганській (2,05 ‰) областях показники наближались до середніх по Україні, а на решті територій були меншими за них (від 1,97 ‰ у Черкаській до 0,70 ‰ у Львівській областях).

Епідеміологічний аналіз захворюваності на клінічно виражені форми ГГС у м. Києві (мал. 1), де реєстрація випадків хвороби здійснюється з 1997 р., дозволив виділити два періоди розвитку ЕП, що відрізняються за інтенсивністю. У 1997 р. показник захворюваності на ГС у м. Києві склав 4,4 ‰ , у наступні п'ять років (1998-2002 рр.) спостерігалась тенденція до зростання захворюваності, і у 1998 р. її показник дорівнював 11,9 ‰ , у 1999 р. – 12,6, у 2000 р. – 14,8, 2001 р. – 14,2, у 2002 р. – 12,6 ‰ . Для другого періоду розвитку ЕП (2003-2006 рр.) характерним є зниження і стабілізація показників захворюваності на ГГС: у 2003 р. – 5,0 ‰ , у 2004 р. – 3,2, у 2005 – 3,5, 2006 – 4,6 ‰ .

Особливістю розвитку ЕП ГГС у м. Києві на другому етапі була зміна домінуючих шляхів передачі збудника (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Захворюваність на ГС (Україна, м. Київ).

Питома вага медичних парентеральних втручань як можливого фактору інфікування ВГС знизилась з 26,0 % в 1997 р. до 6,4 та 10,4 % у 2005 і 2006 рр. відповідно. Встановлено, що найбільше епідеміологічне значення у цей період набув штучний парентеральний шлях передачі вірусу при ін'єкційному введенні наркотичних речовин. Частка цього шляху передачі ВГС в 1997 р. складала 45,2 %, у 2000 р. – 65,8 %, у 2003 р. – 65,9 %, у



Мал. 2. Частка різних шляхів інфікування у хворих на гострий ГС (м. Київ).

2005 р. – 59,1 %, у 2006 р. – 37,6 %. Відмічено також збільшення кількості хворих, зараження яких відбулося статевим шляхом, – з 6,1 % в 1997 р. до 36,0 % у 2006 р. (у 5,9 разу). У свою чергу, зростання епідемічної значимості передачі ВГС при ін'єкційному введенні наркотичних речовин і статевим шляхом визначило вікову структуру хворих, переважання молодих осіб віком 15-29 років. Так, у м. Києві у 2001 р. 89,1 % зареєстрованих випадків ГГС припадали на осіб цієї вікової групи; у 2002 р. – 87,3 %, у 2003 р. – 75,0 %, у 2004 р. – 69,4 %, у 2005 р. – 75,3 %, у 2006 р. – 56,0 %.

Є усі підстави вважати, що дійсний рівень захворюваності на ГГС в Україні, у тому числі у м. Києві, принаймні, у 5-6 разів вищий, оскільки хворі на

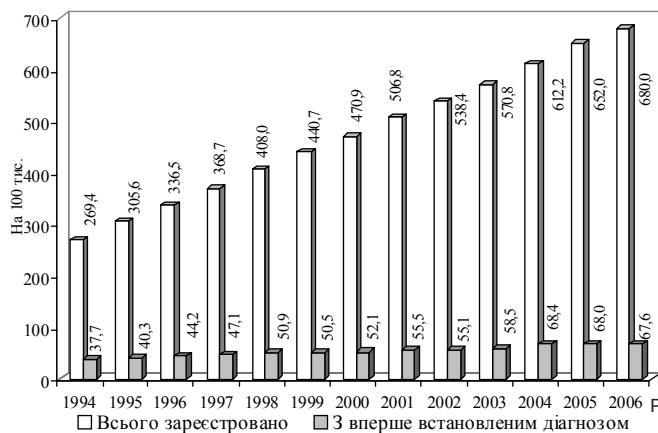
безжовтяничні, субклінічні форми інфекційного процесу у більшості випадків залишаються нерозпізнаними і не потрапляють до уваги лікарів. Є дані, відповідно до яких на один жовтяничний випадок ГГС припадає не менше 6 випадків, що перебігають без жовтяниці [13].

Хронічні форми інфекційного процесу ГС, число яких значно перевищує кількість гострих форм, в Україні усе ще не підлягають державній реєстрації. У зв'язку з цим серйозну тривогу викликає той факт, що на тлі зниження числа випадків ГГС, що реєструються, відзначається зростання захворюваності на неперифіковані хронічні гепатити (ХГ). За далеко не повними даними, за період із 1993 по 2005 рр. захворюваність вперше встановленими ХГ виросла з 35,9 до 68,0 ‰ – в 1,9 разу (мал. 3). З урахуванням ефекту постійного накопичення таких хворих сумарні показники захворюваності на неперифіковані ХГ у 2004, 2005 і 2006 рр. склали відповідно 612,2, 652,0 і 680,3 ‰. Оцінюючи наведені матеріали, необхідно враховувати, що за сучасними уявленнями, етіологічними чинниками 80 % і більше ХГ є віруси гепатитів В і С [5, 14, 15]. У цілому, представлені дані дозволяють прийти до висновку про широке розповсюдження хронічних вірусних гепатитів, у тому числі ХГС, у нашій країні, які, проте, у більшості випадків залишаються нерозпізнаними. За оціночними розрахунками, що були проведені нами з урахуванням даних літератури [5, 14, 15], в Україні станом на 01.01.07 р. живуть біля 178 тис. осіб із ХГС (380,8 ‰), з них з діагнозом, встановленим уперше в житті – 17-18 тис. (37,9 ‰).

Етіопатогенетичні та клініко-епідеміологічні характеристики ГС визначають особливості його поширення як у популяції в цілому, так і серед окремих груп населення, на різних територіях. Вивчення таких особливостей неможливе без даних сероепідеміологічних досліджень – методологічного підходу, котрий базується на систематичному накопиченні й дослідженні зразків сироваток (плазми) крові від репрезентативних груп населення на специфічні серологічні маркери. Вказаний підхід було використано з метою вивчення фактичної інтенсивності ЕП ГС у сучасних умовах, шляхів і факторів передачі збудника, визначення груп підвищеного ризику інфікування тощо.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при обстеженні донорів крові і вагітних, які були індикаторною групою, частота визначення анти-ВГС становила 1,3 та 2,0 % (табл. 1). За сучасними уявленнями, такий епідеміологічний

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Захворюваність на неverified хронічні гепатити в Україні

фон сам по собі свідчить про достатньо широке розповсюдження ВГС-інфекції.

Отримано дані, згідно з якими на сучасному етапі одним з провідних факторів ризику інфікування ВГС, що обумовлені соціальними проблемами суспільства, залишається ін'єкційне введення наркотичних препаратів. Найвищі показники визначення анти-ВГС, які є відображенням високої інтенсивності ЕП, зареєстровані при обстеженні споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) – 60,1 % і

ВІЛ-інфікованих – 53,3 %. Необхідно відмітити, що у групі ВІЛ-інфікованих, які практикують ін'єкційний спосіб споживання наркотиків, анти-ВГС були виявлені у 76,2 % обстежених. В осіб, інфікованих ВІЛ статевим та іншими шляхами, частота виявлення цього маркера складала від 22,8 до 32,9 %. Широке розповсюдження ГС серед СІН впливає не тільки на інтенсивність ЕП, рівень захворюваності, клінічні прояви інфекційного процесу, але й призводить до зростання епідеміологічної значимості інших штучних і природних (статевого, перинатального, в умовах побутових гемоперкутан-них контактів) шляхів передачі збудника, залученню до ЕП різних, у тому числі благополучних прошарків населення. До того ж наркотичні препарати, передусім героїнові, можуть впливати безпосередньо на гепатоцити, спричиняючи токсичне ураження печінки. Це, у свою чергу, створює передумови для зміни перебігу й наслідків інфекційного процесу ГС у СІН, визначає високу питому вагу субклінічних форм, збільшує частоту загострень і рецидивів та розцінюється як головний чинник ризику розвитку хронічних захворювань печінки, ЦП і ГЦК [7, 13, 16, 17].

Привертають увагу високі показники визначення маркера інфікування ВГС у ВІЛ-інфікованих. Успіхи у розробці високоактивних антирет-

Таблиця 1.

Визначення антитіл до ВГС серед різних груп населення

Група обстежених	Кількість обстежених	Виявлені анти-ВГС	
		абс.	%±m _p
Споживачі ін'єкційних наркотичних препаратів	1 221	734	60,1±1,4
ВІЛ-інфіковані	1 211	646	53,3±1,4
У тому числі:			
заражені при ін'єкційному введенні наркотичних препаратів	593	452	76,2±1,7
статевим шляхом	92	21	22,8±4,4
шляхи і фактори не встановлені	526	173	32,9±2,0
Медичні працівники	2 253	75	3,3±0,4
Пацієнти спеціалізованих відділень багатопрофільних стаціонарів	2 368	119	5,0±0,4
Донори крові	1 200	22	1,3±0,3
Вагітні	1 203	24	2,0±0,4

ровірусних препаратів для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД дозволили суттєво знизити захворюваність на опортуністичні інфекції, подовжити тривалість безсимптомного періоду та життя таких пацієнтів. Разом з тим, останнім часом

накопились дані, згідно з якими ГС став все більш поширеною та небезпечною опортуністичною інфекцією, котра визначає захворюваність і смертність хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Імунодефіцитний стан у ВІЛ/ВГС коінфікованих пацієнтів

супроводжується активною реплікацією ВГС і сприяє прискоренню прогресування уражень печінки і формування ЦП. У свою чергу, ВГС утруднює застосування антиретровірусних препаратів для терапії ВІЛ-інфекції через їх гепатотоксичність, що негативно впливає на очікувану тривалість життя хворих. Всі ці несприятливі наслідки посилюються, якщо пацієнтом є СІН [8, 18, 19].

Як було зазначено вище, активне залучення до епідемічного процесу осіб репродуктивного віку сприяє підвищенню епідемічної значущості перинатального шляху передачі ВГС. Враховуючи постійне зростання кількості випадків ВІЛ-інфекції серед вагітних в Україні, були проведені дослідження, спрямовані на виявлення анти-ВГС у ВІЛ-інфікованих вагітних. Було встановлено, що частота визначення цього маркера серед них дорівнювала 45,8 %. У дітей віком 18 міс., народжених ВІЛ-інфікованими матерями, частота визначення анти-ВГС склала 2,4 %, що свідчить про формування в них перинатального ГС (при цьому частота перинатальної передачі ВІЛ в цих же дослідженнях становила 5,5 %).

Висока частота виявлення маркерів інфікування ВГС серед ВІЛ-інфікованих дозволяє розглядати цю інфекцію як одну з ВІЛ-маркерних. І навпаки, факт ВІЛ-інфікування є прямим показанням для обстеження на маркери вірусних гепатитів із парентеральним механізмом передачі збудників, передусім ГС.

Отримані в результаті сероепідеміологічних досліджень дані про широке розповсюдження ГС серед СІН, ВІЛ-інфікованих та інших осіб, які належать до груп підвищеного ризику інфікування, дають усі підстави вважати ГС соціально обумовленою хворобою.

Встановлено можливість внутрішньолікарняного поширення ГС. Показник виявлення анти-ВГС у персоналі лікувальних відділень різного профілю склав 3,3 %, що у 2,5 разу вище, ніж у групі порівняння. Найвища частота виявлення анти-ВГС відзначена при обстеженні медичного персоналу у відділеннях гемодіалізу – 8,9 %, гематології і переливання крові – 6,1 %, хірургічного профілю – 5,3 %. Ці показники були відповідно в 6,8, 4,7 і 4,1 разу вищі, ніж в референтній групі.

Частота виявлення маркера інфікування ВГС серед соматичних хворих, госпіталізованих у спеціалізовані відділення багатопрофільних стаціонарів, складала 5,0 % – у 3,8 разу вище, ніж у донорів крові. Як і слід було очікувати, найвищі показники виявлення анти-ВГС відзначені при

обстеженні хворих відділень гемодіалізу – 27,5 %. Досить високий рівень інфікованості зареєстрований також у пацієнтів відділень гематології і переливання крові (8,8 %), гастроентерологічних (8,4 %) та інших стаціонарів.

Значний інтерес становлять дані, отримані в результаті сероепідеміологічного обстеження пацієнтів відділень терапевтичного профілю. Серед хворих із клінічним діагнозом «хронічний гепатит» та «цироз печінки», які перебували на лікуванні у гастроентерологічних стаціонарах, анти-ВГС були виявлені відповідно у 22,1 та 24,0 % випадків. В обстежених хворих з діагнозом «хронічний гепатит», госпіталізованих до терапевтичних відділень, частота визначення анти-ВГС дорівнювала 10,2 %. Слід наголосити, що такі хворі потребують тривалого, часто повторного лікування і є нерозпізнаними активними джерелами збудника.

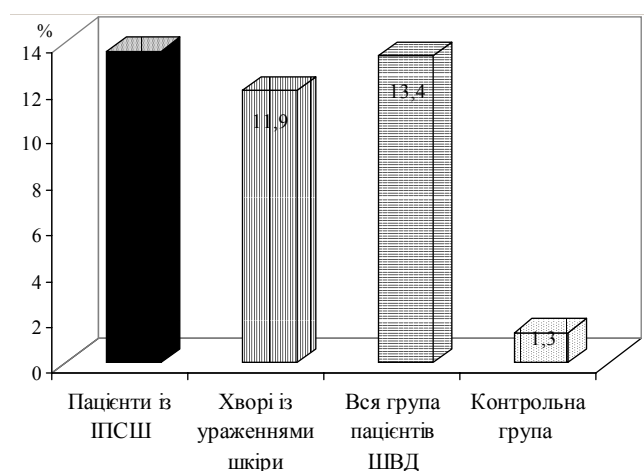
Проведені дослідження показали, що у відділення різного профілю, у тому числі терапевтичного, можуть надходити пацієнти, інфіковані ВГС. Відсутність етіологічної «розшифровки» хвороби може призводити до помилок у лікуванні і до прогресування хронічного ураження печінки. З іншого боку, щодо нерозпізнаних хворих, які перебувають на лікуванні у неінфекційних стаціонарах, не проводяться відповідні протиепідемічні заходи, і такі пацієнти можуть бути активними джерелами збудника та сприяти поширенню ГС. На жаль, досі зберігається тенденція госпіталізації хворих на ХГ до соматичних (терапевтичних, гастроентерологічних) стаціонарів.

З нашої точки зору, заслуговують на увагу результати обстеження пацієнтів шкірно-венерологічного диспансеру (ШВД). Серед хворих із венеричними захворюваннями (сифіліс, гонорея, бактерійні уретрити неговонококової природи та ін.) специфічні антитіла виявлені в 13,6 % (мал. 4). Є підстави вважати, що інфікування зазначених пацієнтів ВГС може бути зв'язане не тільки з інтенсивною парентеральною терапією, але й зумовлене ризикованою сексуальною поведінкою. В осіб з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), як правило, спостерігаються ушкодження шкіри і слизових оболонок геніталій (зокрема виразки на статевих органах при сифілісі, м'якому шанкрі тощо), що може сприяти полегшенню статевої передачі ВГС. Місцеві запальні процеси, що характеризуються скупченням Т-лімфоцитів і моноцитів/макрофагів, також підсилюють ризик передачі вірусу статевим шляхом. Існу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ють дані, згідно з якими, розповсюдження ВІЛ-інфекції серед гетеросексуальних осіб «іде слідом» за такими ІПСШ, як сифіліс та гонорея [20]. Вважаємо, що це стосується також парентеральних ВГ, у тому числі ГС.

Привертають увагу результати обстеження пацієнтів ШВД із шкірними захворюваннями (псоріаз, мікробна екзема, червоний плоский лишай, піодермія та ін.). У наших дослідженнях позитивні результати індикації анти-ВГС були зареєстровані в 11,9 % хворих зі шкірною патологією, тобто ризик інфікування вказаних пацієнтів був у 9,2 разу



Мал. 4. Частота виявлення антитіл до ВГС серед пацієнтів шкірно-венерологічного диспансеру.

вищий, ніж в індикаторних групах населення. Такі досить високі показники викликають безсумнівний інтерес, тому що патологічні процеси у пацієнтів зі шкірними хворобами супроводжуються компрометацією імунної відповіді і наявністю великої площі «вхідних воріт» для збудників із парентеральним механізмом передачі. Крім того, серед позапечінкових проявів ХГС описані різні ураження шкіри, зокрема псоріаз і парапсоріаз, червоний плоский лишай, мультиформну еритему та ін. [11, 21]. У цьому контексті отримані дані, безумовно, заслуговують на увагу, оскільки не можна виключити роль ВГС як етіологічного чинника ряду шкірних захворювань.

При проведенні досліджень була встановлена невідповідність між високими показниками виявлення антитіл до ВГС та невеликим числом хворих із клінічними маніфестними формами інфекції. З позицій клініко-лабораторних досліджень, факт наявності анти-ВГС слід розцінювати як «діагностичну позначку», оскільки виявлення

сумарних антитіл (так само як і РНК вірусу) само по собі не дозволяє встановити тривалість інфікування, форму інфекційного процесу тощо. Водночас є дані, згідно з якими у 70-80 % і більше інфікованих осіб циркуляція анти-ВГС корелює з наявністю РНК збудника навіть на тлі відсутності виражених клінічних проявів хвороби. У тканинах печінки таких хворих виявляються зміни, характерні для ХГ різного ступеня активності, а в ряді випадків – для ЦП [5, 22, 23]. У зв'язку з викладеним вважаємо, що позитивні результати серологічного обстеження за відсутності клінічних проявів хвороби слід розглядати як свідчення безжовтяничних, субклінічних форм гострого, але у більшості випадків – латентних форм хронічного ГС, котрі відповідають хронічному персистуючому перебігу інфекції, при повній або майже повній відсутності клінічних проявів. Такі пацієнти протягом тривалого часу становлять епідемічну небезпеку як джерела збудника.

Таким чином, проведені дослідження показали, що високу активність ЕП визначають не хворі з клінічно маніфестними, жовтяничними формами ГС, а пацієнти з безжовтяничними, субклінічними варіантами гострого та хронічного інфекційного процесу, а також хронічні вірусоносії, котрі є основними джерелами збудника, а також визначають основну частину ЕП, соціальну значимість цієї інфекції та її прогноз. Саме за рахунок таких, у більшості випадків не діагностованих, хворих на ГС збільшується кількість осіб з хронічними ураженнями печінки.

Аналіз даних світової літератури й результатів власних досліджень і спостережень дозволив визначити основні групи підвищеного ризику інфікування ВГС, до яких належать:

- а) ін'єкційні споживачі психотропних препаратів, ВІЛ-інфіковані, особи з ІПСШ;
- б) гематологічні та онкогематологічні хворі, які одержують повторні переливання крові та її препаратів;
- в) пацієнти з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, хворі з ураженнями гепатобіліарної системи, з імунodefіцитними станами;
- г) пацієнти відділень різного профілю, лікування яких передбачає тривалі курси ін'єкційної терапії, ендоскопічні втручання і т.ін.;
- д) медичні працівники, які мають професійний контакт з кров'ю, її препаратами, іншими біологічними рідинами хворих;
- е) особи з ризикованою сексуальною поведінкою та обтяженим сексуальним анамнезом;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

є) діти, які народилися від матерів з активним інфекційним процесом ГС;

ж) особи, які контактують із хворими на гострий і хронічний ГС, вірусоносіями тощо.

Узагальнення матеріалів проведених багаторічних епідеміологічних спостережень і серологічних досліджень дозволяє представити наступну характеристику ЕП ГС у сучасних умовах:

- широке розповсюдження ГС серед різних груп населення;
- множинні шляхи передачі ВГС визначають існування різних осередків інфекції і груп підвищеного ризику інфікування;
- накопичення значної кількості хворих на безжовтяничні, субклінічні форми гострого, хронічного ГС і хронічних вірусоносіїв, які є основними джерелами збудника інфекції;
- наявність епідеміологічних паралелей між ГВ, ГС та ВІЛ-інфекцією;
- зростання значимості штучного парентерального шляху інфікування при ін'єкційному введенні наркотичних препаратів, а також активізація статевих шляхів передачі збудника;
- залучення до ЕП молодих працездатних осіб віком від 15 до 25 років (більше 70 %);

• зниження показників захворюваності на ГГС і, навпаки, зростання кількості клінічно маніфестних, але переважно латентних форм ХГС;

• провідна роль прихованого компоненту ЕП, активність якого визначається переважанням субклінічних, безжовтяничних форм гострого і хронічного ГС, а також хронічного вірусоносійства.

Проведені дослідження свідчать про необхідність удосконалення системи ЕН та профілактики ГС з урахуванням сучасних характеристик і проявів ЕП. Основні шляхи підвищення ефективності ЕН за ГС представлені у таблиці 2.

Реалізація представлених напрямків боротьби з ГС дозволить визначити дійсну інтенсивність ЕП, проводити більш повне виявлення хворих на усі форми інфекційного процесу ГС, запобігати формуванню хронічних уражень печінки, розробляти науково обґрунтовані протиепідемічні та профілактичні заходи.

Висновки

1. ГС є важливішою проблемою медичної науки та практичної охорони здоров'я України. Фактичний рівень захворюваності на ГГС у 5-6 разів перевищує дані офіційної статистики. Хворі на різні

Таблиця 2

Основні шляхи підвищення ефективності епідеміологічного нагляду за гепатитом С в Україні

Активне виявлення і реєстрація пацієнтів з усіма варіантами інфекційного процесу (хворих з клінічно маніфестними й прихованими формами гострого і хронічного ГС, хронічних вірусоносіїв) із внесенням їх до державних звітних форм.
Впровадження сучасних, у тому числі молекулярно-біологічних, методів лабораторної діагностики на всіх рівнях практичної охорони здоров'я.
Цілеспрямовані скринінгові обстеження на маркери ГС різних контингентів населення, передусім тих, які належать до груп підвищеного ризику інфікування.
Особи, в яких виявлені маркери інфікування ВГС, навіть за відсутності клінічних ознак, мають підлягати поглибленому клініко-лабораторному обстеженню, а за необхідності – лікуванню в інфекційних стаціонарах з наступним диспансерним спостереженням з метою запобігання формуванню хронічних уражень печінки.
Розробка й реалізація медико-соціальних програм профілактики заражень при ін'єкційному введенні наркотичних препаратів і статевим шляхом.
Вивчення частоти реалізації перинатального та інших природних шляхів передачі збудника ГС, розробка і впровадження відповідних профілактичних програм.
Запобігання внутрішньолікарняному розповсюдженню ГС у лікувально-профілактичних закладах: а) профілактика післятрансфузійного та післятрансплантаційного ГС; б) переривання механізмів штучного парентерального інфікування при проведенні лікувально-діагностичних і профілактичних маніпуляцій; в) впровадження програм універсальних заходів профілактики професійних заражень медичних працівників.
Розробка і впровадження комплексу інформаційно-просвітницьких програм і проєктів, призначених для широких верств населення, перш за все, для уразливих груп.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

варіанти ХГС, як правило, не верифікуються і не підпадають під облік і реєстрацію.

2. Сероепідеміологічні дослідження дозволили встановити широке розповсюдження ГС серед різних груп населення. Найвищі показники частоти виявлення антитіл до ВГС, що відображають активність епідемічного процесу, зафіксовані при обстеженні споживачів ін'єкційних наркотиків (60,1 %), ВІЛ-інфікованих (53,3 %), пацієнтів шкірно-венерологічного диспансеру (13,4 %) та соматичних відділень багатoproфільних стаціонарів (5,0 %), медичних працівників (3,3 %).

3. У сучасних умовах провідними факторами, котрі сприяють зараженню і поширенню ГС серед різних груп населення, є ін'єкційне введення наркотичних препаратів, статевий шлях; залишається можливість внутрішньолікарняного інфікування пацієнтів і персоналу лікувальних закладів; зростає епідеміологічна значимість перинатального шляху передачі збудника.

4. Встановлено невідповідність між відносно невисокими показниками захворюваності на ГС, що реєструються, і частотою виявлення специфічних маркерів інфікування серед різних груп населення.

5. Інтенсивність прихованого ЕП ГС перевищує його маніфестні прояви. Активність прихованого компоненту епідемічного процесу визначається превалюванням недиагностованих безжовтяничних, субклінічних форм гострого, але, переважно, хронічного ГС.

6. Виявлення маркерів інфікування ВГС є показанням до поглибленого клініко-лабораторного обстеження, за необхідності лікування й наступного диспансерного спостереження з метою запобігання формуванню хронічних уражень печінки. Своєчасне виявлення пацієнтів, інфікованих ВГС, має важливе епідеміологічне значення, оскільки дозволяє вилучити їх з числа рушійних сил ЕП.

7. Визначені основні групи підвищеного ризику інфікування, особливості ЕП у сучасних умовах, напрямки підвищення ефективності епідеміологічного нагляду за ГС.

Література

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты: Русско-украинское издание / Под ред. Б.А. Герасуна. – Львов: ЛДМУ, 2000. – 584 с.
2. Лучшев В.И., Санин Б.И., Жаров С.Н. Вирусный гепатит С – глобальная проблема нашего времени // Росс. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 40-45.
3. FDA approves first PCR-based tests to detect hepatitis C virus // Dialys. Transplant. – 2001. – V. 30. – P. 560.

4. Armstrong G.L., Wasley A., Simard E.P. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 // Ann. Intern Med. – 2006. – V. 144, N 10. – P. 705-714.

5. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л., Сулягина Л.Г. и др. Пути совершенствования эпидемиологической диагностики вирусных гепатитов В и С // Мир вирусных гепатитов. – 2006. – № 1. – С. 2-10.

6. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence // Wkly Epidemiol. Rec. – 2002. – V. 77. – P. 41-48.

7. Giraud-Robert A.-M. Les hepatites virales chroniques // Eurobiologiste. – 2004. – V. 35, N 269. – P. 3/1-3/11.

8. Lavanchy D., McManon B. World-wide prevalence and prevention of hepatitis C // Liang T.J., Hoofnagle J.H. (Ed.) Hepatitis C – San Diego-London-Boston-New York-Sydney-Tokyo-Toronto: Academic Press, 2000. – P. 185-201.

9. Бобкова М.Р. Возможные механизмы взаимного влияния инфекций, вызываемых ВИЧ и вирусом гепатита С // Журн. микробиол. – 2002. – № 5. – С. 104-115.

10. Лисукова Т.Е., Титов В.В., Малеев В.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 5. – С. 30-35.

11. Блюм Х.Е. Гепатит С – современное состояние проблемы // РЖГГК. – 2005. – № 1. – С. 20-25.

12. Hughes C.A., Shafraan S.D. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update // Ann. Pharmacother. – 2006. – V. 40, N 1. – P. 74-82.

13. Ершова О.Н., Шахильдян И.В., Кузин С.Н. и др. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 39-41.

14. Соболевская О.Л., Корочкина О.В. Характеристика инфекционного процесса и особенности течения микст-гепатита В+С // Росс. мед. журн. – 2004. – № 2. – С. 16-20.

15. Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра // РЖГГК. – 2002. – № 6. – С. 11-16.

16. Brechot C. L'infection par le virus de l'hépatite C // M/C: Med. Sci. – 2002. – V. 18, N 3. – P. 259-262.

17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 25-28.

18. O'Leary J.G., Chung R.T. Management of hepatitis C virus coinfection in HIV-infected persons // AIDS Read. – 2006. – V. 16, N 6. – P. 313-316, 318-320.

19. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive patients – treatment and liver disease outcomes // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – V. 41, N 1. – P. 75-87.

20. Farley T.A. Sexually transmitted diseases in the Southeastern United States: location, race, and social context // Sex. Transm. Dis. – 2006. – V. 33, Suppl. 7. – P. S58-S64.

21. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2000. – № 2 (9). – С. 5-6.

22. Карпов С.Ю., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при хроническом гепатите с низкой активностью // Терапевт. архив. – 2005. – № 2. – С. 59-65.

23. Асратян А.А., Исаева О.В., Михайлов М.И. Тенденция и анализ эпидемиологической ситуации по паренте-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ральным вирусным гепатитам В и С в Российской Федерации и отдельных регионах // Журн. микробиол. – 2005. – № 4. – С. 40-45.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ І ПРОФИЛАКТИКА ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ГЕПАТИТІВ В УКРАЇНІ

A.L. Hural, V.F. Mariyevskiy, T.A. Serheyeva, V.R. Shaginian, O.M. Ruban

SUMMARY. Article presents the main epidemiological features of hepatitis C in Ukraine. It is shown that true rate of morbidity for acute and chronic hepatitis C is much higher than official statistical data. High

prevalence of hepatitis C among various population groups is established by seroepidemiological studies. It is demonstrated the leading role of latent component of epidemic process and it is shown that its activity is determined by predominance of undiagnosed forms of acute and chronic HCV-infection. The dominant ways and factors of HCV transmission, leading characteristics of epidemic process in present time are estimated and the directions for rising of epidemiological supervision effectiveness are substantiated.

Key words: hepatitis C, epidemiology, prophylaxis.

© Бондаренко А.М., 2007
УДК 616.36-002.1-022.6-06:616.89

А.М. Бондаренко

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЇ НАРКОСПОЖИВАЧІВ ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ

Обласна комунальна установа «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Показано особливості патогістології печінки та легенів у хворих з парентеральними вірусними гепатитами, які вживають наркотики. Гістологічна картина печінки у них характеризується низькою активністю некробіозу гепатоцитів, помірною лімфогістіоцитарною інфільтрацією печінкової паренхіми, високим ступенем портального фіброзу, а також може мати ознаки малігнізації. Особливістю патогістології легень у наркоспоживачів є наявність васкулітів.

Ключові слова: вірусні гепатити; наркоспоживачі; патоморфологія.

Особливості клініки, патогенезу і терапії парентеральних вірусних гепатитів (ВГ) у наркоспоживачів, незважаючи на поширення інтересу до даної проблеми, сьогодні ще мало вивчені. Наукові роботи, що з'явилися в останні 5-7 років у цій галузі, показали актуальність проблеми і необхідність коректив пріоритетних напрямків досліджень у гепатології [1-4]. Передусім це стосується

проблеми мікст-ВГ і ВІЛ – пріоритетної патології в групі опійних наркоспоживачів.

Одним з важливих критеріїв оцінки ступеня тяжкості, рівня компенсації та прогнозу при ВГ є оцінка гістологічної картини печінки. Тому її вивчення при ВГ у наркоспоживачів дозволить істотно розширити обсяг знань в галузі патогенетичних механізмів розвитку ВГ, а отже розробити нові патогенетично обґрунтовані підходи до терапії в цій групі хворих.

Матеріали і методи

Проаналізовано матеріали патологоанатомічного обстеження (протоколи розтинів і гістологічний матеріал) 24 наркоспоживачів і 20 хворих, які не вживали наркотики: 15 наркоспоживачів з гепатитами вірусної і змішаної етіології (вірусної та токсичної), 2 – із сепсисом і 7, що вмерли від гострого отруєння опіатами; 8 хворих з парентеральними ВГ, які не вживали наркотиків; 7 – із цирозами печінки вірусної і змішаної етіології та 5 – з алкогольною хворобою печінки (2 – з

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

алкогольним гепатитом і 3 – з алкогольним цирозом печінки). Вік хворих варіював у межах 16-79 років. Мікропрепарати готували з використанням класичних методик з фарбуванням гематоксилін-еозином [5]. Гістологічні показники визначали за допомогою світлової мікроскопії в інтервалі збільшень від 30 до 1 500. Мікрофотографії виконані за допомогою фото-приставки МФН-10 і комп'ютерної цифрової відеосистеми до світлового мікроскопа. При оцінці гістопатологічних змін у печінці використовували якісні та кількісні характеристики різних змін гістологічної структури [6, 7].

Результати досліджень та їх обговорення

Проведено аналіз змін у структурі печінки, селезінки і легень наркоспоживачів з моно- і мікст гепатитами порівняно з гістологічною архітектонікою органів клінічно здорових осіб. Гістологічна архітектоніка печінки у хворих на ВГ, які не вживали наркотиків, у цій роботі не представлена, з огляду на однотипність гістологічної картини печінки в цій групі та повну відповідність цих змін численним даним, які наведені у джерелах літератури [6, 8, 9].

Аналіз гістологічних зразків показав істотні зміни в архітектоніці печінки наркоспоживачів із ВГ. Необхідно відзначити, що аналіз гістологічних зразків проводився в діапазоні збільшень $3,8 \times 7-100 \times 15$ з повітряною та масляною імерсією, що дозволило детально проаналізувати всі структурні зміни в печінці, селезінці, легенях і значно підвищити вірогідність порівняльного аналізу гістологічних зразків органів у наркоспоживачів із ВГ і хворих ВГ, що не вживали наркотиків.

При патогістологічному обстеженні померлих наркоспоживачів з парентеральними моно- і мікст-ВГ відзначена наступна картина. У наркоспоживачів паренхіма печінки була представлена переважно несправжніми печінковими часточками, в яких відзначалися повнокров'я і периваскулярний набряк. Гепатоцити перебували в стані білкової дистрофії, переважно зернистої, мала місце також балонна і гідропічна дистрофія. Некробіоз гепатоцитів, як правило, був невираженим – у вигляді точкових і вогнищевих некрозів. Значно рідше мали місце фокальні й мостоподібні некрози гепатоцитів. Спостерігалися також одиничні тільця Каунсілмена. Між печінковими часточками відзначалося виражене розростання фіброзної тканини із центрами в портальних трактах. Необхідно відзначити, що в печінкових часточках запального інфільтрату практично не було. Лімфогістіоцитарна інфільтрація та вогнищева лімфоїдна інфільтрація відзначалися в портальній, перипортальній і міжчасточковій фіброзованій

стромі печінки. Іноді в інфільтраті були присутні сегментоядерні нейтрофіли.

В окремих хворих мала місце проліферація елементів жовчних проток та їх деформація. Виражений проліферативний процес, кваліфікований як холангіоцелюлярний рак, був відзначений у хворого віком 18 років (!) с мікст-гепатитом В+D (супер-інфікування ВГD). На мікрофотографії чітко відбита гістологічна картина проліферативного процесу в печінці цього хворого – опійного наркоспоживача. У препараті між несправжніми печінковими часточками та у самих часточках має місце велика кількість різнокаліберних, деформованих жовчних проток з ознаками помірної проліферації холангіоцитів. У деяких протоках утримується жовч (інтраканікулярний холестаза).

У наркоспоживачів із ВГ порівняно з хворими на ВГ, які не вживали наркотиків, лімфогістіоцитарна інфільтрація мала значніший характер, а явища некробіозу гепатоцитів були меншими. Саме слабка виразність некробіозу гепатоцитів була найбільш істотною відмінністю патогістологічної картини у наркоспоживачів із ВГ.

При мікроскопії гістологічних зразків печінки при більших світлооптичних збільшеннях у наркоспоживачів із ВГ чітко простежувалося порушення внутрішньочасточкової архітектоніки з вираженим розширенням синусоїдів, деформацією трабекул, дистрофічними змінами гепатоцитів. При великих збільшеннях також чітко визначалася інфільтрація лімфогістіоцитарними елементами приграничної пластинки і ділянок розростання сполучної тканини.

При гістологічному дослідженні препаратів селезінки в наркоспоживачів із ВГ відзначене повнокров'я, гіперплазія червоної пульпи і лімфоїдних фолікулів. У більшості наркоспоживачів відзначена також і виражена гіперплазія лімфоїдних утворень селезінки. Однак дослідження селезінки не виявило істотних розбіжностей у групі наркоспоживачів і хворих на ВГ, які не вживали наркотиків. Виняток становили тільки випадки, коли ВГ у наркоспоживачів перебігав на тлі бактерійного сепсису. У цьому випадку гістологічні зміни в селезінці мали типовий для сепсису характер: збільшувався об'єм червоної пульпи, відзначалася редукція лімфатичних фолікулів, реєструвалися невеликі ділянки некрозів лімфатичних утворень і гіперплазія мієлоїдних клітин, переважно нейтрофільного ряду.

Цікаві дані були отримані при дослідженні гістологічної картини легень в опійних наркоспоживачів.

вачів, які вмерли від гострого отруєння опіатами (передозування наркотиків). Виявилося, що в цій групі хворих, а саме в осіб, які вживали сурогати опію, у легенях мали місце васкуліти різного ступеня і тривалості. Поряд з цим не менш важливим спостереженням було те, що в наркоспоживачів, які вживали очищені опіати (героїн), і також померлих від гострого отруєння опіатами, змін у легенях у вигляді васкулітів не було. Отримані дані підтверджуються й у практиці судово-медичної експертизи. Необхідно особливо відзначити, що в померлих наркоспоживачів із ВГ у гістологічній картині легень васкуліти не реєструвалися.

Порівняльний аналіз отриманих даних при світлооптичному дослідженні тонких зрізів печінки і селезінки померлих хворих з парентеральними ВГ не виявив у цілому кардинальних відмінностей гістологічних зразків цих органів у наркоспоживачів із ВГ і хворих на ВГ, які не вживали наркотиків. Ці дані підтверджуються джерелами літератури [1, 4, 10], які ілюструють, що наркоспоживання не має прямого й істотного впливу на ступінь активності запалення печінки та некробіозу гепатоцитів. У цьому випадку слід зазначити, що в даній роботі досліджувались зразки тканин померлих осіб, які не вживали наркотиків, і у наркоспоживачів з тяжким і вкрай тяжким перебігом ВГ, що й обумовило схожість гістологічної картини в обстежених групах.

Однак у наркоспоживачів із ВГ порівняно з хворими на ВГ, які не вживали наркотиків, має місце низька активність некробіозу гепатоцитів, помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація паренхіми печінки з вираженим розростанням стромальних елементів і вираженим портальним фіброзом.

Поряд із цим також відзначені деякі особливості гістоархітекτονіки печінки в наркоспоживачів із ВГ порівняно з хворими на ВГ, які не вживали наркотиків. Так, у наркоспоживачів із ВГ встановлено високий ступінь портального фіброзу і цирозу при помірній запальній реакції внутрішньочасточкових структур і низькому рівні некрозів гепатоцитів. Необхідно відзначити, що ці зміни стосувалися саме молодих осіб.

Немаловажним було й виявлення в наркоспоживачів, які вживали сурогати опію, легеневи васкулітів, що має істотне значення для пояснення клінічних і патогенетичних особливостей перебігу ВГ у цій групі хворих, а відповідно дозволяє внести патогенетично обґрунтовані зміни в терапію ВГ. Передусім це стосується питання, що

досі ще не вирішене – використання глюкокортикоїдів при тяжких формах ВГ у наркоспоживачів,

Наявність легеневи васкулітів у наркоспоживачів із ВГ також підтверджується клінічними спостереженнями. Так, у цій групі хворих нерідкі гострі гарячкові стани і «пневмонії», які не мають доведеної вірусної або бактерійної етіології, не зникають на тлі масивної поліантибіотикотерапії, але швидко припиняються після призначення глюкокортикоїдів. З огляду на імунодепресивний вплив цих гормонів, клінічний ефект у даній ситуації можна пояснити тільки їх вираженим протизапальним впливом на перебіг патологічного процесу, патомеханізм якого був обумовлений вираженою тканинною і системною запальною реакцією. Наведені дані дозволяють також пояснити відсутність легеневи васкулітів у померлих наркоспоживачів із ВГ, тому що всі пацієнти цієї групи у зв'язку з тяжкістю ВГ одержували масивну глюкокортикоїдну терапію.

Тяжкість ВГ передусім патогенетично обумовлена інтенсивністю імуноопосередкованого цитолізу (дистрофії і некрозів) гепатоцитів, що має гістологічне підтвердження у хворих на ВГ, які не вживали наркотиків, у яких мали місце мостоподібні, фокальні й масивні некрози гепатоцитів при тяжкому перебігу ВГ та у випадку розвитку печінкової енцефалопатії [4, 8, 9, 11]. У наркоспоживачів, як було зазначено вище, гістологічна картина зразків печінки не відповідає цим даним і вступає в протиріччя з патомеханізмами формування та перебігу ВГ. Логічно, що за відсутності вираженої лімфоїдної інфільтрації часточок рівень кілерних до гепатоцитів мононуклеарів у наркоспоживачів був значно меншим порівняно з хворими на ВГ, які не вживали наркотиків. Із цього випливає, що ступінь імунного ушкодження гепатоцитів у наркоспоживачів значно менший порівняно зі звичайними хворими на ВГ. Отримані дані можна пояснити тільки вираженим імуносупресивним впливом наркотиків (опіатів), що підтверджують дані власних досліджень і літератури [4, 8, 9, 11], які показали прямий цитотоксичний вплив опіатів як на імуніцити, так і на їх функціональну активність. Імуносупресією можна пояснити також і наявність у молодих наркоспоживачів ознак малігнізації тканин печінки.

Виразений портальний фіброз у наркоспоживачів з порушенням архітекτονіки печінки, а також легеневи васкуліти пов'язані з ангіотоксичним впливом сурогатів опію, а також пошкодженням гепатоцитів, що прилягають до приграничної

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пластинки, й активізацією гістіоцитів, передусім фібробластів, з активним синтезом колагену [4, 6, 12]. Не виключене також, з огляду на цитотоксичність сурогатів опію, пригнічення репаративних процесів у печінці, що відіграє істотну роль у порушенні архітекτονіки органа, коли місце невідновлених гепатоцитів займають стромальні елементи [6, 8].

Незважаючи на відсутність істотних відмінностей гістологічної картини печінки в наркоспоживачів із ВГ і хворих на ВГ з тяжким ступенем хвороби, які не вживали наркотиків, слід зазначити, що для наркоспоживачів молодого віку в печінці характерні зміни, властиві хворим з тривалим перебігом ВГ, результатом якого є портальний фіброз і цироз печінки.

Висновки

Гістологічна картина печінки у наркоспоживачів з парентеральними ВГ порівняно із хворими на ВГ, які не вживали наркотиків, характеризується низькою активністю некробіозу гепатоцитів, помірною лімфогістіоцитарною інфільтрацією печінкової паренхіми, вираженою гістіоцитарною і лімфоцитарною інфільтрацією портальних і перипортальних трактів, вираженням розростання стромальних елементів з високим ступенем портального фіброзу і формування несправжніх печінкових часточок. У наркоспоживачів із ВГ гістологічна картина печінки може набувати ознак малігнізації. Наявність у наркоспоживачів з тяжким ступенем ВГ ознак ангіотоксичної дії сурогатів опію у вигляді васкулітів дає суттєве патогенетичне обґрунтування застосування глюкокортикоїдів у цій групі хворих.

Література

1. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Сахарова Е.Г. и др. Гистопатология и ультраструктура печени при действии наркотических веществ в сочетании с вирусами гепатита С и В // Бюл. экспер. медицины и биологии. – 1999. – Т. 128, № 9. – С. 351-355.
2. Лесная И.Н. Вирусные гепатиты В и С у подростков, злоупотребляющих психоактивными веществами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 23 с.

3. Самотина С.В. Клинические особенности и эффективность иммуномодулирующей терапии вирусного гепатита С у подростков, употребляющих наркотические вещества: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.

4. Котляров В.С., Журбина А.И., Паршин М.М. Острый вирусный гепатит В у наркоманов. – Днепропетровск: Пороги, 1997. – 157 с.

5. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

6. Knodell R. G., Ishak K. G., Black W. C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. – 1981. – V. 1, N 5. – P. 431-435.

7. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // J. Hepatol. – 1995. – V. 22, N 6. – P. 696-699.

8. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты: изд. 2-е. – СПб: Теза, 1998. – 332 с.

9. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system: 8th Ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publication, 1993. – 749 p.

10. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2000. – 45 с.

11. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 424 с.

12. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatology. – 2001. – V. 34. – P. 730-739.

FEATURES OF PATHOMORPHOLOGY AT PATIENTS WITH PARENTERAL VIRUS HEPATITES, USING DRUGS

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The features of pathohistology of liver and lungs at the patients with parenteral virus hepatitis, using drugs are shown in the article. Histological picture of liver at these patients is characterized by low activity of necrobiosis of hepatocytes, moderate lymphohistiocytic penetration of hepatic parenchyma, high degree of portal fibrosis, and it also can have the signs of malignancy. The feature of pathohistology of the lungs at the patient, using drugs, is presence of vasculites.

Key words: virus hepatitis, patient, using drugs, pathomorphology.

© Андрейчин М.А., Рябоконь Ю.Ю., 2007
УДК 616.36-002.1-008.9-06:616.523

М.А. Андрейчин, Ю.Ю. Рябоконь

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В НА ФОНІ РЕАКТИВАЦІЇ EBV-ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня

У хворих на гострий гепатит В (ГГВ), який асоційований з реактивацією EBV-інфекції, виявлено триваліший період синдрому цитолізу, в періоді реконвалесценції рідше реєструється сероконверсія HBeAg – anti-HBe, частіше зберігається в крові циркуляція HBsAg, зменшується число пацієнтів з високим рівнем інтерферону-γ.

Ключові слова: гепатит В, EBV-інфекція.

Проблема вірусних гепатитів з парентеральним механізмом зараження визначається достатньо високим рівнем захворюваності, тяжкістю перебігу й ризиком хронізації [1, 2]. Останніми роками в літературі обговорюється вплив реактивації герпесвірусних інфекцій на перебіг хронічних вірусних гепатитів [3, 4]. Відомо, що більшість дорослого населення інфікована вірусом Епштейна-Барр (EBV), при цьому EBV повністю ніколи не видаляється з організму й персистує у В-лімфоцитах та епітеліальних клітинах носоглотки. При зниженні з тих або інших причин функціональної активності клітинної ланки імунітету настає реактивація EBV-інфекції [5]. Виявлені в наших попередніх роботах [6] зміни імунологічних показників у хворих на гострі вірусні гепатити стали передумовою до вивчення особливостей перебігу ГГВ на фоні реактивації EBV-інфекції.

Мета роботи – вивчити біохімічні і деякі імунологічні параметри у хворих на ГГВ, який асоційований з реактивацією EBV-інфекції.

Матеріали і методи

Під спостереженням у відділенні вірусних гепатитів № 2 Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні перебувало 42 хворих на ГГВ віком від 15 до 38 років (18 чоловіків і 24 жінки). У всіх пацієнтів захворювання перебігало в середньотяжкій жовтяничній формі. Гострий вірусний гепатит діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, біохіміч-

них показників функціонального стану печінки, даних ультразвукового дослідження. Етіологічний діагноз гепатиту В підтверджено виявленням у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBcor IgM методом імуноферментного аналізу (ІФА). Маркери вірусних гепатитів А, С і D у крові хворих були негативними.

Усім хворим на ГГВ для діагностики реактивації хронічної EBV-інфекції було проведено серологічне дослідження на наявність у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) класу М до капсидного антигену (anti-EBV-VCA IgM) і класу G до ядерного антигену (anti-EBV-NA IgG) вірусу Епштейна-Барр методом ІФА. Вміст у сироватці крові anti-HBe та інтерферону-γ (ІФН-γ) визначали за допомогою ELISA-наборів для кількісного визначення: «Протеїновий контур» і «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). ІФА проводили з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Всі пацієнти одержували традиційну базисну терапію (дієта 5, мезим-форте, силікс, за необхідності інфузійно-детоксикаційну терапію глюкозо-сольовими розчинами, в період реконвалесценції – гепатопротектори). Хворі були розділені на групи: 1-а – 32 пацієнти на ГГВ без серологічних ознак реактивації EBV-інфекції; 2-а – 10 хворих на ГГВ, які мали серологічні ознаки реактивації EBV-інфекції (anti-EBV-VCA IgM+/anti-EBV-NA IgG+).

Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики в програмі *Statistica 6.0 for Windows*.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено, що під час ушпиталення хворих на ГГВ (в період розпалу) у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп основні біохімічні показники і серологічні маркери були схожими ($P > 0,05$). Так, показник загального білірубину склав $(148,5 \pm 10,2)$ і $(134, \pm 14,1)$ мкмоль/л, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у цільній сироватці крові $(7,7 \pm 0,3)$ і $(7,9 \pm 0,4)$ ммоль/(л×год),

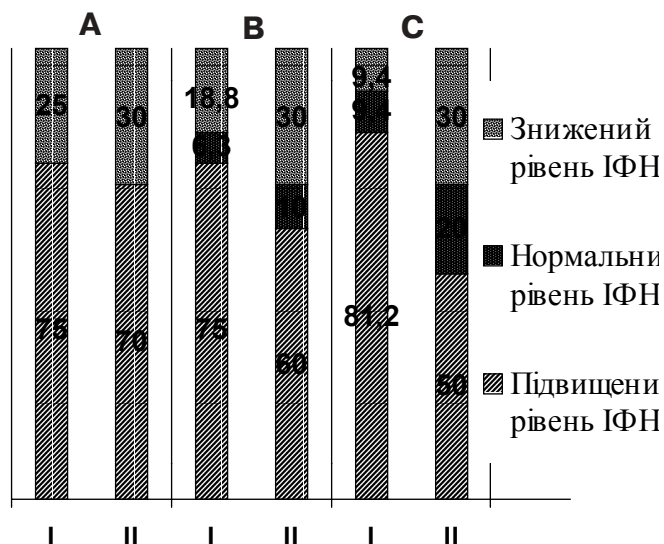
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

активність АлАТ у розведеній 1:10 сироватці крові ($39,8 \pm 2,8$) і ($38,2 \pm 0,3$) ммоль/(лхгод), підвищення тимолової проби у більшості хворих до ($12,6 \pm 1,1$) і ($12,1 \pm 1,3$) од. відповідно. В період розпалу захворювання, на ($7,7 \pm 0,9$)-й день хвороби, у всіх хворих на ГГВ у крові виявляли HBsAg і anti-HBcor IgM, у 24 (75,0 %) пацієнтів 1-ї групи і у 8 (80,0 %) хворих 2-ї групи виявлявся HBeAg.

Вміст ІФН- γ в сироватці крові хворих обох груп під час госпіталізації в середньому не відрізнявся ($P > 0,05$) від показників здорових осіб і склав у пацієнтів 1-ї групи ($100,20 \pm 8,11$) пкг/мл, у хворих 2-ї групи ($97,68 \pm 5,63$) проти ($95,48 \pm 6,93$) пкг/мл у групі контролю. При цьому в зазначений термін обстеження спрямованість зрушень вмісту ІФН- γ у сироватці крові була наступною: у кожного третього вміст ІФН- γ був нижче за показник у здорових осіб ($P < 0,05$) і склав ($58,44 \pm 2,78$) і ($63,02 \pm 3,94$) пкг/мл відповідно у представників 1-ї і 2-ї груп. Дві третини хворих цих груп мали підвищений вміст ІФН- γ у сироватці крові до ($137,38 \pm 6,17$) і ($131,94 \pm 7,11$) пкг/мл відповідно (мал. 1).

Через 2-3 тиж. базисної терапії у хворих на ГГВ аналіз біохімічних параметрів показав зниження, порівняно з показниками в період розпалу ($P < 0,05$ - $0,01$), рівня загального білірубину до ($41,8 \pm 4,2$) і ($39,9 \pm 4,6$) мкмоль/л, активності АлАТ до ($4,0 \pm 0,3$) і ($5,7 \pm 0,4$) ммоль/(лхгод), тимолової проби до ($8,2 \pm 0,9$) і ($8,8 \pm 0,2$) од. При цьому нормалізація показника тимолової проби зареєстрована у 10 (38,0 %) і 3 (30,0 %) хворих 1-ї і 2-ї груп відповідно. Порівняльний аналіз біохімічних показників у хворих на ГГВ показав, що через 2-3 тижні базисної терапії показник цитолізу у хворих 2-ї групи вищий ($P < 0,01$), ніж у пацієнтів 1-ї групи. За даними серологічних досліджень, поява anti-HBe на 3-му тижні лікування відмічена у 7 (21,9 %) пацієнтів 1-ї групи і в 1 (10,0 %) – 2-ї групи. Зміни вмісту ІФН- γ в сироватці крові хворих на ГГВ у зазначений період мали різноспрямований характер. У пацієнтів 1-ї групи підвищений рівень ІФН- γ зберігався у 24 (75,0 %) пацієнтів, нижче показника контролю – у 6 (18,8 %), у межах показника здорових людей – у 2 (6,3 %) пацієнтів. У 2-й групі підвищений рівень ІФН- γ зберігався у 6 (60,0 %) пацієнтів, нижче показника контролю – у 3 (30,0 %), в межах показника здорових – в 1 (10,0 %) (мал. 1).

На 6-7-му тижні лікування у пацієнтів обох груп зареєстрована нормалізація показників вмісту білірубину в сироватці крові і в більшості пацієнтів – показника тимолової проби. При цьому норма-

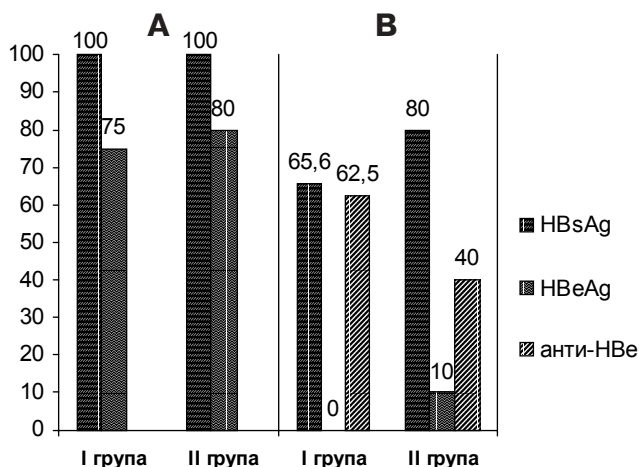


Мал. 1. Вміст ІФН- γ у сироватці крові хворих на ГГВ (А – під час госпіталізації; В – через 2-3 тиж.; С – через 6-7 тиж. лікування).

лізація активності АлАТ у сироватці крові відмічена у 12 (43,8 %) хворих 1-ї групи і у 3 (30,0 %) представників 2-ї групи. Активність цього ферменту у хворих 1-ї групи була нижче ($P < 0,05$), ніж у пацієнтів 2-ї групи, і склала ($1,53 \pm 0,12$) проти ($2,15 \pm 0,18$) ммоль/(лхгод).

Аналіз результатів серологічних досліджень показав, що на 6-7-му тижні лікування HBsAg зберігався у 21 (65,6 %) і 8 (80,0 %) хворих відповідно, HBeAg не виявлявся у хворих 1-ї групи і був знайдений в 1 (10,0 %) хворого 2-ї групи. Сероконверсія з появою anti-HBe зареєстрована у 20 (62,5 %) і 4 (40,0 %) пацієнтів відповідно (мал. 2).

На 6-7-му тижні лікування вміст ІФН- γ у пацієнтів 1-ї групи був вищим, ніж у групі контролю ($P < 0,05$), і становив ($118,99 \pm 6,12$) пкг/мл. При цьому спрямованість зрушень була наступною: у 26 (81,3 %) хворих зареєстровано підвищення до ($132,79 \pm 7,04$) пкг/мл, у 3 (9,4 %) – зниження до ($77,46 \pm 5,71$), а у 3 (9,4 %) осіб цей параметр не відрізнявся від показника здорових осіб. У пацієнтів 2-ї групи вміст ІФН- γ мав тенденцію ($P > 0,05$) до підвищення до ($99,76 \pm 7,23$) пкг/мл. При цьому спрямованість зрушень, порівняно з групою контролю, була наступною: підвищення показника до ($125,14 \pm 5,12$) пкг/мл зареєстроване у 5 (50,0 %) хворих, зниження до ($78,34 \pm 4,98$) пкг/мл у 3 (30,0 %) хворих, у 2 (20,0 %) – в межах показника здорових.



Мал. 2. Серологічний профіль хворих на ГГВ у динаміці захворювання (А – під час госпіталізації; В – через 6-7 тиж. лікування).

пацієнтів вміст ІФН-γ не відрізнявся від показника здорових осіб (мал. 1).

Згідно із сучасними даними літератури, спрямованість імунологічних реакцій в гостру фазу HBV-інфекції визначає подальший перебіг хвороби [7, 8]. Сильна CD4⁺-клітинна відповідь, яка детермінована продукцією відповідних цитокінів, відіграє основну роль в елімінації вірусу [9]. Виявлені в роботі біохімічні та імунологічні зміни в динаміці захворювання у хворих на ГГВ, який асоційований з реактивацією EBV-інфекції, що характеризуються тривалішим періодом синдрому цитолізу, в період реконвалесценції нижчим відсотком сероконверсії HBeAg-anti-HBe, частішим збереженням у крові циркуляції HBsAg, меншим числом пацієнтів з високим рівнем ІФН-γ, свідчать про негативний вплив реактивації EBV-інфекції на перебіг ГГВ. Відомо, що поява сероконверсії HBeAg-anti-HBe на 2-3-му тиж. жовтяниці знаменує різке зниження активності інфекційного процесу [10] і є передвісником одужання [11]. Низький рівень у сироватці крові ІФН-γ у хворих на вірусний гепатит може бути одним з прогностичних критеріїв ризику хронізації [12].

Висновки

1. У хворих на ГГВ, який асоційований з реактивацією EBV-інфекції, виявлено триваліший період синдрому цитолізу, при цьому терміни нормалізації загального білірубину і показника тимолової проби не відрізняються від таких у пацієнтів без реактивації EBV-інфекції.

2. У період реконвалесценції (7-8-й тиждень хвороби) ГГВ, який асоціюється з реактивацією

EBV-інфекції, рідше реєструється сероконверсія HBeAg-anti-HBe, частіше зберігається в крові циркуляція HBsAg, зменшується число пацієнтів з високим рівнем інтерферону-γ.

Література

1. Андрейчин М.А. Нові етіологічні форми інфекційних хвороб // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 1. – С. 59-68.
2. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7-14.
3. Думбраву В., Цуркану А. Особенности клинко-пара-клинических показателей при хроническом вирусном гепатите С в ассоциации с герпес-вирусной инфекцией // Гепатология. – 2004. – № 1. – С. 48-49.
4. Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Боднар В.А. та ін. Деякі особливості клінічних проявів хронічних гепатитів, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр, в імунокомпетентних осіб // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2007 р., Донецьк). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2007. – С. 38-40.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. – Киев: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
6. Рябоконт Ю.Ю. Вміст інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити та його динаміка на фоні терапії імунофаном // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 4. – С. 46-48.
7. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
8. Milich D.R. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: an introduction // J. Viral Hepatitis. – 1997. – V. 4. – P. 25-30.
9. Ferrari C., Penna A., Bertoletti A. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection // J. Immunol. – 1990. – V. 145. – P. 3442-3449.
10. Шагинян В.Р., Гураль А.Л., Маричев И.Л. Задачи и возможности лабораторного тестирования при вирусных гепатитах // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 36-39.
11. Парентеральні вірусні гепатити: Навчальний посібник / За ред. Дзюблик І.В. – Київ, 2005. – 168 с.
12. Козько В.Н., Соломенник А.О., Бондарь А.Е. Динаміка α- і γ- інтерферона у больных вирусным гепатитом С // Врачебная практика. – 2002. – № 5. – С. 48-50.

KYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AT PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B AGAINST THE BACKGROUND OF EBV-INFECTIEN REACTIVATION

M.A. Andreychyn, Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY. As a result of the carried out researches at patients with acute hepatitis B, associated with reactivation of EBV-infection, longer period of cytolysis symptoms was revealed, in the reconvalence

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

period is less often recorded seroconversion HBeAg-anti-HBe, circulation HBsAg is more often kept in

blood, the number of patients with a high level of interferon- γ decreases.

Key words: hepatitis B, EBV-infection.

© Ярош О.О., 2007
УДК 616.988.25-07

О.О. Ярош

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ДІАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧНОГО ЕНЦЕФАЛІТУ

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

Обстежено 32 хворих на герпетичний енцефаліт. Описані ранні клінічні прояви захворювання, простежена динаміка змін антитільної відповіді та вірусної активності в процесі розвитку герпетичної інфекції, встановлені діагностичні критерії та представлена блок-схема постановки діагнозу герпетичного енцефаліту.

Ключові слова: герпетичний енцефаліт, клінічні прояви, діагностика.

У структурі інфекційних захворювань нервової системи важливе місце займають енцефаліти різної, зокрема герпетичної, етіології, що обумовлено тяжкістю клінічних проявів недуги, неврологічними ускладненнями, невизначеними перспективами і прогнозом [1]. Початкові прояви енцефаліту нерідко маніфестують судомами або психопатологічними розладами, які є важливими вогнищевими неврологічними симптомами. Вони свідчать про іритативні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС) з домінуванням процесів збудження в корі головного мозку, порушення корково-стовбурових взаємин чи недостатність ГАМК-ергічних гальмівних систем [2, 3].

Проникаючи у нервові клітини, віруси герпесу в період реплікативної активності масово руйнують нейрони та поширюються на нові ділянки нервової тканини, формуючи некротичні зміни й вогнища деструкції переважно у сірій речовині передніх відділів головного мозку. Дистрофія нервових клітин, супутня гліальна реакція та мікроциркуляторні роз-

лади призводять до утворення рубців, спайок і кіст в нервовій тканині, що є морфологічною основою формування різноманітних епілептичних, психопатологічних і неврологічних симптомокомплексів. За таких обставин результати лікування, перспективи та прогноз хвороби багато в чому залежать від своєчасно встановленого діагнозу, що дозволяє намітити і реалізувати науково обґрунтовані терапевтичні підходи та запобігати тяжким наслідкам. Наявність чутливих і високоспецифічних методів ранньої діагностики герпесвірусної інфекції у різних біологічних середовищах (імуноферментний аналіз – ІФА, полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР) та надійних методів етіотропного лікування (пуринових нуклеозидів, специфічних імуноглобулінів, інтерферонів та їх індукторів) помітно розширили можливості лікування нейроінфекційних уражень ЦНС [4]. Це дозволяє покращити результати лікування, відтак помітно зменшити кількість ускладнень і несприятливих наслідків після завершення запального процесу.

Таким чином, наріжним каменем підвищення ефективності лікування герпес-вірусних енцефалітів є своєчасне встановлення причини захворювання. На порядку денному стоїть розробка та запровадження у клінічну практику діагностичного алгоритму в розпізнаванні нейроінфекційного процесу, який на ранньому етапі свого розвитку нерідко маніфестує епілептичними нападами та психопатологічними розладами. В основі цього явища лежить патоморфоз герпесвірусних нейро-

інфекцій, що обумовлено негативним впливом факторів довкілля на стан імунної системи, розповсюдженням вторинного імунodefіциту серед населення та розвитком набутої структурно-функціональної неповноцінності гематоенцефалічного бар'єру [5]. Зазначені несприятливі фактори сприяють швидкому доланню вірусами захисних систем з наступним їх проникненням у нервові клітини ЦНС, що призводить до нейроінфекційного процесу [6]. За цього патоморфоз клінічного перебігу енцефаліту визначається ступенем і рівнем неспроможності імунних та бар'єрних механізмів, реактивністю імунної системи загалом. Внаслідок цього зростає кількість хворих з хронічними та рецидивними варіантами герпесвірусного енцефаліту, в яких вогнищева неврологічна симптоматика розвивається поступово і передусім проявляється корковим синдромом у вигляді епілептичних нападів і психопатологічних симптомокомплексів [7]. У зв'язку з труднощами у встановленні правильного діагнозу такі хворі нерідко потрапляють у непрофільні стаціонари, зокрема і психоневрологічні.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням перебувало 32 хворих, в яких на підставі клінічних, анамнестичних, серологічних та інструментальних методів дослідження встановлений діагноз герпетичного енцефаліту. Серед етіологічних чинників були представлені вірус герпесу I типу, вірус Епштейна-Барр і цитомегаловірус, який виявили у 18, 9 та 5 хворих відповідно. Серед обстежених 15 чоловіків і 17 жінок віком від 16 до 64 років. Переважали особи молодого віку (23 пацієнти до 44 років). У комплексному обстеженні хворих, поряд з магнітно-резонансною томографією головного мозку (МРТ) та електроенцефалографією (ЕЕГ), використовували серологічні методи дослідження крові та спинномозкової рідини (СМР), зокрема ІФА (імуноглобуліни класів G та M) і ДНК-тестування вірусних нуклеїнових кислот методом ПЛР.

Для розпізнавання герпесвірусного енцефаліту була застосована методика вірогідно-статистичного аналізу, заснована на теорії випадкових процесів, яка дозволила встановити діагностичну цінність окремих показників, а також наявність статистичних зв'язків між вибраними критеріями та частотою підтвердженого діагнозу [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз клінічних даних герпетичного енцефаліту дозволив умовно виділити три основні симптомокомплекси: астено-депресивний, епілептиформний і галюцинаторно-маячний. Зрозуміло, що на ранніх етапах розвитку захворювання клінічна симптоматика була достатньо різноманіт-

на. На практиці вони рідко виникали у «чистому» вигляді та часто поєднувалися між собою, формуючи складну картину психопатологічних і неврологічних синдромів.

Астено-депресивний синдром у 15 (46,9 %) хворих характеризувався церебрастенічними, психоемоційними та астеновегетативними розладами, які спостерігались ще до появи вогнищевої неврологічної симптоматики чи епінападів. Хворі скаржились на виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність, помітне зниження пам'яті, порушення сну, що часто супроводжувалось збудженням, дратливістю, немотивованою агресивністю чи, навпаки, психоемоційною млявістю і загальмованістю. За цього виникала байдужість до оточуючої дійсності, рідних і друзів, звужувалось коло інтересів та уподобань. Характерним було зниження успішності в навчанні та професійній діяльності. На фоні наростаючих змін емоційно-вольових та інтелектуально-мнестичних функцій у деяких хворих з'являлись епіпади.

В 11 (34,4 %) пацієнтів домінування у клінічній картині енцефаліту епінападів було підставою для виділення епілептиформного синдрому. Так, у період маніфестації запального процесу на тлі помірно виражених ознак невротичної астенізації виникали епілептичні пароксизми, які здебільшого розпочинались з абсансів чи абортівних судом без втрати свідомості, та із плином часу трансформувались у фокальні або в генералізовані судомні напади. Тільки у 3 хворих герпетичний енцефаліт маніфестував генералізованими судомними при відносно задовільному самопочутті пацієнтів без попередніх передвісників. У хворих із завершенням запального процесу формування епілептичного синдрому на резидуально-органічній основі спостерігалось упродовж року і характеризувалось здебільшого фокальними нападами, зазвичай після провокуючих факторів (перевтома, екзогенна інтоксикація, гіперінсоляція, супутні вірусні інфекції тощо).

У 6 (18,7 %) осіб ранні ознаки захворювання проявлялись помітним зниженням психічної та рухової активності аж до кататонічного ступору чи дебютували психопродуктивною симптоматикою, яка розвивалась упродовж кількох тижнів. У клінічній картині галюцинаторно-маячного синдрому домінували істинні слухові, рідше зорові галюцинації, неприємного, інколи страхітливого характеру, а також маячення переслідування, стосунку і впливу. Такі хворі нерідко потрапляли у психоневрологічний диспансер з помилковим

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

діагнозом делірію, психозу, шизофренії. Заслужувало на увагу, що призначення психотропних, здебільшого нейролептичних препаратів, не давало ефекту та погіршувало стан хворих. У міру прогресування запального процесу продуктивна симптоматика у таких пацієнтів поступово редукувалась і трансформувалась у непродуктивні форми розладів свідомості – сопор і кому. Частіше на цьому етапі перебігу захворювання з'являлась підозра щодо органічної природи походження психопатологічних порушень і, після здійснення МРТ, серологічних та лікворологічних обстежень, встановлювався правильний діагноз.

Важливим методом діагностики герпесвірусних уражень ЦНС є МРТ [9]. За цього у різних відділах кори, субкортикально та паравентрикулярно, рідше у мозковому стовбурі реєструються множинні дрібні вогнища підвищеної щільності (від 3 до 6 мм), рідше виявляють вогнища діаметром від 2 до 5 см, що не впливають на оточуючу нервову тканину (мал. 1).

Вогнища зазвичай розташовані симетрично, мають неправильну форму з нечіткими контурами, можуть супроводжуватись перифокальним набряком. При хронічному перебігу герпетичного енцефаліту, поряд з гострими змінами запально-некротичного характеру, в нервовій тканині реєструються сформовані органічні дефекти (дрібні кісти, атрофія, гідроцефалія, поренцефалія). Отже, МРТ дослідження дозволяє виявляти як свіжі вогнища запалення, так і їх наслідки, відтак контролювати динаміку перебігу захворювання, особливо у зіставленні з клінічними даними. Зміни на МРТ тривають досить довго, регресують вже після клінічного покращання й одужання. Збільшення кількості вогнищ на МРТ свідчить про неефективність лікування. При рецидиві герпетичного енцефаліту з'являються нові ділянки ураження мозкової тканини. Разом з тим, відсутність змін при МРТ дослідженні головного мозку в перші дні недуги не є доказом для спростування діагнозу енцефаліту, якщо для цього є ґрунтовні клінічні та лабораторні підстави.

Власні спостереження показали, що кількість вогнищ запалення та їх розміри не мають вирішального значення у визначенні тяжкості клінічних проявів. Радше, тяжкість стану хворих, особливості психопатологічних порушень і різновид епінападів залежать від темпу розвитку запального процесу з формуванням відповідного клінічного варіанту захворювання.

Наведені дані свідчать про те, що при постановці діагнозу герпетичного енцефаліту (мал. 2)



Мал. 1. Хворий Л., 48 р. Діагноз: гострий герпетичний енцефаліт з галюцинаторно-маячним синдромом, набряком і набуханням головного мозку. На Т2-зваженому скані паравентрикулярно, переважно у лобних і скроневих частках, відзначаються гіперінтенсивні вогнища діаметром від 3 до 6 мм.

провідними є клінічні дані. Виникнення психопатологічних чи епілептичних розладів переважно у молодих осіб, які мають схильність до подальшого розвитку і недостатньо реагують на призначене лікування нейролептиками чи антиконвульсантами, повинно викликати підозру щодо можливого розвитку нейровірусного ураження ЦНС. Такі хворі підлягають безумовній госпіталізації та проведенню комплексного інструментального й лабораторного обстеження, яке включає здійснення МРТ дослідження головного мозку, ЕЕГ, а також ІФА та ПЛР щодо герпесвірусної інфекції.

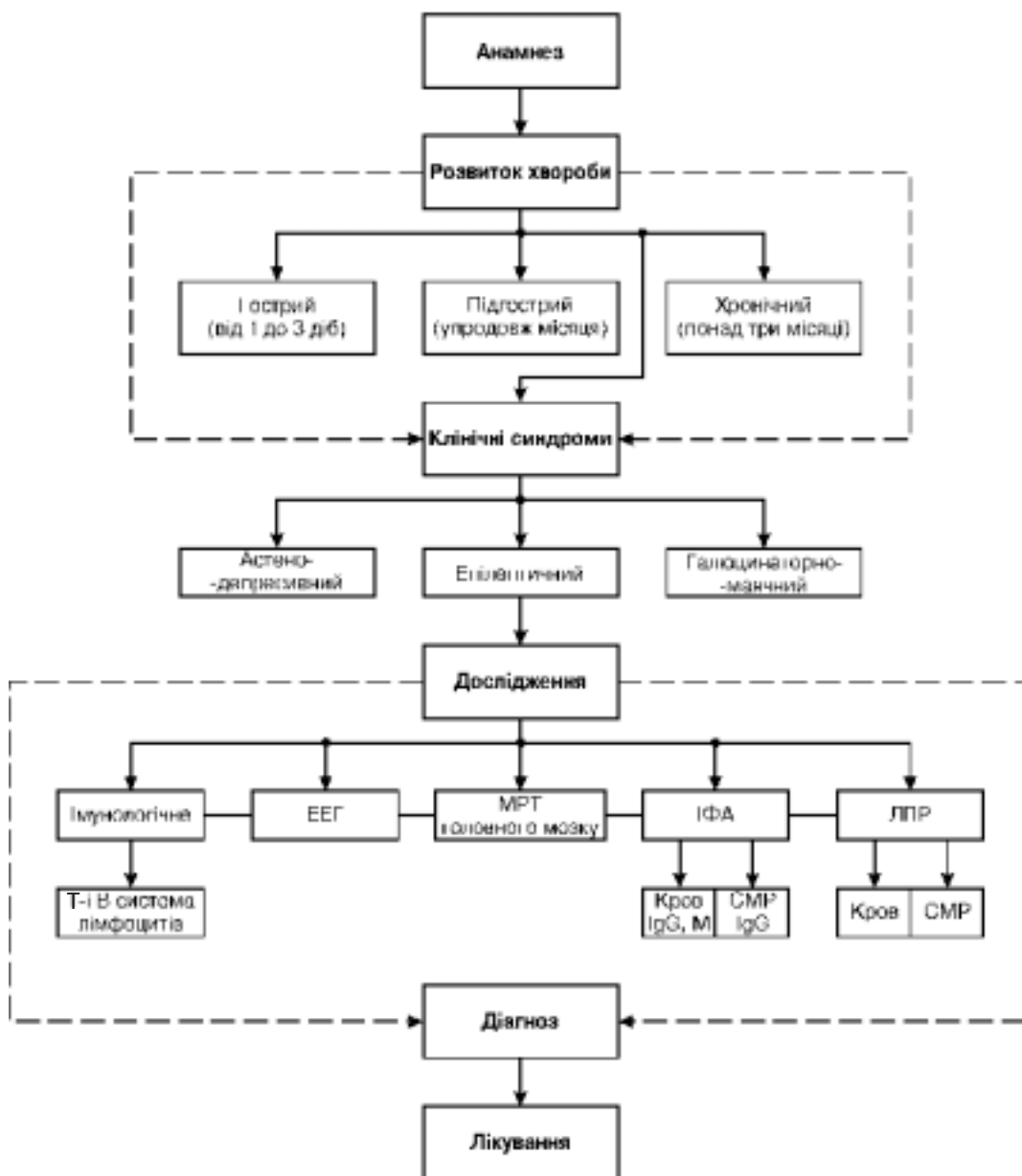
Разом з тим, на практиці метод ІФА виявився малоінформативним при хронічних (латентних)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

герпесвірусних інфекціях, що знецінило саме поняття «діагностичний титр антитіл». Наявність у сироватці крові специфічних противірусних IgG свідчить лише про факт інфікування та антитільну імунну відповідь, але ні в якому разі, навіть при дуже високих титрах антитіл, не є свідченням активації вірусної інфекції. Призначення «під результати» або «про всяк випадок» противірусного лікування за «повною програмою», зокрема в латентну фазу герпетичної інфекції, коли збудник не чутливий до пуринових нуклеозидів, нічого, крім шко-

ди, не приносить. Зокрема, такі дії сприяють формуванню фармакорезистентних штамів вірусу, супроводжуються побічним впливом препаратів, лягають тяжким матеріальним тягарем на пацієнта й мають далекосяжні медико-психологічні наслідки.

Арбітражним тестом у підтвердженні активності герпесвірусної інфекції є метод ПЛР. Встановлення ДНК-вірусних патогенів дозволяє чітко розмежувати реплікативні (активні) та хронічні (латентні) форми інфекційного процесу [10]. Найбільшу



Мал. 2. Блок-схема постановки діагнозу герпетичного енцефаліту.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цінність становлять позитивні результати ДНК-тестування на герпетичну інфекцію у спинномозковій рідині. У зіставленні з клінічними даними це свідчить про реплікативну активність вірусної інфекції інтратекально та розвиток нейроінфекційного процесу, що потребує комплексного призначення етіопатогенетичного лікування.

Наведені міркування сфокусовані у блок-схемі постановки діагнозу герпетичного енцефаліту, яка дає загальну уяву про послідовність діагностичних кроків і повноту обстеження хворого з підозрою на нейроінфекційний процес. Разом з тим, під час виконання роботи виникла необхідність встановити діагностичну цінність окремих показників при розпізнаванні захворювання, які представлені в таблиці 1. В ній наведена лише частина найбільш доказових діагностичних критеріїв, яких насправді існує значно більше.

У таблиці 1 показано, що діагноз герпесвірусного енцефаліту є очевидним у випадках наявності трьох основних компонентів: клінічної симптоматики, характерних змін на МРТ сканах та активності вірусної інфекції, встановленої методом ПЛР у лікворі. Наявність IgG в крові та СМР і позитивна ПЛР є показником реактивації латентної герпес-вірусної інфекції з ураженням ЦНС. Діагноз енцефаліту підтверджується також і у випадках реєстрації IgG в лікворі у розведенні понад 1:10, якщо вони корелюють з відповідними клінічними та МРТ даними. Разом з тим, позитивна ПЛР за відсутності IgG у крові та лікворі є свідченням первинного інфікування вірусом герпесу та, за наявності позитивних клінічних і МРТ даних, підтверджують діагноз енцефаліту. При наборі критеріїв, які вкладаються у вірогідний діагноз енцефаліту, питання про необхідність етіотропного лікування вирішується на користь його при-

значення. У ситуації, коли ймовірність енцефаліту є доволі висока, очікувальна тактика може мати для хворого згубні наслідки. Разом з тим, діагноз енцефаліту сумнівний за відсутності клінічної симптоматики або характерних змін при МРТ дослідженні головного мозку, якщо одночасно відзначаються негативні результати щодо активності герпесвірусної інфекції у СМР. Зрозуміло, що протівірусне лікування таким хворим не показане. Цікаво відзначити, що присутність у крові IgG у будь-яких розведеннях не має самостійного діагностичного значення, так само, як і відсутність специфічних антитіл не є стовідсотковим запереченням ймовірного герпетичного енцефаліту, що, як уже відзначалось, буває при первинному інфікуванні.

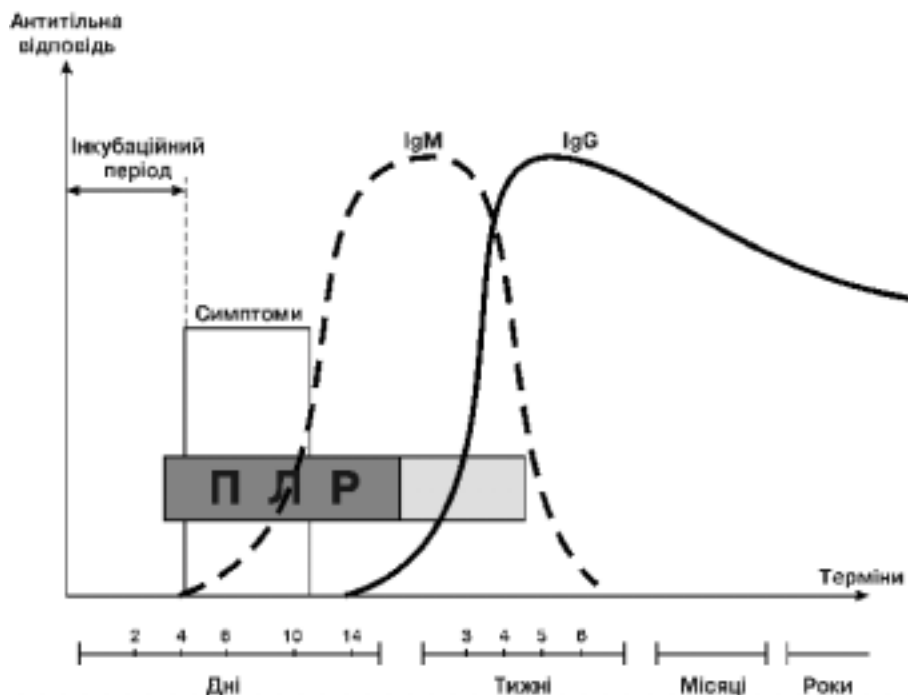
Щоб не обтяжувати показниками таблицю 1, у рубриці ІФА свідомо не включені як діагностичний критерій IgM, який, безумовно, необхідно враховувати в комплексі з іншими показниками. Справа в тому, що при первинному інфікуванні організму вірусами герпесу напрацювання імунною системою імуноглобулінів класу G та M відбувається у різні терміни. Так, якщо IgM з'являються у крові на 4-й день після інфікування і циркулюють у кров'яному руслі лише 30-45 діб, то IgG реєструються з 14-ї доби і зберігаються упродовж всього життя людини. У випадку реактивації латентної герпес-вірусної інфекції методом ІФА спочатку відзначаються IgG, тоді як IgM ще відсутні. Таким чином, через різні терміни напрацювання та зберігання IgG та IgM внаслідок первинного інфікування чи реактивації латентної герпесвірусної інфекції встановлена пряма залежність між їхньою появою у біологічних середовищах, а також активністю вірусного процесу. Такі взаємини між результатами ІФА та ПЛР ускладнюють оцінку

Таблиця 1

Діагностичні критерії постановки діагнозу герпетичного енцефаліту

Діагноз	Неврологічні синдроми	Зміни при МРТ дослідженні	ІФА		ПЛР	
			IgG у крові	IgG у лікворі	Кров	Ліквор
Достовірний	+	+	+	<1:10	-	+
Достовірний	+	+	+	>1:10	+	-
Достовірний	+	+	-	-	+	+
Вірогідний	+	+	+	>1:10	-	-
Вірогідний	+	+	-	-	+	-
Сумнівний	+	-	+	<1:10	-	-
Сумнівний	-	+	+	<1:10	-	-

Примітки: + – ознака є, – – немає.



Мал. 3. Динаміка антитільної відповіді та вірусної активності в процесі розвитку герпетичної інфекції.

одержаних результатів, які у кожному конкретному випадку, підозрюючи герпесвірусне ураження ЦНС, необхідно зіставляти з клінічними та МРТ даними. Схематично описані взаємини відображені на малюнку 3.

Проведені дослідження дозволили висвітлити деякі важливі моменти в процесі розпізнавання та підтвердження герпесвірусної етіології енцефаліту, що маніфестує психопатологічними розладами чи епілептичними нападами. У таких випадках на перший план виступають оперативність дій, чітка послідовність і повнота обстежень, коректна оцінка одержаних результатів, обґрунтоване і, натомість, своєчасне призначення етіопатогенетичного лікування.

Висновки

1. Клінічні прояви герпетичного енцефаліту часто розпочинаються психопатологічними порушеннями або епілептичними нападами, які нерідко виникають в осіб молодого віку, мають схильність до прогресування та практично не реагують на призначені нейролептичні або протисудомні засоби. Таким хворим необхідне проведення комплексного інструментального та лабораторного обстеження, яке включає здійснення МРТ дослідження головного мозку, ЕЕГ, а також ІФА та ПЛР щодо герпесвірусної інфекції в крові та СМР.

2. Арбітражним тестом у підтвердженні активності герпесвірусної інфекції є метод ПЛР, який дозволяє чітко розмежувати реплікативні (активні) та хронічні (латентні) форми інфекційного процесу. Внаслідок різних термінів появи та циркуляції імуноглобулінів класу G та M при первинному інфікуванні чи реактивації латентної герпесвірусної інфекції, є пряма залежність між їхньою реєстрацією в крові та СМР, а також активністю вірусного процесу, що ускладнює оцінку одержаних результатів.

3. Діагноз герпесвірусного енцефаліту очевидний у випадках наявності трьох основних компонентів: клінічної симптоматики, характерних змін на МРТ сканах та активності вірусної інфекції, встановленої методом ПЛР у СМР.

Література

1. Протас І.І. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия): Руководство для врачей. — Минск: ООО (Мед.), 2000. — 176 с.
2. Пономарева Е.Н., Хмара Н.Е., Недзьведь М.К. Клинические особенности прогрессирующей фокальной эпилепсии герпетической этиологии // Врач. дело. — 2000. — № 5. — С. 106-110.
3. Ярош О.О. Особливості діагностики та лікування герпетичного енцефаліту з епілептичним синдромом // Інфекційні хвороби. — 2002. — № 1. — С. 13-17.
4. Cingue P., Cleator G.M., Weber T. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – V. 81, N. 4. – P. 339-345.

5. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Ярош О.О. та ін. Значення гістогематичних бар'єрів та імунної системи в інфекційному процесі та вплив на них негативних факторів довкілля // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2 – С. 47-50.

6. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В. Порушення функції та структури ГЕБ як патогенетичний фактор розвитку герпетичної інфекції головного мозку // Там само. – 1999. – № 1. – С. 37-42.

7. Ярош О.О. Особливості клінічного перебігу герпетичного енцефаліту в Україні // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2001, Харків). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 169-171.

8. Бендат Дж., Пирсол А. Измерение и анализ случайных процессов. – М.: Мир, 1974. – 464 с.

9. Кононенко В.В., Робак О.П., Рогожин В.О., Главацький О.Я. Магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія головного мозку при герпесвірусних енцефалітах // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 9-15.

10. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. – Киев: Изд-во «АртЭк», 2002. – 191 с.

CONTEMPORARY ASPECTS OF CLINICAL MANIFESTATION AND DIAGNOSTIC OF HERPES ENCEPHALITIS

O.O. Yarosh

SUMMARY. 32 patients with herpetic encephalitis have been researched. Early clinical signs of the disease have been described, dynamics of the changes of antibody response and virus activity in the process of development of herpetic infection has been studied, diagnostical criteria have been defined and block-scheme for diagnosing of herpetic encephalitis has been elaborated.

Key words: herpetic encephalitis, clinical signs, diagnostics.

© Скородумова Н.П., Агаркова Л.Д., 2007
УДК 616.995.1(477.62)

Н.П. Скородумова, Л.Д. Агаркова

ДИРОФІЛЯРІОЗ ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ – ВЖЕНЕ ЕКЗОТИКА

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

... легче будет поставить больного на ноги, чем поставить диагноз
Тадеуш Гіцгер

Вивчено 43 карти епідеміологічного обстеження пацієнтів, хворих на дирофіляріоз. У всіх хворих оперативним шляхом видалені *Dirofilaria repens*, які локалізувалися під шкірою в ділянці тулуба, кінцівок, в органах зору, сальнику і калитці. Пізня діагностика дирофіляріозу, обумовлена відсутністю характерної симптоматики на ранніх стадіях хвороби і тривалістю її перебігу, диктує необхідність більш широкого ознайомлення лікарів різної спеціалізації з цією патологією.

Ключові слова: дирофіляріоз, діагностика.

Серед гельмінтозів, які реєструються в Україні, дирофіляріоз не займає лідируюче місце. Вперше підшкірний дирофіляріоз у людини описаний в Італії в 1867 р., а в Росії – в 1915 р. До середини минулого століття було зареєстровано лише декілька десятків випадків інфікування людини *Dirofilaria repens*. Проте, за останні 50 років число таких захворювань різко зросло, у тому числі в Україні. Цьому сприяють і природні катаклізми, а саме потепління. Адже цей гельмінт реєструється,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

як правило, в країнах з теплим і вологим кліматом [1]. Однією з головних причин розповсюдження цієї хвороби, яка донедавна вважалася тропічною, є ввезення з-за кордону заражених личинками дирофіляріозу породистих собак гладкошерстої породи, погіршення ветеринарного обслуговування собак і кішок, поява великої кількості бродячих тварин [2]. За даними санітарно-епідеміологічних служб, в Україні з 1996 р. спостерігається збільшення захворюваності на дирофіляріоз у ряді областей, серед яких Донецька область займає не останнє місце. Це поки єдиний трансмісивний гельмінтоз в Україні.

І хоча «ніяких ознак епідемії дирофіляріозу або можливого розповсюдження захворювання в Україні немає», як стверджує МОЗ, але ця проблема існує, тенденції до зниження захворюваності цим видом гельмінтозу, на жаль, немає. Крім того, у зв'язку з тим, що сьогодні захворюваність на дирофіляріоз поки є спорадичною, клінічна симптоматика неспецифічна, діагностика ґрунтується на морфологічному дослідженні видаленого хірургічним шляхом гельмінта, створюються труднощі клінічної діагностики цього захворювання. Діагностика паразитозу утруднена, оскільки в крові людини мікрофілярії відсутні, еозинофілія не характерна – все це створює серйозні труднощі в діагностиці взагалі, вже не кажучи про ранню діагностику дирофіляріозу. Вище висловлене і послужило приводом для проведення даного дослідження.

Матеріали і методи

Нами проаналізовано 43 карти епідеміологічного обстеження (ф. № 357/о) пацієнтів, хворих на дирофіляріоз, у Донецькій області за період з 1986 р. по червень 2007 р. У всіх спостереженнях діагноз дирофіляріозу був підтверджений макроскопічно – видаленням особини *Dirofilaria repens*.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз документації дозволив встановити, що на дирофіляріоз хворіли люди старшого віку – середній вік пацієнтів (49±20) років, серед них двоє дітей – 3 і 11 років, переважали чоловіки (29). Відповідно до епідеміологічного розслідування, всі вони багато разів були покусані комарами, як правило, під час відпочинку біля водоймищ. Декілька осіб (охоронці) мали тривалий контакт з бродячими собаками різної породи. А, як відомо, хворі на дирофіляріоз собаки можуть бути джерелом збудника як для інших собак, так і для людини.

Локалізація паразитів була найрізноманітнішою (табл. 1). Згідно з даними літератури [2], біля 50 % усіх зареєстрованих випадків припадає на дирофіляріоз органів зору, при цьому вражаються повіки, кон'юнктива, передня камера ока, очниці. У наших спостереженнях органи зору були уражені в 38 % в ділянці кон'юнктиви, верхньої і нижньої повік. Провідними клінічними симптомами у цих хворих були: відчуття розпирання, свербіння різної інтенсивності, відчуття ворухіння чужорідного тіла в оці. Деякі хворі відзначали сильні болі в ділянці ока, сльозотечу і свербіння. Ураження очного яблука [2] перебігає тяжче і може супроводжуватися зниженням гостроти зору, хворі іноді відзначають, що бачать «черв'яка, що рухається», «п'явку» і навіть «полум'я».

Таблиця 1

Локалізація дирофілярій

Місце розташування паразита	Кількість випадків
Кон'юнктива ока	9
Верхня і нижня повіка	7
Передня стінка очеревини	4
Передпліччя	3
Ділянка голови (у т.ч. потилична, підборіддя, скроня і за вухом)	6
Обличчя (у т.ч. спинка носа і щока)	2
Грудна клітка і ділянка молочної залози	3
Стегно, гомілка	3
Плече, підключична ділянка	4
Передня поверхня сальника	1
Ліве яєчко	1

Загальними симптомами, які спостерігаються, як правило, при будь-якій локалізації паразита, є: частий біль голови, періодична нудота, слабкість і на початку слабкі, а потім сильні болі в місці локалізації гельмінта з іррадіацією вздовж нервових стовбурів [3].

Враховуючи, що першою ознакою хвороби є пухлиноподібний утвір у шкірі або інших тканинах, лікарі ставлять діагноз, не пов'язаний з паразитарною етіологією: ліпома, атерома, гранульома, мігруюча еритема, токсико-алергічний дерматит, водянка яєчка [3]. У наших спостереженнях хворі були багато разів оглянуті онкологами, дерматологами, хірургами, терапевтами, інфекціоністами, окулістами, щелепно-лицьовими хірургами. Пізня діагностика дирофіляріозу (від декількох місяців до року з моменту появи перших симптомів) обумовлена відсутністю характерної симптоматики на ранніх стадіях недуги і тривалістю її перебігу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У наших спостереженнях при локалізації гельмінта в ділянці обличчя крім пухлиноподібного утвору відзначалась висока гарячка, сильні болі в горлі з іррадіацією у вуха, головний і зубний біль.

У разі локалізації гельмінта під шкірою визначалась болюча пухлина, свербіння і печіння різної інтенсивності. Характерне переміщення самого гельмінта під шкірою на відстань декількох десятків сантиметрів (мал. 1). Посилення міграції відбувається під впливом фізіопроцедур (прогрівання, УВЧ, використання компресів з мазями). Гельмінт може виходити назовні при розчулах [3].



Мал. 1. Дирофіляріоз у дівчинки віком 3 роки. Міграція гельмінтів у підшкірно-жировій клітковині внутрішньої поверхні стегна.

При невчасному видаленні гельмінта виникають ускладнення у вигляді абсцесу або фурункула з гельмінтом усередині. Як правило, гельмінт розташовується в сполучнотканинній капсулі, що іноді містить серозно-гнійний ексудат, білок, еозинофіли, нейтрофільні лейкоцити, які наповнюють жирову клітковину, макрофаги і фібробласти [4].

Єдиний випадок дирофіляріозу калитки у хлопчика 11 років представляє інтерес з погляду доопераційної діагностики захворювання. Хворий скаржився на біль (на початку захворювання біль відсутній), гіперемію і збільшення об'єму калитки. Стан хворого не був порушений, температура тіла нормальна, загальні аналізи крові й сечі без патологічних змін. Частіше в таких випадках ставлять діагнози: перекручення гідати яєчка, кіста, епідидиміт, перекручення яєчка і травматичне пошкодження органів калитки [5]. При пальпації калитки визначається малоболючий, рухомий, щільний інфільтрат оболонки яєчка (стінки калитки), не пов'язаний з яєчком і придатком. Правиль-

но і своєчасно поставити діагноз допомагає УЗД органів калитки, яке виявляє об'ємне утворення овальної або веретеноподібної форми, неоднорідне за структурою, середньої ехогенності з ехо-щільними лінійними включеннями [5]. Проте найнадійнішим методом діагностики і лікування дирофіляріозу калитки є хірургічне видалення гельмінта. Особливістю операції при дирофіляріозі оболонки яєчка є той факт, що патологічних змін яєчка і придатка немає, гельмінта знаходять при ревізії інфільтрату оболонки яєчка.

Особливий інтерес становить видалення дирофілярії з передньої поверхні сальника під час операції з приводу гострого апендициту. Хворий був прооперований в ургентному порядку, хоча болі в животі турбували його тривалий час. Під час операції на передній поверхні сальника була знайдена ділянка фібрину 1,0×0,8 см, в при його ревізії видалений паразит – *Dirofilaria repens*.

Висновки

1. Дирофіляріоз у Донецькій області дійсно вже не екзотика, про що красномовно свідчить статистика. З 1986 по 2002 рр. (за 17 років) було зареєстровано 17 випадків дирофіляріозу, а з 2003 по 2007 рр. (за останні 4 роки) – 27 хворих.

2. У всіх хворих були знайдені *Dirofilaria repens*.

3. Відсутність обізнаності населення про дирофіляріоз, кількість бродячих тварин, що зростає з року в рік, зараженість комарів цим гельмінтом не дають підстав для оптимістичних прогнозів у плані зниження захворюваності на дирофіляріоз.

4. Той факт, що в лабораторії паразитології не знайдені *Dirofilaria imitis*, які спричинюють легене-вий дирофіляріоз, зовсім не виключає їх відсутність. Адже такі симптоми, як міалгія, кашель з харкотинням, що містить домішки крові, біль у грудній клітці (які можуть виникати у хворих на легене-вий дирофіляріоз), можуть спостерігатися при багатьох інших захворюваннях. А фіброзна капсула, що сформувалася в легенях у вигляді округлого або звитого утвору, часто буває випадковою знахідкою при рентгеноскопії органів грудної порожнини [6].

5. Спорадичний характер захворювання, неспецифічність клінічної симптоматики і трудність діагностики диктують необхідність більш детального ознайомлення лікарів різного профілю з цією патологією.

6. При диференційній діагностиці гострих захворювань яєчка у дітей необхідно пам'ятати про можливість дирофіляріозу оболонки яєчка.

Література

1. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. В 2-х т. – Т. 1: Пер. с англ. / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера. М.: Мир, 1997. – 1045 с.
2. Бронштейн А.М., Супряга В.Г. Дирофиляриоз человека в Московском регионе // Медицинская паразитология. – 2003. – № 4. – С. 46-48.
3. Григорьева М.В., Супряга В.Г. Особенности диагностики кожного дирофиляриоза // Проблема инфекции в клинической медицине. – СПб: Российская Военно-медицинская академия. – 2002. – С. 342-343.
4. Бронштейн А.М., Супряга В.Г. Дирофиляриоз человека, вызываемый *Dirofilaria (Noctiella) repens* – новая «возникающая» инфекция в Московском регионе // Сб. тез. конф., посвященной 80-летию кафедры тропической медицины и эпидемиологии РГМУ. – М., 2003. – С. 96-97.
5. Григорьева М.В., Дворовенко Е.В. Дирофиляриоз оболочек яичка под маской синдрома отечной и гиперемизированной мошонки // Детская хирургия. – 2003. – № 2. – С. 1-5.
6. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 2. – С. 501-502.

KIRKIFILARIKISIS IN KRNETSJK REGIKN IS NKT ALREARY EXKTICS

N.P. Skorodumova, L.D. Aharkova

SUMMARY. 43 epidemiologic research schedules of the patients suffered from dirofilariosis were studied. At all patients dirofilaria repens to be located under the skin in the area of the body, exteremities, organs of vision, epiploon and scrotum had been operatively extracted. Late diagnostics of dirofilariosis caused by absence of the typical symptoms at early stages of disease, and length of treatment of disease demands the wider acquaintance of doctors of different specialization with this pathology.

Key words: dirofilariosis, diagnostics.

© Колектив авторів, 2007

УДК 616.921.5"пташиний":576.3:575

О.Б. Хайтович, М.К. Шварсалон, Л.С. Кір'якова, Ю.О. Ільчов, В.І. Чирній, Д.Е. Абібулаєв, О.Г. Хайтович, Г.О. Шипулін, С.Б. Яцишина*

ВЗАЄМОЗУМОВЛЕНІСТЬМОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИКРОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИСОКОПАТОГЕННОГОПТАШИНОГОГРИПУ

Кримська протичумна станція МОЗ України (м. Сімферополь), Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Центральний НДІ епідеміології Росспоживнагляду (м. Москва, Росія)

Виникнення епізоотії та циркуляція в Україні високопатогенного пташиного грипу (ВППГ) H5N1 є закономірним процесом, що визначається поширенням інфекції по трансконтинентальним міграційним маршрутам з дикими перелітними птахами. Це підтверджується даними філогенетичних досліджень геному вірусів, ізольованих у різних частинах Східної півкулі. Штами ВППГ H5N1, які були виділені на території України, гомологічні ізолятам, що були отримані під час епізоотії біля оз. Цинхай (Китай) і в Росії, всі штами належать до класу 2 за гемаглюти-

ніном, що визначає їхні патогенні властивості й широкий ареал циркуляції.

Ключові слова: грип, геоінформаційні системи, філогенетичний аналіз.

За останні 250 років було зареєстровано близько 20 пандемій грипу [1]. У XX сторіччі пандемії грипу були спричинені вірусами грипу А субтипів H1N1, H2N2 і H3N2 і забрали життя понад 50 млн осіб. За прогнозами ВООЗ, під час можливої пандемії грипу рівень ураження населення по всій Земній

* Автори висловлюють подяку співробітникам Азово-Чорноморської орнітологічної станції Мелітопольського державного педагогічного університету Черниченко Й.І., Черниченко Р.М. за надання допомоги в організації вилову диких перелітних птахів і визначення їхньої видової приналежності.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кулі складе близько 1,5 млрд осіб, з яких 7,5 млн загине. Одним з найімовірніших кандидатів у пандемічні штами є вірус грипу А субтипу H5N1, що викликав нещодавні безпрецедентні за своєю масовістю й поширеністю епізоотії високопатогенного грипу серед домашніх і диких птахів в Азії, Європі й Африці [2].

Високопатогенний пташиний грип був уперше описаний в Італії в 1878 р. як захворювання домашніх курей з поліорганним ураженням, високою контагіозністю й 100 % летальністю. З 1959 по 1997 р. зареєстровано понад 20 епізоотій ВППГ серед домашніх птахів, свиней, коней і морських ссавців, при цьому в 90-ті роки відбулося біля половини епізоотій. Всі відомі спалахи спричинені вірусами грипу А, що містять гемаглютиніни H5 або H7 [3, 4]. В Україні масова епізоотія грипу серед водоплавних домашніх птахів реєструвалася в 1963-1964 рр. у декількох південних і східних областях [5].

Виникнення високопатогенної форми вірусу зумовлено низкою закономірностей. Донедавна вважалося, що в його природному резервуарі диких водоплавних птахів перебуває тільки низькопатогенна форма вірусу, яка, проникаючи в середовище сільськогосподарської птиці, після пасажів набуває високопатогенних властивостей. Випадки загибелі дикої птиці від ВППГ були поодинокими й фіксувалися у межах перельоту від місць епізоотій грипу серед домашніх птахів [4, 6].

Патогенні властивості вірусу грипу для організму птахів визначаються будовою збудника, генетичними характеристиками кожного окремого штаму й т.ін. Розповсюдження ВППГ H5N1 у Південно-Східній Азії й за її межами показало, що відбулися деякі зміни в закономірностях виникнення високопатогенної форми інфекції й порушення еволюційної рівноваги в паразитарній системі «вірус грипу – дикі водоплавні птиці», коли дикі птахи стали носіями високопатогенного вірусу грипу. Описані особливості, ймовірно, визначають циркуляцію й прояви ВППГ у Східній півкулі [6].

Метою роботи є аналіз розповсюдження вірусу грипу А H5N1 у світі, порівняння молекулярно-генетичних характеристик штамів вірусів, виділених у різних регіонах світу й СНД, у тому числі Україні.

Матеріали і методи

Використані офіційні дані про захворювання людей на ВППГ H5N1 ВООЗ і повідомлення про епізоотії ВППГ H5N1 Міжнародного епізоотичного бюро.

Для аналізу розповсюдження ВППГ у світі застосовувалися епідеміологічний і статистичний методи з використан-

ням геоінформаційних систем (ГІС). За допомогою програми ArcGIS (версія 8.2, ліцензійний номер E 300 3/02, ESRI, США) створені електронні картографічні шари за часом і територією виникнення епізоотій ВППГ серед дикої, домашньої птиці, захворювань у людей, просторовому поширенню різних філогенетичних груп вірусів ВППГ H5N1.

Під час епізоотії ВППГ в Автономній республіці Крим (Україна) в уражених районах у грудні 2005 р. було взято 7 екземплярів полеглої домашньої птиці (кури й качки), із внутрішніх органів (печінка, мозок, легені) яких була відібрана 71 проба.

Протягом квітня-жовтня 2006 р. проводився моніторинг циркуляції вірусу грипу серед диких птахів навколоводного еколого-фауністичного комплексу на території АР Крим, Херсонської й Запорізької областей і відбір проб від них (фекалії, трахеальні й клоакальні мазки, внутрішні органи). Було відібрано 1356 проб від 50 видів, які були досліджені в лабораторії Кримської протичумної станції методами зворотної транскрипції й полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією і ПЛР з електрофоретичною детекцією. Використовували ДНК-ампліфікатор 4-х канальний Rotor-Gene RG-3000 (Corbert Reserch, Австралія) і ампліфікатор «Perkin Elmer» GeneAmp PCR System 2400 (США), тест-системи «Амп-лисенс Influenza virus H5» (Росія) для виявлення РНК вірусу грипу А й ідентифікації субтипу H5N1 у позитивних пробах і «Амп-лисенс Influenza virus A/H5/H7» (Росія) для виявлення РНК вірусу грипу А й ідентифікації субтипів H5 і H7. 274 проби від 24 видів були досліджені також експрес-методом за допомогою імунохроматографічної тест-системи для індикації антигену пташиного грипу H5 AIV Ag (Animal Genetic, Inc, Корея).

Секвенування генів, побудову філогенетичного дерева й філогенетичний аналіз вірусів грипу А/H5N1 від 39 і 15 проб, забраних, відповідно, під час епізоотії в Криму в 2005-2006 рр. і від полеглих диких птахів у Генічеському районі Херсонської області навесні 2006 р., здійснювали в ЦНДі епідеміології Росспоживнагляду (Москва, Росія) [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз проявів у світі панзоотії, спричиненої вірусом грипу А H5N1, дозволяє виділити три періоди глобального розповсюдження інфекції [6].

1-й період – первинних проявів (з 1959 по 1996 рр.). У світі відзначалися локальні епізоотії ВППГ серед домашньої птиці, обмежені в просторі й часі. Епізоотії серед сільськогосподарських птахів, спричинені вірусом грипу А/H5N1, реєструвалися в Шотландії (1959) й Великобританії (1991). Епізоотичний процес розвивався в результаті поширення низькопатогенної форми інфекції серед домашньої птиці, первинним джерелом якої були дикі водоплавні птахи. На тлі виявлення антитіл до пташиного грипу серед груп ризику (працівників пташиних ринків) випадки захворювання людей пташиним грипом не реєструвалися.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2-й період – регіонального розповсюдження (з 1997 р. по квітень 2005 р.). Відбувалися масові епізоотії, спричинені вірусом грипу А/Н5N1, серед домашньої птиці в одній географічній області (Південно-Східна Азія). Змінилася вірулентність цього субтипу для дикої птиці та ссавців – почали реєструватися спалахи ВППГ Н5N1 серед перелітних птахів, які, ймовірно, пов'язані з порушенням еволюційної рівноваги, та захворювання на пташиний грип Н5N1 котятих. Зафіксовано перші випадки зараження й загибелі людей від ВППГ. Філогенетичний аналіз генів виділених штамів показав наявність різних груп (клайдів) вірусів грипу А/Н5N1 за гемаглютиніном (НА), із властивими для кожного з них патогенними особливостями й географічним розподілом, що визначало прояви епізоотичного й епідемічного процесів у тій або іншій країні.

Віруси клайду 1 були ізольовані від людей і птахів у В'єтнамі, Таїланді та Камбоджі і тільки від птахів – у Лаосі й Малайзії. Віруси клайду 2 були ізольовані винятково від птахів у Китаї, Індонезії, Японії й Південній Кореї. Для клайду 1 характерна висока вірулентність як для курей і качок, так і для ссавців. Клайд 2 викликав 100 % загибель

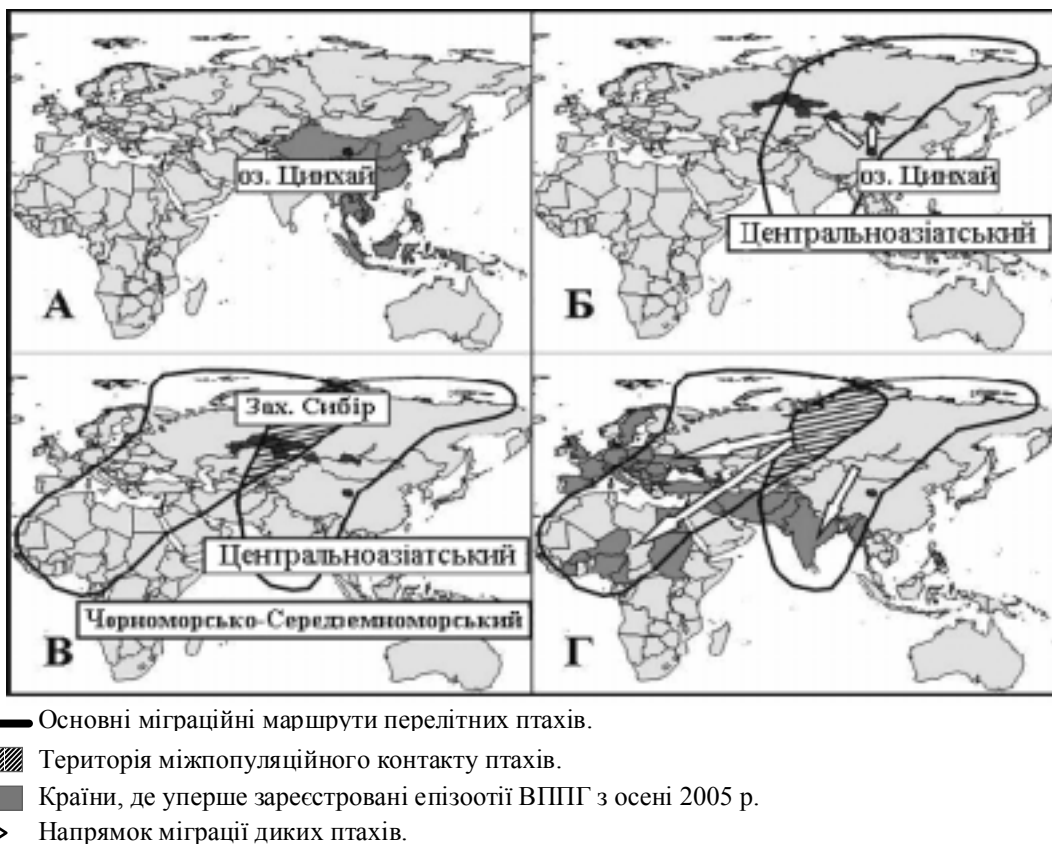
курей, однак відрізнявся нижчою патогенністю для качок і ссавців, що, ймовірно, й визначає його переважне розповсюдження. До клайду 3 належать штами вірусу грипу А субтипу Н5N1, що спричинили епізоотію в 1997 р. у Гонконгу [8].

Широка циркуляція інфекції на ринках живої птиці й серед диких птахів призвела до того, що ВППГ став ендемічним для Південно-Східної Азії.

3-й період – глобального розповсюдження грипу А субтипу Н5N1 у Східній півкулі (із квітня 2005 р. і по теперішній час). Цей період включає чотири фази, що визначили сучасні проблеми із пташиним грипом у світі (мал. 1) [9].

Фаза А – проникнення вірусу ВППГ Н5N1 у різні популяції диких видів водоплавної птиці, яке проявилось безпрецедентною масовою епізоотією в природному заповіднику біля озера Цинхай (Китай) у квітні-травні 2005 р., що виявилось ключовим моментом наступних подій. Віруси, виділені під час епізоотії, за філогенетичними характеристиками належать до клайду 2.

Фаза Б – розповсюдження інфекції по Центральноазіатському міграційному потоку диких птахів, виникнення епізоотій улітку 2005 р. у Мон-



Мал. 1. Фази третього етапу розповсюдження ВППГ Н5N1 у світі.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

голії, Казахстані й Росії, де є спільні для різних видів птахів місця сезонної локалізації, гніздування й годівлі (тобто перетинання міграційних маршрутів).

Фаза В – міжпопуляційний перехід вірусу на території Західного Сибіру в зоні перетинання міграційних шляхів внаслідок контакту птахів і його циркуляція серед видів, що здійснюють переліт по різних трансконтинентальних міграційних маршрутах.

Фаза Г – подальше розповсюдження ВППГ H5N1 в Європу, Африку, Азію з дикими перелітними птахами. У жовтні-грудні 2005 р. епізоотії ВППГ серед домашніх птахів були вперше зареєстровані в Туреччині, Румунії, Україні, а в дикій птиці – у Хорватії.

З жовтня 2005 р. нові епізоотії грипу птиці, які спричинені субтипом H5N1, були зареєстровані в 41 країні, що розташовуються на міграційних маршрутах птахів. Про перші випадки захворювання людей повідомили Туреччина, Ірак, Азербайджан, Єгипет і Джибуті. Віруси, ізольовані від птахів, а також від двох померлих людей від грипу H5N1 у Туреччині, за даними ВООЗ, були філогенетично близькі до штаму, який викликав епізоотію біля озера Цинхай, що вказує на вектор поширення інфекції [1].

Закономірності розповсюдження ВППГ показали різну значущість основних трансконтинентальних міграційних маршрутів диких перелітних птахів Східної півкулі, до яких належать Чорноморсько-Середземноморський, Центральноазіатський, Східноазіатський/Австралійський, Східноафриканський/Західноазіатський і Східноатлантичний [10].

Проведений ГІС-аналіз виявив, що провідне значення в розширенні ареалу ВППГ H5N1 для країн Європи, Південно-Західної Азії, Північної й Центральної Африки належить Чорноморсько-Середземноморському міграційному маршруту, що

проходить по території 37 країн, де були зафіксовані спалахи пташиного грипу. Це склало 90,2 % територій, де з осені 2005 р. почали реєструватися епізоотії й випадки захворювання людей. Для країн Середньої Азії найбільш значимим є Центральноазіатський маршрут міграції диких птахів. При цьому більшість країн, по території яких проходить Чорноморсько-Середземноморський і Центральноазіатський міграційні маршрути диких перелітних птахів (56 і 64 % відповідно), залучені в епізоотичний і епідемічний процеси ВППГ H5N1.

Перетинання міграційних маршрутів диких перелітних птахів, можливо, й обумовило подальше розповсюдження вірусу, що призвело до широкої циркуляції ВППГ на території спочатку Східної, потім Центральної й Західної Європи, країн Близького Сходу й Африки.

Аналіз поширення й динаміки прояву ВППГ в 3-му періоді показує, що трансконтинентальна міграція диких птахів, яка відбувається із Західного Сибіру в Європу, Південно-Західну Азію й Африку через Азово-Чорноморський басейн, сприяла виникненню в 2005-2006 рр. в Україні епізоотії грипу H5N1 серед сільськогосподарських і диких птахів (мал. 2).

Моніторингові молекулярно-генетичні дослідження за допомогою ЗТ-ПЛР у реальному часі визначили наявність вірусу грипу А серед диких птахів навколоводного еколого-фауністичного комплексу Азово-Сиваського регіону на території АР Крим і Херсонської області (табл. 1).

У Херсонській області в пробах від великого баклана (*Phalacrocorax carbo*) виявлені віруси грипу А субтипу H5N1, грипу А H5 і грипу А (субтип не визначений). В АР Крим вірус грипу А субтипу H5N1



Мал. 2. Епізоотія ВППГ H5N1 в Україні у 2005-2006 рр.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Результати досліджень на ВППГ H5N1 диких навколоводних птахів Азово-Сиваського регіону в 2006 р.

Місяць	Кількість проб надійшло/досліджено	Кількість проб (наявність РНК вірусу грипу А)			
		Субтип H5N1	Субтип H5	Субтип не визначено	Всього
Квітень	36/36	6	1	2	9
Травень	467/467	1	4	6	11
Червень	15/15	0	0	0	0
Серпень	544/544	0	0	0	0
Жовтень	294/294	0	0	0	0
Всього	1356/1356	7	5	8	20

виявлений у пробах від крячка білокрилого (*Chlidonias leucopterus*) і побережника чорногрудого (*Calidris alpina*), вірус грипу А H5 – у побережника чорногрудого й сивці морської (*Pluvialis squatarola*), і, крім того, грипу А (субтип не визначений) – у мартина звичайного (*Larus ridibundus*), брижача (*Phylomachus pugnax*) і побережника болотяного (*Limicola falcinellus*).

Результати вивчення 274 проб за допомогою імунохроматографічних тестів індикації антигенів пташиного грипу H5 були негативними. Проведені паралельні дослідження за допомогою ПЛР також не виявили антигену збудника грипу в цих пробах.

Філогенетичний аналіз генів вірусів ВППГ H5N1, що спричинили епізоотії в Україні, Росії, й ізольованих від диких птахів у озера Цинхай (Китай), показує, що виявлений у матеріалі вірус грипу А/H5N1 містить послідовність сайту протеолізу гемаглютиніну, що кодує 6 основних амінокислот (PQGERRRKKR/GL) та асоційована з високим індексом патогенності для птахів ряду куроподібних й ссавців, і делецію в гені нейрамінідази (20 амінокислот в позиції 49-68), що є маркером адаптації вірусу до організму птахів і видоспецифічної ділянки зв'язування гемаглютиніну із сіаловими рецепторами птахів.

Мутації, що визначають адаптацію вірусу до характерних для людини рецепторів, а також стійкість вірусу грипу до ремантадину, амантадину й озельтамівіру (таміфлю) не виявлено.

Результати показали, що епізоотію грипу в АР Крим і Херсонській області спричинив вірус грипу А/H5N1, який має високу гомологію до вірусів грипу А/H5N1, ізольованих від домашніх птахів при епізоотії в серпні-листопаді 2005 р. у Сибірському й Уральському федеральних округах, у Тульській і Астраханській областях Російської Федерації, в республіці Азербайджан у лютому 2006 р., а також до вірусів, виділених від диких водоплавних птахів, що загинули при епізоотії у квітні-травні

2005 р. біля озера Цинхай (Китай). Гомологія ізолятів становить від 98,6 до 99,9 % за геном гемаглютиніну, що найбільш піддається мутаційному процесу, й 98,9-99,8 % – за амінокислотною послідовністю гемаглютиніну.

Найбільш гомологічними (99,5 %) виявилися два ізоляти від великих бакланів (Херсонська область), а найменш (98,8-98,9 %) – ізоляти від бакланів (Херсонська область) і курей (АР Крим), що пояснюється, ймовірно, видовою подібністю/відмінністю й часом виділення. Гомологія секвованого ізоляту з АР Крим А/chicken/Crimea/1/2005 (H5N1) і вищевказаних ізолятів за геном гемаглютиніну склала від 98,9 до 99,2 %, і за геном нейрамінідази – від 98,9 до 99,4 %. Результати філогенетичного аналізу свідчать про існування розмаїття варіантів гемаглютиніну в популяції диких перелітних птахів.

Таким чином, проведений порівняльний епізоотологічний, епідеміологічний і молекулярно-генетичний аналіз проявів інфекції H5N1 виявив періодичність розповсюдження вірусу грипу А H5N1 у світі, що підтверджується результатами досліджень, які знайшли зміни в генній структурі вірусу грипу, і отриманими при вивченні вірусів, ізольованих у різних регіонах світу.

Висновки

1. Розповсюдження ВППГ H5N1 у світі відбувалося послідовно, що обумовлено еволюційними змінами й генетичними властивостями вірусу.

2. Кожний із трьох періодів має характерні особливості поширення й проявів пташиного грипу H5N1 у світі.

3. Виникнення епізоотії й циркуляція в Україні ВППГ є закономірним процесом, що визначається розповсюдженням інфекції по трансконтинентальним міграційним маршрутам дикими перелітними птахами, які стали носіями високопатогенної форми вірусу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Результати ГІС-аналізу розповсюдження ВППГ H5N1 і гіпотеза про періоди процесу підтверджуються даними філогенетичних досліджень геному вірусів, ізолюваних у різних частинах Східної півкулі. Штами ВППГ H5N1, виділені на території України, гомологічні ізолятам, отриманим під час епізоотій біля оз. Цинхай (Китай) і в Росії, оскільки за гемаглютиніном штами належать до одного – 2-го класу, і це визначає їхні патогенні властивості й широкий ареал циркуляції.

Література

1. World Health Organisation. Outbreak news // Weekly epidemiological records. – 2006. – V. 81, N 3. – P. 22-24.
2. Li K.S., Guan Y, Wang J et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia // Nature. – 2004. – V. 430. – P. 209-213.
3. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // Microbiol. Rev. – 1992. – V. 56, N 1. – P. 152-179.
4. Webster R.G. Influenza: an emerging disease // Emerg. Infect. Dis. – 1998. – V. 4. – P. 436-441.
5. Ситник І.О., Андрейчин М.А. Проблема птичьего гриппа // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 4. – С. 5-13.
6. Шварсалон Н.К., Хайтович А.Б., Кирьякова Л.С. и др. Распространение высокопатогенного птичьего гриппа в мире и Украине // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия: «География». – Симферополь, 2006. – Т. 19 (58), № 1. – С. 134-141.
7. Шипулин Г.А., Яцышина С.Б., Астахова Т.С. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ изолятов вируса гриппа птиц. Эпизоотии 2005-2006 гг. на территории России и стран СНГ // Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2006. – № 87. – С. 301-307.
8. Members of the World Health Organization Global Influenza Program and collaborating laboratories. Evolution of

H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11, N. 10. – P. 1515-1521.

9. Хайтович А.Б., Шварсалон Н.К., Болдырев А.Д., Хайтович А.Г. Высокопатогенный птичий грипп в мире. Прогноз на будущее // Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2006. – № 87. – С. 277-283.

10. Potential risk of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) spreading through wild water bird migration. Food and Agriculture Organization. – 2005. – http://www.fao.org/docs/eims/upload/191072/Watch_MigratoryBirds2005.pdf

INTERCOUNTRY NATURALITY OF MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS AND HIGHLY PATHOGENIC AVIAN INFLUENZA SPREADING

O.B. Khaytovych, M.K. Shvarsalon, L.S. Kiryakova, Yu.O. Ilyichov, V.I. Chyrniy, D.E. Alibulayev, O.H. Khaytovych, H.O. Shypulin, S.B. Yatsyshyna

SUMMARY. Occurrence of epizooty of HPAI H5N1 and its circulation in Ukraine is a natural process, which is defined by distribution of infection through transcontinental migratory routes with wild migratory birds. It is confirmed by data of phylogenetic researches of virus genomes isolated in different parts of Eastern hemisphere. Strains of HPAI H5N1, which have been allocated in Ukraine, are homologous to isolates that have been received during epizooties near Qinghai Lake (China) and in Russia; all strains belong to clade 2 by hemagglutinin that defines their pathogenic properties and a wide area of circulation.

Key words: influenza, geoinformative systems, phylogenetic analysis.

© Банадига Н.В., Томашівська Т.В., Васильєва Н.А., 2007
УДК 616.24-002-02:579.882]-053.2

Н.В. Банадига, Т.В. Томашівська, Н.А. Васильєва

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ ХЛАМІДІЙНО-БАКТЕРІЙНОГО ГЕНЕЗУ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У 45,2 % дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією визначена хламідійно-бактерійна етіологія захворювання. Виявлені деякі особливості її перебігу: локальна легенева симптоматика часто маскується бронхообструктивним синдромом; майже у половини дітей відсутня типова для пневмонії фізикальна симптоматика при рентгенологічному підтвердженні діагнозу; спостерігається тенденція до тяжчого перебігу хвороби. Дані рекомендації щодо обстеження таких дітей і необхідної корекції лікування.

Ключові слова: хламідійно-бактерійна пневмонія, особливості перебігу, діти раннього віку.

Патологія органів дихання, зокрема пневмонія, у тому числі позалікарняна, є найбільш поширеною групою хвороб серед дитячого населення.

В етіології позалікарняних пневмоній (ПП) зберігається роль *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* [1], а основними нозокоміальними патогенами є *Pseudomonas aeruginosa* і резистентний *Staphylococcus aureus* [2]. Наявність чисто вірусних пневмоній визнається не всіма авторами; вважають, що віруси створюють фон для приєднання внутрішньоклітинних збудників (хламідій і мікоплазм) [3].

Інфікування дитини хламідіозом можливе як внутрішньоутробно і під час пологів [4], так і у подальшому житті. Хламідійна пневмонія може бути первинним проявом інфікування новонароджених і дітей першого року життя у 7 % випадків [5]. Не існує однозначної відповіді щодо вікових особливостей виявленого респіраторного хламідіозу: *Chlamydia* (С.) *pneumoniae* як збудник ПП статистично частіше спостерігали у дітей до 4 років [6], старших 10 років [7], інші автори частіше виявляли респіраторний хламідіоз у дітей 6-10 років [8]. Хламідіоз як моноінфекцію виявляли тільки у 18,8 % дітей. У більшості хворих на гострий хламідіоз

(64,7 %) спостерігали асоціацію *S. pneumoniae* і *C. pneumoniae* [9]. Не можна стверджувати, що *C. pneumoniae* є причиною розвитку позалікарняних пневмоній у всіх випадках діагностованого (доведеного) респіраторного хламідіозу. Ймовірно, що ураження респіраторного каналу, спричинене хламідійною інфекцією, полегшує інвазію дихальних шляхів іншими мікроорганізмами, в першу чергу пневмококом [10].

Найбільш небезпечні пневмонії змішаної хламідійно-бактерійної і хламідійно-вірусної природи, від правильної діагностики яких залежить ефективність лікування [11]. Труднощі діагностики хламідійних пневмоній зумовлені низьким відсотком виділення збудника на селективних середовищах, малою чутливістю реакції антигенів, високою вартістю та тривалістю мікробіологічних і серологічних досліджень, що є визначальними факторами у встановленні етіології.

Клінічні прояви хламідійної інфекції різноманітні й залежать від вірулентності збудника, тривалості перебування хламідій в організмі, місцевих і загальних реакцій. Важливо, що приблизно третя частина випадків хламідійної інфекції перебігає безсимптомно [4].

Метою дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу позалікарняної пневмонії хламідійної етіології у дітей раннього віку.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 62 дитини раннього віку (від 1 міс. до 3 років), які перебували на лікуванні з позалікарняною пневмонією в інфекційно-діагностичних відділеннях ТМДКЛ і ТОДКЛ у 2005-2007 рр. Хлопчиків було 36 (58,1 %), дівчаток – 26 (41,9 %).

Діагноз встановлювали на підставі загальноклінічних даних і результатів рентгенологічного обстеження. Для з'ясування етіології позалікарняної пневмонії проводили вірусологічне дослідження змивів із ротоглотки методом імунофлю-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

оресценції та посів харкотиння. Дослідження популяцій і субпопуляцій імунних клітин проводили методом непрямой імунофлюоресценції в модифікації М. Мента (1983) з використанням панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних диференційних агентів виробництва «Сорбент-ЛТД» (Росія): проводили визначення CD3 – Т-лімфоцитів, CD4 – Т-хелперів, CD8 – Т-супресорів, CD16 – NK-клітин, CD72 – В-лімфоцитів [12]. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методикою Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферова (1981) [13], імуноглобулінів класів А, М, G – біохімічним методом за Badin, Kossselet у модифікації Е.Г. Лоренко і Н.П. Кравченко (1971) [14]. Лабораторне обстеження на хламідіоз проводили за допомогою імуноферментної тест-системи «ХламиБест» (Новосибірськ, Росія) для виявлення імуноглобулінів класів М і G до *C. psittaci* та *C. pneumoniae*. Згідно з інструкцією виробника, позитивним вважали титр антитіл 1:10.

Результати досліджень та їх обговорення

За віком діти розподілились таким чином: до 6 міс. – 15 (24,3 %), від 6 міс. до 1 року – 13 (20,9 %), від 1 до 2 років – 18 (29,0 %), від 2 до 3 років – 16 (25,8 %). Розподіл за статтю у вікових групах був приблизно однаковий, і лише в групі від 6 міс. до 1 року переважали хлопчики.

Залежно від результатів серологічного обстеження на хламідіоз діти розподілені на такі групи: 1-а група – 28 (45,2 %) дітей, в яких виявлено діагностично значущі титри IgG (1:10 і вище), 2-а (контрольна) група – 34 (54,8 %) з від'ємними серологічними реакціями (у тому числі 9 дітей з низькими титрами (1:5) і сумнівними результатами). IgM в жодному випадку не знайдено. За віком і статтю групи між собою не відрізнялись.

Серед хворих з позитивними реакціями найбільше було дітей першого року життя – 12 (42,9 %), у тому числі першого півріччя – 4 (14,2 %), в решті вікових групах розподіл був рівномірним, по 28,6 %. Будь-якої закономірності у цьому плані стосовно другої групи не було.

Серед дітей першого року життя з позитивними серологічними реакціями на хламідіоз 9 з 12 (75,0 %) перебували на штучному вигодовуванні, в той час як у контрольній групі таких дітей було 5 з 16 (31,2 %, $P < 0,05$).

Виявлені у дітей раннього віку антихламідійні антитіла можуть бути подвійного походження – материнські IgG (передані трансплацентарно чи постнатально при грудному вигодовуванні, термін напівжиття яких (28 ± 2) дні [15]) або власні IgM і IgG, вироблені організмом дитини внаслідок перенесеної хвороби.

Лише в однієї дівчинки 1,5-місячного віку можна було припустити наявність антитіл материнського походження, оскільки вона була на грудному вигодовуванні; у всіх інших дітей, включаючи перше півріччя життя, таке припущення не мало підстав.

За даними бактеріологічного дослідження, в обох групах дітей з харкотиння виділялись різні стрептококи (*Streptococcus (S.) pneumoniae*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*), стафілококи (*Staphylococcus (S.) epidermidis*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*), *Escherichia coli*, у деяких хворих нейсерії (*Neisseria sicca*, *N. flava*), *Corynebacterium xerosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Candida*. Привертає увагу, що у групі дітей, серонегативних щодо хламідій (2-а група), переважав *S. pneumoniae* (майже у половини – 48,0 %), тоді як у серопозитивних дітей (1-а група) цей збудник виділено лише у 17,6 % ($P < 0,01$). Як моноінфекція хламідіоз в жодному випадку не спостерігався.

Позитивні результати вірусологічного обстеження отримані практично у кожній другій дитині в обох групах. При цьому парагрип виявлено у першій групі майже вдвічі частіше (31,6 проти 17,2 %; $P > 0,05$), ніж у другій; інші віруси (респіраторно-синцитіальний, аденовірус, грипу А і В) визначались рідше і з однаковою частотою в обох групах.

На момент госпіталізації у дітей досить часто мали місце катаральні явища – нежить (64,0 і 63,6 % відповідно у дітей першої й другої груп) і гіперемія ротоглотки (48,0 і 39,4 %). Початок пневмонії з гарячки та кашлю був більш характерний для дітей 2-ї групи. Натомість, у половини дітей 1-ї групи (з хламідійно-бактерійною пневмонією) підвищення температури тіла на початку хвороби взагалі не спостерігалось (тільки нежить і кашель різного характеру, переважно сухий), а ще у четвертій частини була лише гарячка без катаральних явищ, що утруднювало діагностику пневмонії на догоспітальному етапі.

Аналіз шляхів госпіталізації дітей свідчить, що більшість з них (57,7 % з 1-ї і 58,1 % – з 2-ї групи) скерована в стаціонар дільничними педіатрами; інші госпіталізовані швидкою допомогою або звернулись в лікарню самостійно в зв'язку з погіршенням стану дитини чи виникненням певних загрозливих ситуацій. Це, частково, пов'язано з недооцінкою тяжкості захворювання у дитини або неефективністю раніше призначеної терапії.

У перші 3 дні недуги було госпіталізовано 46,4 % дітей 1-ї групи та 50,0 % – 2-ї групи; на 4-6-й дні – відповідно 35,7 і 29,4 % та пізніше 6-го дня – 17,9 і 20,6 % дітей. Середній термін госпіталізації

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

склав відповідно $(4,39 \pm 0,56)$ і $(4,35 \pm 0,51)$ дня, тобто без суттєвої різниці.

З діагнозом пневмонії було госпіталізовано трохи більше половини дітей в обох групах (табл. 1).

Вже на рівні приймального відділення додатково у 3,8 % дітей 1-ї групи та 9,6 % – 2-ї групи

була клінічно запідозрена пневмонія, яка надалі підтверджена рентгенологічно. Всього протягом першої доби перебування в стаціонарі рентгенологічне підтвердження діагнозу мало місце у 23,0 і 35,4 % відповідно по групах; на другу добу – у – 11,5 і 6,4 %, на третю добу – у 11,5 та 3,2 %

Таблиця 1

Діагнози при спрямуванні дітей в стаціонар

Діагноз	1-а група		2-а група	
	n	%	n	%
Пневмонія	16	57,1	20	58,8
Гострий бронхіт	3	10,7	8	23,5
Обструктивний бронхіт	5	17,9*	1	2,9
ГРВІ	4	14,3	3	8,9
Бронхіальна астма	-	-	2	5,9

Примітка. * – $P < 0,05$ між групами порівняння.

пацієнтів. Пізніше встановлення діагнозу пневмонії в хворих 1-ї групи пов'язано, мабуть, з тим, що бронхообструктивний синдром, що супроводжує основне захворювання і спостерігається майже в 6 разів частіше, ніж у дітей 2-ї групи, може маскувати локальну легеневу симптоматику. Лише після ліквідації бронхообструкції виявляється вкорочення перкуторного звуку над вогнищем інфільтрації, ослаблене дихання, дрібнопухирцеві й крепитуючі хрипи.

За даними рентгенограм органів грудної порожнини у 48 дітей встановлено вогнищеву, у 8 – сегментарну (полісегментарну) пневмонію, що потребувало обов'язкового рентгенологічного контролю. Зокрема, в 1 дитини під час такого контролю встановлено деструктивні зміни в легенях і ексудативний плеврит, у зв'язку з чим хворого переведено в спеціалізоване відділення.

Привертає увагу, що клінічні (перкуторні) та рентгенологічні ознаки пневмонії збігалися у 48,1 % дітей 1-ї групи і 70,5 % – 2-ї. Приводом для проведення рентгенообстеження решти дітей за відсутності типової для пневмонії фізикальної симптоматики (перкуторні та аускультативні дані) слугували невідповідність стану хворого попередньому діагнозу, тривала дихальна недостатність, інтоксикація, що продовжувалась, відсутність позитивного ефекту на ніби-то адекватну терапію. Отримані результати дозволили з'ясувати природу даної патології і уточнити (встановити) діагноз пневмонії (мал 1).

За тяжкістю пневмонії діти розподілились таким чином: тяжкий перебіг зареєстровано у 25 хворих (у тому числі 13 – з 1-ї і 12 – з 2-ї групи), середньої тяжкості – у 37 (1-а група – 15, 2-а – 22

дитини). Пацієнтів з легким ступенем ПП серед спостережуваних хворих не було.

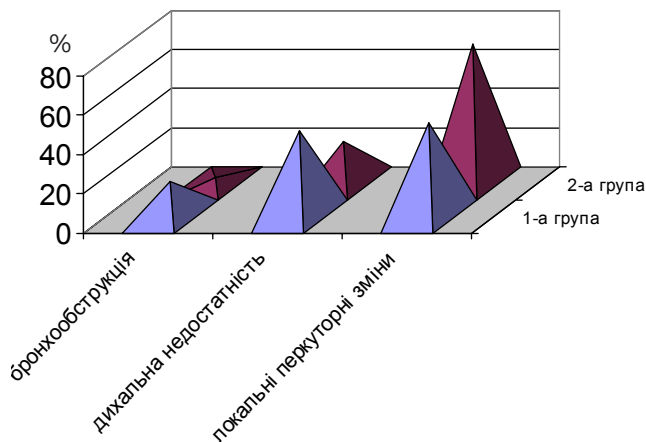
Хворі з позитивними серологічними реакціями на хламідіоз (46,4 %), порівняно з контрольною групою (35,3 %), мали тенденцію до тяжчого перебігу пневмонії, переважно за рахунок дітей першого року життя (відповідно по групах 58,3 і 43,7 %) і з більшим титром антитіл (1:40 – 2/3 з тяжким перебігом, 1:20 – 1/3).

Аналіз клінічної симптоматики також свідчить про тяжчий перебіг хвороби у дітей з респіраторним хламідіозом. Так, у дітей 1-ї групи частіше спостерігався інтоксикаційний синдром: блідість шкірних покривів (84,0 проти 63,6 % у контролі), загальна слабкість і млявість (відповідно 72,0 і 42,4 %; $P < 0,05$), зниження апетиту (56,0 і 45,4 %); синдром дихальної недостатності – періоральний ціаноз (52,0 і 42,4 %), задишка (64,0 і 54,5 %), участь дихальної мускулатури (44,0 і 21,2 %; $P < 0,05$).

Перкуторні зміни продовжувались від 3 до 15 діб після госпіталізації, в середньому $5,10 \pm 0,42$, у тому числі 6 днів і довше – у 32,1 і 26,4 % відповідно у дітей 1-ї і 2-ї груп; аускультативні зміни тривали від 5 до 17 днів (в середньому $8,07 \pm 0,69$ і $7,52 \pm 0,56$ відповідно по групах), у тому числі 7 днів і довше – у 60,7 та 50,0 %. Патологічні аускультативні дані реєструвались зазвичай на 1-2 дні довше за перкуторні. Відзначено тенденцію до тривалішої фізикальної симптоматики у пацієнтів 1-ї групи.

Гематологічні дані були такі: коливання кількості лейкоцитів від 4,5 до 30,0 Г/л, у середньому $(11,95 \pm 0,62)$ Г/л; вміст паличкоядерних нейтрофілів коливався від 1 до 39 %, у середньому $(12,22 \pm 0,89)$ %, ШОЕ склала $(8,95 \pm 1,05)$ мм/год з коливаннями від 2 до 50 мм/год. За середніми

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Особливості перебігу позалікарняної пневмонії хламідійно-бактерійного генезу у дітей раннього віку.

1-а група – діти з респіраторним хламідіозом, 2-а група – контрольна.

показниками, що досліджувались, різниці між групами не було.

Проте, більш детальний аналіз частоти відхилень даних показників виявляє певні тенденції: лейкоцитоз (кількість лейкоцитів >11 Г/л) мав місце у 46,4 % дітей 1-ї групи і у 61,8 % – 2-ї, зсув лейкоцитарної формули вліво (паличкоядерні нейтрофіли >10 %) – у 71,4 і 50,0 % відповідно в 1-ї та 2-ї групах, збільшення ШОЕ – у 35,7 і 23,5 %. Отримані дані свідчать, що бактерійно-хламідійній пневмонії більш притаманні паличкоядерний зсув і прискорена ШОЕ, тоді як при бактерійній пневмонії переважає лейкоцитоз.

Імунологічне обстеження виявило суттєве зниження більшості показників клітинного імунітету: зменшення відсотку CD3 до $38,6 \pm 1,9$ ($P < 0,05$), CD4 – до $27,0 \pm 1,1$ ($P < 0,001$), CD8 – до $11,6 \pm 0,9$ ($P < 0,001$). Імунорегуляторний індекс (IPI) дорівнював $2,33 \pm 0,11$ ($P < 0,001$). Майже втричі зріс вміст ЦІК – до $(178,6 \pm 8,9)$ од. ($P < 0,001$). Кількість CD16 і В-лімфоцитів практично не змінювалась. Щодо гуморальної ланки імунітету, відзначено підвищення концентрації IgA до $(1,23 \pm 0,13)$ г/л ($P < 0,05$) та IgM – до $(3,52 \pm 0,43)$ г/л ($P < 0,05$); на противагу вміст IgG у гострому періоді пневмонії виявився майже вдвічі меншим – $(4,96 \pm 0,51)$ г/л ($P < 0,01$). Різниці між групами не виявлено.

При пневмоніях у дітей дисбаланс клітинної і гуморальної ланок імунітету проявляється у зниженні Т- (зокрема Т-супресорів) і В-лімфоцитів та вмісту IgA та IgG [15]. За нашими даними, мало місце зменшення обох субпопуляцій – як Т-супресорів, так і Т-хелперів, а В-клітини не змінювались. Реєструвалось закономірне збільшення

IgM як показника активного інфекційного процесу. Відзначене значне зменшення IgG, що збігається з даними літератури [16] і може свідчити про слабку спроможність організму дитини до мобілізації власного імунного захисту.

В той же час зниження вмісту IgA, що було б природним при такому стані, оскільки відображає зниження місцевого імунітету, спостерігалось лише у 12,5 % обстежених дітей, ще у 18,7 % цей показник був у межах вікової норми, у всіх інших – значно підвищений.

Перебіг позалікарняної пневмонії був ускладнений обструктивним синдромом у половини дітей в обох групах; нейротоксичним – у 8,0 % дітей 1-ї групи і 3,0 % – 2-ї, кардіоваскулярним (8,0 %) – лише при респіраторному хламідіозі. В однієї дитини з контрольної групи пневмонія ускладнилась деструктивним процесом, що спонукало до її переведення в спеціалізований відділ під нагляд торакального хірурга.

Як преморбідний фон у дітей обох груп з майже однаковою частотою спостерігалися анемії різного ступеня (59,2 %), перинатальне ураження центральної нервової системи (17,6 %). Лімфатико-гіпопластична конституція переважала у дітей контрольної групи (24,2 проти 12,0 % дітей першої групи), у тому числі з рентгенологічно виявленою тимомегалією (відповідно по групах 18,2 і 12,0 %). У 2 дітей контрольної групи в анамнезі реєструвалась бронхіальна астма. Атопічний дерматит (8,0 %), рахіт (8,0 %) і гіпотрофію (12,0 %) відзначено лише у дітей 1-ї групи. Крім того, у 4 дітей (з обох груп) одночасно з пневмонією був діагнований катаральний отит.

Виявлено тенденцію до необхідності тривалішого стаціонарного лікування дітей з респіраторним хламідіозом: 64,3 % дітей першої групи і тільки 47,1 % – другої ($P > 0,05$) перебували в лікарні більше 11 днів.

На підставі проведеного аналізу можна рекомендувати обстеження дітей раннього віку з позалікарняними пневмоніями на респіраторний хламідіоз; за відсутності типової для пневмонії фізикальної симптоматики та при невідповідності стану хворого попередньому діагнозу, наявності тривалої дихальної недостатності та інтоксикації, неефективності терапії необхідне рентгенообстеження органів грудної порожнини для уточнення клінічного діагнозу; за наявності лабораторного підтвердження хламідіозу, при недостатній ефективності стартової терапії антибіотиками широкого спектру дії показана корекція лікування.

Висновки

1. У 45,2 % обстежених дітей раннього віку визначена хламідійно-бактерійна етіологія позалікарняної пневмонії.

2. Пневмонія хламідійно-бактерійної етіології частіше розвивається у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні.

3. У половини дітей відсутня типова для пневмонії фізикальна симптоматика при рентгенологічному підтвердженні діагнозу; захворювання часто супроводжується бронхообструктивним синдромом та має тенденцію до тяжкого перебігу у дітей першого року життя.

Література

1. McCracken G. H. Diagnosis and management of pneumonia in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – N 9. – P. 924-928.
2. Motomura K., Takasugi M., Furumoto A. Clinical features and etiology of community acquired pneumonia at a general hospital between 1994 and 1997 years // *Nihon Kokuiki Gakkai Zasshi.* – 2000. – N 4. – P. 267-272.
3. Javier Alvarez G.F., Castillo O.D., Romero Romero B. Prospective study of 228 community acquired pneumonia followed up in an outpatient clinic. Etiology and clinical-radiological progression // *Med. Clin. (Bars.)*. – 2001. – V. 116, N 5. – P. 161-166.
4. Малікова М.В. Проблема хламідіозів у сучасних умовах // *Інфекційні хвороби.* – 1998. – № 2. – С. 5-10.
5. Анастасій І.А. Діагностика інфекцій, спричинених *Chlamydomphila pneumoniae* // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6.05.2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 255-256.
6. Numazaki K., Ikebe T., Cyiba S. Detection of serual antibodies against *Chlamidia pneumoniae* by ELISA // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1996. – V. 14. – P. 179-183.
7. Heiskanen-Kosma T., Korpil M., Laurila A. et al. *Chlamidia pneumoniae* is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: serological results of a prospectiv, population-baset study // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1999. – V. 1, N 3. – P. 255-259.
8. Falk G., Gnarp J., Gnarp H. Prevalence of *Chlamidia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratori tract infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – V. 16, N 6. – P. 549-554.

9. Вишнякова Л.А., Никитина М.А., Петрова С.И. и др. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей // *Пульмонология.* – 2005. – № 3. – С. 43-47.

10. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P. et al. Clinical picture of CA C. pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamidial and pneumococcal pneumonia // *Torax.* – 1996. – V. 51. – P. 185-189.

11. Мавров І.І. Соціальні та медичні аспекти хламідійної інфекції // *Інфекційні хвороби.* – 2004. – № 2. – С. 5-11.

12. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. – К.: Здоров'я, 1986. – 167 с.

13. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного // *Лаб. бор. дело.* – 1981. – № 8. – С. 493-495.

14. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – К.: Здоров'я, 1978. – 196 с.

15. Кохан І. Імунологія: Підручник для студентів медичних і біологічних інститутів. – Київ-Торонто: Кобза, 1994. – 444 с.

16. Серний О.В. Стан імунної системи у дітей раннього віку при ускладнених формах гострої пневмонії // *Перинатологія та педіатрія.* – 2004. – № 3. – С. 38-43.

COURSE PECULIARITIES OF EXTRA-HOSPITAL PNEUMONIA OF CHLAMIDIA BACTERIAL GENESIS IN CHILDREN OF EARLY AGE

N.V. Banadyha, T.V. Tomashivska, N.A. Vasylyeva

SUMMARY. In 45,2 % children of early age with extra-hospital pneumonia has been determined chlamidia bacterial etiology of disease. There have been discovered some peculiarities of its course: local pulmonary symptomatology very often is masked by bronchial obstructive syndrome; almost in half of the kids there was absent typical for pneumonia percussion data symptomatology during X-ray confirmation of diagnosis; there is also observed a tendency to the serious course of illness. There have been given recommendations concerning examination of such children and all the necessary treatment corrections.

Key words: chlamidia bacterial pneumonia, course peculiarities, children of early age.

О.В. Усачова

ПІДХОДИ ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНОЇ ТА НАБУТОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

Запорізький державний медичний університет

Проаналізовано особливості перебігу вродженої та набутої цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції у дітей раннього віку, на основі чого розроблені рекомендації щодо підходів до диференційної діагностики терміну інфікування.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, імунітет, діти.

Цитомегаловірусна інфекція належить до широко розповсюджених захворювань, про що свідчить наявність специфічних антитіл в середньому у 70-90 % дорослих [1-5]. В Україні позитивними до ЦМВ є більш ніж 80 % жінок фертильного віку. Доведено передачу інфекції від матері до плоду (пренатальна, перинатальна чи постнатальна). Сучасні світові статистичні дані вказують на те, що 0,5-2,5 % дітей народжується вже інфікованими ЦМВ [6, 7]. При цьому лише 0,1-0,5 % новонароджених мають клінічні ознаки вродженої інфекції. Вроджена ЦМВ інфекція має досить різноманітну клінічну картину – від повної відсутності клінічних проявів до фульмінантної дисфункції уражених органів. Приблизно 90 % дітей з вродженою ЦМВ інфекцією не мають будь-яких клінічних ознак при народженні. Однак у 0,5-15 % таких пацієнтів існує ризик розвитку психомоторних, слухових, неврологічних, зорових і зубних аномалій протягом перших кількох років життя [2, 6, 7].

У перші роки життя ще 42-55 % дітей інфікується ЦМВ і важливу роль у ранній постнатальній передачі вірусу відіграє грудне вигодовування [1, 2, 6]. При цьому постнатальна цитомегаловірусна інфекція перебігає легше і практично не залишає після себе тяжких резидуальних явищ і пізніх патологічних змін.

Діагностика як вродженої, так і набутої ЦМВ інфекції у дітей раннього віку утруднюється різноманітністю клінічних форм хвороби і наявністю в крові дитини «материнських антитіл» [3, 7, 8].

Метою роботи було: на базі проведення порівняльного клініко-лабораторного аналізу перебігу вродженої та набутої цитомегаловірусної інфекції у дітей першого року відпрацювати деякі диференційно-діагностичні критерії визначення терміну інфікування ЦМВ.

Матеріали і методи

Для реалізації мети роботи провели специфічне обстеження та динамічне клініко-лабораторне спостереження за 86 дітьми першого року життя з підтвердженою цитомегаловірусною інфекцією. За віком діти були розподілені наступним чином: 14 (16,3 %) – новонароджені, 42 (48,8 %) – віком від 1 до 3 міс. життя, 23 (26,7 %) – від 3 до 6 міс., 7 (8,2 %) – від 6 до 12 міс. Дівчаток було 46 (53,5 %), хлопчиків – 40 (46,6 %).

Для діагностики цитомегаловірусної інфекції імуноферментним методом при первинному звертанні та в динаміці спостереження у крові дітей визначали рівні антицитомегаловірусних IgG і наявність специфічних IgM. Титри антитіл у крові дітей порівнювали з рівнем відповідних імуноглобулінів крові матері. У біоматеріалах (слини та сечі) визначали нуклеотидні послідовності ДНК ЦМВ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати досліджень та їх обговорення

Діагностика терміну інфікування ЦМВ базувалася на результатах динамічного специфічного обстеження дітей та їх матерів (табл. 1).

Як видно з таблиці, діагноз вродженої ЦМВ інфекції встановлювали на підставі наявності високої концентрації антицитомегаловірусних імуноглобулінів G крові, титр яких перевищував материнський вже при первинному обстеженні і в динаміці спостереження зростав. Такі показники мали місце у 32 дітей і у 8 поєднувалися із ПЛР+. У 10 хворих при первинному обстеженні на першому місяці життя визначали позитивні специфічні IgM та наростаючі в динаміці спостереження титри IgG, які ще у 9 дітей поєднувалися з позитивною ПЛР-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Підходи до специфічної діагностики вродженої та набутої ЦМВ інфекції у дітей раннього віку

Варіант	Рівень анти-ЦМВ IgG		Анти-ЦМВ IgM	ПЛР (ДНК)- ЦМВ – сеча, слина)	Висновок
	первинне обстеження	динаміка спостереження			
A	Високі, що дорівнюють материнським	Зростання	±	±	Вроджена ЦМВ інфекція
B	Невисокі	Зростання	+	+	
C	Нижчі за материнські	Зниження в перші місяці з подальшим зростанням після 3-6-го міс. життя	±	±	Набута ЦМВ інфекція
D	Відсутні	Зростання після 3-6-го міс. життя	+	+	

реакцією. Наведені дані специфічного обстеження також свідчили про вроджену ЦМВ-інфекцію.

Діагностика набутої ЦМВ інфекції базувалася на наступних даних специфічного обстеження крові дітей: динамічне зниження титру анти-ЦМВ IgG у перші 2-3 міс. життя з подальшим їх зростанням після 3-6-го місяця, що відмічалось у всіх 27 хворих. У 6 дітей цієї групи додатково визначали позитивні IgM, у 2 – IgM+ та ПЛР+, у 4 – ПЛР+.

Таким чином, після проведення динамічного специфічного обстеження у 59 дітей було встановлено факт внутрішньоутробного, а у 27 – постнатального інфікування ЦМВ.

У подальшому ми провели аналіз клінічних особливостей перебігу хвороби у дітей, інфікованих ЦМВ у різні терміни (внутрішньоутробно чи постнатально).

Проведений аналіз клініко-лабораторних даних хворих із вродженою ЦМВ інфекцією показав, що домінуючим клінічним симптомом була тривала неонатальна жовтяниця, яка мала місце у 35 (59,3 %) пацієнтів, супроводжувалася гепатоспленомегалією і в середньому тривала (25,0±16,2) діб. У 15 дітей з неонатальною жовтяницею було відмічено підвищення рівня АлАТ і в одного – тромбоцитопенію. Другим за частотою синдромом при вродженій ЦМВ інфекції був синдром перинатального ураження ЦНС (zareestrovаний у 26 дітей – 24,1 %, який у 12 пацієнтів поєднувався з тривалою неонатальною жовтяницею. Слід відзначити, що у 4 дітей було діагностовано тяжке ураження центральної нервової системи: у 2 – лікворно-гідроцефальний синдром, в 1 – тетрапарез, в 1 – атрофія зорового нерва. Лише 10 пацієнтів (16,6 %) цієї групи, за даними клініко-лабораторного обстеження, були практично здоровими.

У групі дітей, в яких, за даними специфічного обстеження, було діагностовано постнатальну ЦМВ інфекцію, провідним симптомом маніфестації патології був бронхітний (реєструвався у 21 дитини). Прояви гострого бронхіту виникали на фоні клінічних ознак катарального ураження слизових оболонок ротоглотки та супроводжувалися підвищенням температури тіла. Частіше ураження бронхів набувало характеру бронхообструктивного синдрому. Саме на фоні таких проявів реєструвалося підвищення титру анти-ЦМВ IgG крові дитини та позитивні IgM. У середньому епізод гострого бронхіту при постнатальній ЦМВ інфекції виникав на (5,2±2,2)-му місяці життя і тривав (10,0±3,8) діб. У 12 пацієнтів на фоні гострого бронхіту було zareestrovano гепатомегалію та нетривале підвищення рівня АлАТ. У 6 дітей, в яких, за даними специфічного обстеження, було встановлено факт постнатального інфікування ЦМВ, жодних клінічних ознак патології не було – вони були практично здорові.

Висновки

1. Превалюючими клінічними ознаками вродженої ЦМВ інфекції є синдроми тривалої неонатальної жовтяниці з гепатоспленомегалією та перинатального ураження ЦНС, які реєструються з періоду новонародженості та мають торпідний перебіг.

2. Набута ЦМВ інфекція на першому році життя частіше дебютує проявами гострого обструктивного бронхіту, який майже у половини хворих супроводжується гепатомегалією та нетривалим підвищенням рівня АлАТ.

3. Отримані дані можуть бути використані для проведення диференційної діагностики між врод-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

женою та набутою ЦМВ інфекцією у дітей раннього віку.

Література

1. Епідеміологія, клініка, лабораторна діагностика, лікування і профілактика цитомегаловірусної інфекції у дітей: Методичні рекомендації. – Харків, 1999. – 35 с.
2. Ершов Ф.И., Касьякова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об этиологии, клинике, диагностике и терапии) // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 2-5.
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 94 с.
4. Ткаченко Ю.П., Леженко Г.О., Гиря О.М., Каменщик А.В. Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії цитомегалії та токсоплазмозу. – Запоріжжя, 2005. – 48 с.
5. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии: Пособие для врачей / Под ред. проф. Серова В.Н. – Москва, 2000. – 40 с.
6. Чернышова Л.И. Цитомегаловирусная инфекция // Сучасні інфекції. – 1999. – № 3. – С. 71-79.
7. Johnson K.E. Overview of TORCH infections / UpToDate, 2002.

8. Obriadina A., Ulanova T., Sviridova N. et al. Pattern of Epitope-Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples // The 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. – Paris, 2003.

APPROACHES TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL AND ACQUIRED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE

O.V. Usachova

SUMMARY. Features of congenital and acquired cytomegalovirus infection course in children of early age was analyzed. Based on that recommendations concerning the methods of approaches to the differential diagnosis of infectioning terms were offered.

Key words: cytomegalovirus infection, immunity, children.

© Нематов А.С., Мусабаев Е.І., Мустанов А.Н., Таджиниязов Б.С., 2007
УДК 616-036.22-616-071-078

А.С. Нематов, Е.І. Мусабаев, А.Н. Мустанов, Б.С. Таджиниязов

ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ХОЛЕРНИХ ВІБРІОНІВ СЕРОГРУПИ O139 БЕНГАЛ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ЛЮДЕЙ НА ТЕРИТОРІЇ РЕСПУБЛІКИ УЗБЕКИСТАН

Центр профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій МОЗ РУз,
НДІ вірусології МОЗ РУз (Ташкент, Узбекистан)

У роботі представлені дані з вивчення біологічних властивостей холерних вібріонів серогрупи O139, виділених з 1994 по 2006 рр. від хворих з гострими кишковими інфекціями в Республіці Узбекистан. За допомогою моноварних сироваток серогруп O2-O83, одержаних в Саратовському протичумному інституті «Мікроб», визначені вібріони серогрупи O139. З 10 штамів холерного вібріона серогрупи O139, виділених в Узбекистані, 1 ізолюваний від прибулого хворого з Пакистану, штам гемоліз-негативний, високовірулентний, 9 – ізолювано від хворих з Кашкадар'їнської (7) і Сирдар'їнської (2) областей, штами гемоліз-позитивні, слабовірулентні.

Ключові слова: холера, вібріон, серогрупи, O139 Бенгал, вірулентність.

Нова сторінка в епідеміології холери почалась в 1992 р., коли в Індії і Бангладеш раптово з'явився патогенний холерний вібріон з новими біологічними властивостями, який, витіснивши вібріони Ель-Тор, спричинив епідемії в багатьох країнах [1]. Поява збудника холери нової серогрупи O139, згідно з даними ряду дослідників, стала наслідком набуття патогенним клоном вібріонів Ель-Тор, у процесі горизонтального перенесення, чужорідних ділянок ДНК, що містять гени раніше невідомого O139-антигену, полісахаридної капсули, а також резистентності до ряду антибіотиків [2, 3].

Поява в Індії збудника холери нової серогрупи O139 Бенгал створила чимало проблем у діагностиці й профілактиці цього захворювання [4].

Після офіційного визнання холерних вібріонів O139 серогрупи збудником холери і повідомлень ряду дослідників про виявлення токсигенних (ctx+) штамів серед холерних вібріонів інших серогруп стала очевидною доцільність проведення моніторингу за холерними вібріонами не серогруп O1, із серологічною диференціацією їх у поєднанні з ха-

рактеристикою молекулярно-біологічними методами на наявність генів токсигенності [5].

Холерний вібріон серогрупи O139 Бенгал вперше виділений в Республіці Узбекистан в 1994 р., коли було зареєстровано занесення холери O139 серогрупи з Пакистану [3]. Громадянин Республіки Узбекистан, який проживав у м. Фергані, прибув 10 серпня 1994 р. з Пакистану і 12 серпня при лабораторному обстеженні [6] у нього був знайдений холерний вібріон O139 серогрупи.

Після цього випадку, всі культури холерних вібріонів не серогрупи O1, що надходять на зберігання в лабораторію епідеміології і бактеріології холери ЦПКОНІ МОЗ РУз із Республіканського Центру Держсанепіднагляду (ЦДСЕН), вивчалися на аглютинабельність з аглютинуючою холерною сироваткою O139.

Метою дослідження було вивчення біологічних властивостей холерних вібріонів серогрупи O139 Бенгал, виділених від людей на території Республіки Узбекистан.

Матеріали і методи

Для вивчення в лабораторії епідеміології і бактеріології холери ЦПКОНІ МОЗ РУз були відібрані штами холерних вібріонів не серогрупи O1, виділені від людей і з об'єктів довкілля. Досліджувані культури були заздалегідь вивчені за морфологічними, культуральними та основними біохімічними властивостями, що визначають їх приналежність до виду холерних вібріонів не серогрупи O1 за допомогою загальноприйнятих методів.

Для ідентифікації холерних вібріонів не O1 і O139 застосовували сироватки діагностичні холерні не O1 групи: полівалентну O2-O40, групові NN 1-5 і моноварні O2-O83 адсорбовані кролячі рідкі, O139 адсорбовану кролячу суху для реакції аглютинації, виготовлені в Російському науково-дослідному протичумному інституті «Мікроб». Сироватки використовували в реакції аглютинації відповідно до інструкції з їх застосування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні аглютинабельності холерних вібріонів серогрупи не О1, співробітниками лабораторії епідеміології та бактеріології холери ЦПКОНІ МОЗ РУз було виявлено 10 штамів холерних вібріонів серогрупи не О1, що аглютинуються холерною сироваткою О139. У тому числі: з Каш-

кадар'їнської області – 7; із Сирдар'їнської області – 2 і з Ферганської області – 1 штам. Всі штами були виділені від людей в 1994 р. (табл. 1).

Усі штами холерного вібріона серогрупи О139 були виділені в 1994 р. тільки від людей. З об'єктів навколишнього середовища в 1994 р. і в подальші роки від людей на території Республіки Узбеки-

Таблиця 1

Розподіл вивчених штамів холерних вібріонів серогруп О139 за територіями, термінами і джерелами виділення

Місце виділення (області Узбекистану)	Рік виділення	Всього вивчено штамів	З них	
			від хворих	з об'єктів довкілля
Ферганська	1994	1	1	-
Кашкадар'їнська	1994	7	7	-
Сирдар'їнська	1994	2	2	-
Разом		10	10	-

тан не було виділено жодної культури серогрупи О139.

Відсутність холерних вібріонів серогрупи О139 в об'єктах довкілля і серед людей в подальші роки може бути наслідком мінливості холерних вібріонів. Можливо також, що холерні вібріони серогрупи О139 в об'єктах навколишнього середовища і у людей були, але через нестачу діагностичних сироваток О139 вони ідентифікувалися як холерний вібріон серогрупи не О1.

Усі штами холерного вібріону серогрупи О139, виділені від людей на території Республіки Узбекистан, були типовими за морфологічними, культуральними й основними біохімічними властивостями.

Штами давали реакцію аглютинації з холерною сироваткою О139. Вони не аглютинувались холерною О1 видоспецифічною сироваткою, а також типоспецифічними сироватками Огава, Інаба і RO-сироваткою. Штами не лізувались холерними діагностичними фагами – класичним, Ель-Тор, ДДФ і ДАР.

Штами холерного вібріону серогрупи О139, виділені від людей з Кашкадар'їнської і Сирдар'їнської областей, були гемоліз-позитивними, слабо вірулентними, а штам, ізольований від прибулих з Пакистану – гемоліз-негативним, високовірулентним. З цього випливає, що авірулентні й вірулентні штами холерного вібріону серогрупи О139, мабуть, мають різне походження.

Всі штами холерного вібріону серогрупи О139, виділені від людей на території Республіки Узбекистан, були чутливими до тетрацикліну і левоміцетину, але нечутливими до поліміксину.

Отримані дані підтверджують, що практично кожний, виділений від людей і з навколишнього сере-

довища, штам холерного вібріону серогрупи не О1 вимагає детального, поглибленого вивчення.

В даний час застосування сучасних методів генотипування свідчить про існування у довкіллі величезного пулу генотипів, що забезпечують генетичну різноманітність холерних вібріонів, таку необхідну для селекції епідемічно значущих клонів з найнесподіванішими властивостями (антибіотикорезистентність, нові токсини та ін.).

Висновки

1. В Узбекистані у 1994 р. вперше було зареєстровано занесення холери О139 з Пакистану – від хворого виділений високовірулентний штам.

2. При дослідженні культур холерних вібріонів серогрупи не О1, що надійшли на зберігання в лабораторію епідеміології та бактеріології холери ЦПКОНІ МО РУз із Республіканського ЦДСЕН у 1994 р., виявлені штами холерних вібріонів О139 Бенгал, які раніше ніколи не виділялися на території Республіки.

3. При вивченні біологічних властивостей холерних вібріонів серогрупи О139, виділених з 1994 по 2006 рр. від хворих з гострими кишковими інфекціями в Республіці Узбекистан, встановлено, що вони за морфологічними, культуральними і основними біохімічними властивостями типові, слабо вірулентні та чутливі до тетрацикліну і левоміцетину.

Література

1. Ломов Ю.М. Современные представления о холере // Журн. эпидемиол. – 2004. – № 1. – С. 7-12.
2. Смирнова Н.И., Челдышова Н.Б., Костромитина Е.А. Антибиотикорезистентность холерных вибрионов О139 се-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

погруп // Холера: Матер. VII Росс. науч.-практ. конф. – Ростов-на-Дону, 2003. – С. 13-24.

3. Mooi F.R., Bik E.M. Double-blind treatment study of cholera comparing // Trends Microbiol. – 1997. – V. 5, N 4. – P. 161-165.

4. Сагымбек У.А., Утепова И.Б., Мусагалиева Р.С. и др. Холерный вибрион серогруппы O139 Бенгал в Индии и возможные эпидемиологические последствия для стран СНГ // Холера: Матер. VIII Росс. науч.-практ. конф. – Ростов-на-Дону, 2003. – С. 152-154.

5. Cramp J.A., Borr C.A., Greene K.D. et al. The epidemiology and etiology of acute diarrhea // J. Infect. Dis. – 2003. – V. 187, N 5. – P. 866-868.

6. Нематов А.С. Современные представления о мировом распространении, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике холеры. – Ташкент, 1998. – 46 с.

FEATURES OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF VIBRIO CHOLERA O139 OF SEROGROUP BENGAL, ALLCATER FROM PEOPLE IN TERRITORY OF REPUBLIC UZBEKYSTAN

A.S. Nematov, E.I. Musabayev, A.N. Mustanov,
B.S. Tadzhyiyazov

SUMMARY. Data on studying of biological properties of *Vibrio cholera* O139 serogroup are submitted in this work. This *Vibrio* have been allocated from 1994 to 2006 from patients with acute intestinal infections in Republic Uzbekistan. Cholera O139 serogroup was determined with help of monoreceptor sera of O2-O83 serogroup which were obtained in Saratov Research Institute for Plague Control «Microbe». In Uzbekistan 10 strains of *Vibrio cholera* of O139 serogroup have been allocated. Among them one *Vibrio cholera* of O139 serogroup was isolated from arrived patient from Pakistan (strain as haemolysis-negative, highly virulent), 9 were isolated from patients from Kashkadarya (7) and Syrdarya (2) regions, strains were haemolysis-positive, low-virulent.

Key words: cholera, vibron, serogroups, O139 Bengal, virulence.

© Колектив авторів, 2007

УДК 616.981.48-053.2:615.33

Л.В. Пипа, О.В. Піддубна, М.М. Мургіна, Л.І. Яруш, Т.В. Бубляс, А.В. Філик

ЗМІНА ЕТІОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ БАКТЕРІЙНИХ ЗБУДНИКІВ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ЇХ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ДІТЕЙ ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Хмельницька обласна
інфекційна лікарня

Відображено етіологічну структуру бактерійних патогенів у розвитку гострих інфекційних діарей у дітей. Клебсієла, ентеробактер, золотистий стафілокок були найбільш поширеними збудниками гострих діарей у дітей Хмельницької області за період з 2002 по 2006 рр. Чутливість і резистентність до антибіотиків цих патогенів змінилась за даний період.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, збудники, чутливість до антибіотиків.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є актуальною проблемою через їх широке розповсюдження і ту роль, яку вони відіграють у формуванні гастроін-

тестинальної патології у дітей. Вони залишаються однією з найчастіших причин захворюваності і смертності дітей раннього віку. За розповсюдженістю ГКІ займають друге рангове місце після гострих респіраторних захворювань [1, 2].

Етіологічна структура ГКІ залишається невиченою і нерозшифрованою у 60-70 % хворих дорослих і дітей. Невиправдано велику роль в етіології ГКІ приділяють представникам умовно-патогенної флори (УПФ) та стафілококам [3].

Останнім часом з'явилися нові погляди на критерії постановки діагнозу змішаної форми ГКІ – якісно нової інфекції. У сучасних умовах, коли

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

існують епідеміологічні та екологічні передумови для росту питомої частки хвороб, які виникають при одночасному інфікуванні двома і більше збудниками, зростає цікавість до цієї складної і не до кінця вирішеної проблеми [3-5].

Питання етіології ГКІ тісно пов'язані з проблемами патогенезу, особливостями клініки та перебігу, принципами призначення етіотропної й патогенетичної терапії.

Розширення спектру етіологічно значимих агентів у виникненні ГКІ, поява змішаних форм призвели до необхідності вивчення сучасної етіологічної структури ГКІ і зміни чутливості патогенів до антибактерійних засобів.

Матеріали і методи

З метою вивчення етіологічної структури ГКІ у Хмельницькій області проведено аналіз 2 623 історій хвороб дітей, які перебували на лікуванні в Хмельницькій інфекційній лікарні за період з 2002 по 2006 р., з них у 1 821 дитини встановлено етіологічну причину хвороби, що складає 68,7 %.

Вік дітей з ГКІ із встановленим збудником коливався від 1 міс. до 15 років. Серед дітей Хмельницької області з ГКІ переважали діти раннього віку (80,8 %), з них діти 1-го року життя – 990 осіб, що складає 54,4 % (64,0 % – діти першого півріччя). Зростання захворюваності на гострі кишкові інфекції у дітей спостерігалось у 2005 р. та значне зниження її (в 3,5 разу) – у 2006 р.

Більше госпіталізовано хворих з міста, ніж із села, однак за цими даними не можна робити висновок про те, що на ГКІ більше хворіли міські діти, оскільки сільські діти, у більшості, лікувались в інфекційних стаціонарах центральних районних лікарень, а в Хмельницьку інфекційну лікарню направлялись лише ті особи, у яких був тяжкий ступінь хвороби.

Матеріалом для діагностики ГКІ служили фекалії, блювотні маси, промивні води шлунку, кров. Для виділення ентеробактерій у чистій культурі дотримувались ряду умов: максимально ранній посів взятого матеріалу, підбір відповідних живильних середовищ для первинного посіву (середовище Плоскірева, Ендо, ВСА, селенітовий та жовчний бульйон), техніка посіву.

При прямому посіві використовували штриховий метод, який дає можливість виявити присутність росту патогенних ентеробактерій, УПФ і стафілококів.

Використання кількісного методу (за Голдом) дало можливість виділяти представників УПФ, неферментуючі бактерії, стафілококи в кількісному варіанті для визначення етіологічного значення цих мікроорганізмів.

Чутливість до антибіотиків (АБ) визначали диско-дифузійним методом на живильних середовищах російського й українського виробництва. Критеріями діагностичного зна-

чення виявленого мікробного агента в розвитку ГКІ вважали виділення будь-якої кількості патогенів і 10^6 КУО/мл – для УПФ.

Поряд з бактеріологічними дослідженнями випорожнень та ідентифікацією збудника за кількісними і якісними характеристиками використовували серологічні методи діагностики з визначенням специфічних антигенів у крові: РПГА з шигельозним, сальмонельозним, ерсініозним діагностикумами.

Для визначення етіологічної структури і чутливості до АБ виділених збудників було проаналізовано результати 7,5 тис. загальних бактеріологічних досліджень випорожнень, з них 3 тис. кількісних посівів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері в операційній системі Windows-XP з використанням Microsoft Office XP.

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведених досліджень у 1 821 (62,7 %) дитини встановлено етіологію ГКІ. Кількісну характеристику основних збудників ГКІ, які виявлені у хворих дітей за період з 2002 по 2006 рр., наведено в таблиці 1.

Питома вага УПФ у структурі ГКІ у дітей складає 81,2 %, що узгоджується з даними Н.В. Воронцової, Л.Н. Мазанкової [3].

За останні 5 років загальна кількість дітей Хмельницької області, хворих на сальмонельоз, зменшилась в 1,6 разу. Так, якщо у 2002-2003 рр. встановлено сальмонельоз у 71 дитини, яка перебувала на лікуванні в Хмельницькій міській інфекційній лікарні, то в 2005-2006 рр. – 44 випадки. Однак, кількість хворих на сальмонельоз, зумовлений штамами *S. typhimurium*, протягом 5 років утримувалась на одному рівні, що свідчить про їх «госпітальне» походження.

Сальмонельозна інфекція в етіологічній структурі ГКІ виявляється однаково часто у дітей усіх вікових груп. У дітей першого року життя переважало внутрішньогоспітальне інфікування з виділенням у них *S. typhimurium*. На цю ж закономірність вказують і інші автори [3].

Зростання захворюваності на шигельоз у 2005 р. зумовлено спалахом, який стався у м. Нетішин. У 2006 р. намітилось значне зниження захворюваності на шигельоз серед дітей Хмельницької області. Значно частіше виявлявся шигельоз у дітей старше 3 років (117 випадків, що становить 74,5 %). У більшості ця недуга була встановлена як моноінфекція. Основними збудниками були штами *S. sonnei*.

Значну частку в етіології ГКІ займає УПФ, яку досліджували шляхом бактеріологічного аналізу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Кількісна характеристика збудників ГКІ у дітей за період 2002-2006 рр.

Збудник	Роки											
	2002		2003		2004		2005		2006		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<i>Salmonella</i>	38	9,5	33	10,2	20	5,9	28	4,5	16	7,9	135	7,1
<i>Shigella</i>	26	6,5	25	7,8	18	5,3	84	13,5	4	2,0	157	8,3
<i>Klebsiella</i>	128	31,9	67	20,8	69	20,3	203	32,4	40	19,8	507	26,8
<i>Enterobacter</i>	76	18,9	71	22,0	82	24,2	161	25,7	82	40,6	472	25,0
<i>S. aureus</i>	85	21,3	56	17,4	88	26,0	84	13,5	28	13,9	341	18,0
<i>Citrobacter</i>	26	6,5	28	8,7	29	8,6	27	4,3	7	3,5	117	6,2
<i>Proteus</i>	11	2,8	25	7,8	24	7,0	29	4,6	21	10,4	110	5,8
<i>Pseudomonas</i>	3	0,7	5	1,6	3	0,9	4	0,6	3	1,5	18	1,0
<i>E. coli</i>	5	1,2	10	3,1	5	1,5	2	0,3	0	0	22	1,2
<i>Yersinia</i>	3	0,7	2	0,6	1	0,3	4	0,6	1	0,4	11	0,6
Всього	401	100,0	322	100,0	339	100,0	626	100,0	202	100,0	1890	100,0
з них комбінація збудників	3	0,7	20	6,2	6	1,8	25	4,0	15	7,4	69	3,7

з підрахуванням кількості виділених збудників в 1 г випорожнень. Серед УПФ перше рангове місце займають клебсієли, серед них найчастіше траплялась *K. pneumonia* (74 %), рідше – *K. oxytoca* (26 %), серед ентеробактерій – *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. aggl.*

Золотистий стафілокок, клебсієла, ентеробактер – основні збудники ГКІ у дітей першого року життя, особливо першого півріччя. Однак ентеробактеріози мали значну тенденцію до зростання їх ролі як етіологічного чинника ГКІ протягом 5 років. Найчастіше виділялись штами *E. aerogenes* (46,8 %). Серед стафілококів виділяли *S. aureus*, значно рідше *S. ruogenes*. Протягом останніх 5 років спостерігались стійко високі показники захворюваності на ГКІ, зумовлені стафілококами, що суперечить даним Н.В. Воротинцевої і Л.Н. Мазанкової [3].

Серед *Citrobacter* траплялись *C. freundii*, *C. diversis*. Проведений аналіз цитробактеріозів виявив тенденцію до зростання їх кількості, особливо зумовлених *C. diversus*.

Однак зовсім рідко виділяли єрсиній, синьогнійні палички, ешерихії. У поодиноких випадках знаходили ацинетобактерії. Зовсім не виявляли кампілобактерії.

Серед ешерихій найчастіше знаходили ентеропатогенні штами і саме у дітей першого року життя. На другому місці – ентеротоксичні ешерихії, зовсім не виділяли ентероінвазивних штамів ешерихій.

Мікст-інфекції спостерігались в 0,7; 6,2; 1,8; 4,0; 7,4 % відповідно протягом періоду 2002-2006 рр. Найчастішими асоціаціями були 2-3 представники УПФ, сальмонели і збудники УПФ (у 3 випадках), ешерихія і золотистий стафілокок (2), псевдомонада і клебсієла (2 випадки).

Аналізуючи дані, отримані при визначенні чутливості виділених сальмонел до антибіотиків, слід відзначити, що у 2002-2003 рр. вони найбільш чутливі в даній ранговій послідовності до фторхінолонів (у 61,0 % випадків до норфлоксацину, у 33,0 % – до ципрофлоксацину), III покоління цефалоспоринов (у 40,5 % – до цефтриаксону, 28,2 % – до цефтазидиму), аміноглікозидів (у 42,8 % – до гентаміцину, у 23,6 % – до тобраміцину, у 19,0 % – до амікацину), левоміцетину (33,3 %), ампіциліну (28,2 %).

Виразена резистентність мала місце до тетрацикліну (42,4 %), ампіциліну (54,8 %), цефтазидиму (21,4 %), левоміцетину (28,2 %), рифампіцину (30,9 %).

У 2005-2006 рр. знизилась чутливість до цефалоспоринов (до цефтриаксону з 40,5 до 13,3 %, цефтазидиму – з 28,2 до 3,0 %), гентаміцину (з 42,8 до 18,0 %), фторхінолонів (норфлоксацину – з 61,9 до 23,0 %, ципрофлоксацину – з 33,3 до 26,0 %), на одному рівні залишилась чутливість сальмонел до похідних ампіциліну, зросла до левоміцетину (з 33,0 до 43,3 %), тобраміцину (з 23,0 до 36,7 %), карбеніциліну (до 26,4 %). Стабільною, але помірно, залишається чутливість сальмонел

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

до цефепіму і карбопенемів. Можливо, це пов'язано з малою кількістю випадків, де визначалась чутливість сальмонел до даних антибіотиків.

Шигели у 2002-2003 рр. були найбільш чутливі до фторхінолонів (53,5 %), ампіциліну (50,0 %), цефалоспоринів (40,0 %), левоміцетину (23,0 %). У 2005-2006 рр. зросла чутливість до левоміцетину у 3,5 рази (з 23,0 до 83,5 %). На одному рівні залишається чутливість до фторхінолонів, цефазоліну, однак знизилась у 1,5 рази до цефтриаксону, гентаміцину (з 53,0 до 37,3 %), ампіциліну (з 50,0 до 26,5 %).

Чутливість стафілококів у дітей різних вікових груп була високою у 2001-2002 рр. до оксациліну (44,0 %), макропену (40,2 %), ампіциліну (42,6 %), цефтриаксону (35,4 %), гентаміцину (40,2 %), відносно низька чутливість до фторхінолонів (23,0 %), аміноглікозидів і тетрацикліну (12,0 і 13,2 % відповідно). Чутливість до стафілококового фагу була у 60,8 %, однак у 32,8 % – резистентність, тому при призначенні фагу слід визначати чутливість до нього.

У 2005-2006 рр. дещо знизилась чутливість стафілококів до оксациліну (з 44,0 до 33,0 %) і підвищилась до нього резистентність (з 8,5 до 14,5 %), знизилась чутливість до еритроміцину (з 40,2 до 25,0 %), у 4 рази – до цефтриаксону (з 35,4 до 8,5 %), підвищилась чутливість до аміноглікозидів (канаміцину, амікацину), однак знизилась в 2 рази до гентаміцину, цефаліксину, на одному рівні – до фторхінолонів.

Залишається високою чутливість клебсієли і протею до аміноглікозидів, фторхінолонів, карбопенемів, цефалоспоринів III-IV покоління. Зросла резистентність ентеробактерій до ампіциліну, левоміцетину, фторхінолонів.

Таким чином, чутливість і резистентність до антибіотиків збудників ГКІ у 2005-2006 рр. у Хмельницькій області різна і залежить від етіологічного фактора, що слід пам'ятати при призначенні етіотропної емпіричної стартової терапії у дітей із захворюваннями травного каналу інфекційного генезу.

Висновки

1. Найчастішими збудниками ГКІ у дітей Хмельницької області в останні роки є УПФ, а саме: клебсієла, ентеробактер, стафілокок.

2. Протягом останніх 5 років знизилась чутливість сальмонел до цефалоспоринів, аміноглі-

козидів, фторхінолонів і зросла до левоміцетину, карбеніциліну. Шигели залишаються чутливими до фторхінолонів, левоміцетину, однак зросла їх резистентність до цефтриаксону, ампіциліну.

3. Збільшилась резистентність стафілококів до оксациліну, макролідів, цефтриаксону, гентаміцину, однак залишається високою чутливість до фторхінолонів, амікацину, тобраміцину, цефалоспоринів IV покоління, помірно – до захищених ампіцилінів, цефалоспоринів I-II покоління. Зросла резистентність ентеробактерій до ампіциліну, левоміцетину, фторхінолонів.

Література

1. Крамарев С.О. Досвід лікування ГКІ у дітей // Сучасні проблеми клінічної педіатрії: Матер. III Конгресу педіатрів України. – Київ, 2006. – С. 219-220.
2. Незгода І.І. Сальмонельозна інфекція у дітей раннього віку – клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування: Дис. ... д.м.н. – Вінниця, 2002. – 396 с.
3. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 476 с.
4. Ершова И.Б., Коваленко И.В., Кунечина Е.Н. Этиопатогенетическая терапия инфекционной диареи в практике врача-педиатра // Сучасні проблеми клінічної педіатрії: Матер. III Конгресу педіатрів України. – Київ, 2006. – С. 212-214.
5. Юлиш Е.И., Подоляка П.В., Бухтияров Е.В., Коринева Л.С. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничной пневмонии и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение 5 лет (2001-2006 гг.) // Здоровье ребенка. – 2006. – № 2. – С. 11-15.

CHANGE OF ETIOLOGIC STRUCTURE OF BACTERIAL PATHOGENES OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS AND THEIR ANTIBIOTIC SENSITIVENESS AT CHILDREN OF KHMELNYTSKY REGION

L.V. Pyra, O.V. Piddubna, M.M. Murhina, L.I. Yarush, T.V. Bublyas, A.V. Filyk

SUMMARY. *Etiologic structure of the bacterial pathogens in development of acute infectious diarrheas in children was studied. Klebsiella, enterobacter and staphylococcus aureus were the most common bacterial etiologic causes of diarrheas in children of Khmelnytsky region during 2002-2006. The sensitivity and the resistance to antibiotics depends on the etiologic agent and was changing during the research time.*

Key words: *acute intestinal infections, pathogens, sensitivity to antibiotics.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 6.16-002.5-053.2-07

В.В. Власенко, Г.К. Палій, І.Г. Власенко, С.А. Колодій, С.П. Василенко
ЦИКЛ РОЗВИТКУ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ В КРОВІ ТА
ЙОГО ВИЯВЛЕННЯ

Подільський науково-дослідний центр туберкульозу, Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

Показаний цикл розвитку збудника туберкульозу в крові та запропоновано новий високоспецифічний експрес-метод для виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) у мазках капілярної крові з наступним бактеріологічним підтвердженням шляхом виділення чистої культури МБТ за 2-5 діб. Цей метод дає можливість виявити збудника туберкульозу на ранній стадії захворювання, коли загальноприйнятою методикою він ще не діагностується.

Ключові слова: туберкульоз, збудник, прискорена бактеріологічна діагностика.

Немає сумніву, що сьогодні туберкульоз став ключовою проблемою не тільки для охорони здоров'я, але, певною мірою, для всього суспільства. Про це свідчить ретроспективний аналіз, що в минулому туберкульоз забирив більше життів, ніж війни, «вбивав» найкращих людей. Досить згадати імена Л. Українки, А. Чехова, С. Руданського, В. Белінського, Н. Добролюбова, Дж. Байрона, які безпосередньо «потерпіли» від туберкульозу. Якщо звернутись до творчості того ж А. Чехова, О. Дюма, І. Тургенєва, Е.М. Ремарка, Д. Верді, Д. Пучіні, де у відомих творах «головною» дієвою особою є туберкульоз, стає зрозумілим, наскільки ця проблема була актуальною в минулому і залишається сьогодні [1].

З трибуни Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) сказано: «Ми перебуваємо на порозі глобальної кризи в галузі інфекційних захворювань. Але жодна держава не може себе застрахувати від цієї небезпеки та не має права ігнорувати цю загрозу». Тому ВООЗ з 1993 р. проголосила туберкульоз глобальною небезпекою [2].

У 1995 р. рішенням ВООЗ в Україні було оголошено епідемію туберкульозу. Слід зазначити, що від цього захворювання щорічно в нашій країні помирає 10-12 тис. людей. На обліку в тубдиспансерах перебуває понад 700 тис. осіб (більше 1 %

населення України). Це дало підставу ВООЗ визнати, що в Україні розпочалася справжня епідемія туберкульозу. Крім сотень тисяч людей, які хворіють на туберкульоз, 30-40 % школярів, 50-70 % підлітків і молоді та доросле населення складає групу підвищеного ризику з цієї небезпечної хвороби. Отже, проблема туберкульозу в Україні – це політика, це – національна безпека, це – економіка, це – проблема всієї нації [3].

Відомий учений в галузі діагностики туберкульозу професор Б.М. Пухлик [1] здійснив розрахунки економічних збитків, які завдає туберкульоз країні щорічно. Підрахунки показали наступне.

1. Вартість виявлення 1 випадку туберкульозу методом флюорографії стаціонарним флюорографом за останні роки коливалась приблизно в межах 600-750 ум. од., пересувним флюорографом – відповідно 960-1 860 ум. од. Звичайно флюорографія пересувними установками вважається у більшості країн економічно нерентабельною і не застосовується.

2. Туберкулінодіагностика не стала в нашій країні головним методом виявлення туберкульозу серед дітей. За даними Б.М. Пухлика, в 1996 р. у Вінницькій області проведено 331 439 туберкулінових проб у дітей і при цьому виявлено 2 хворі дитини, де вартість виявлення одного випадку туберкульозу склала 24 850 ум. од. Ця картина типова для всієї України, адже при щорічному «виконанні плану» із туберкулінових проб швидкими темпами зростає захворюваність. Це означає, що є потреба переглянути технологію масової туберкулінодіагностики, яка застосовується в нашій країні.

Чому так виходить? Однією з найважливіших причин прогресуючого поширення туберкульозу є застаріле уявлення про біологію розвитку збудника та застосування туберкулінодіагностики в тваринництві, яка не може виявити всіх хворих на туберкульоз тварин. У зв'язку з цим великої

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гостроти набула проблема своєчасного виявлення збудника туберкульозу у продуктах харчування тваринного походження. Вона водночас віддзеркалює й основні проблеми, що суттєво впливають на захворюваність і смертність людей від туберкульозу. Як відомо, збудники туберкульозу у людей і тварин належать до роду *Mycobacterium* родини *Mycobacteriaceae*, яка включає кислото- і спиртостійкі аеробні нерухомі паличкоподібні бактерії. Родина мікобактерій включає 250 видів, з яких патогенними для тварин і людини є: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae*, *M. africanum*, *M. paratuberculosis*; потенційно патогенними – *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* [4]. Звичайно, ця класифікація не є універсальною, оскільки за останні десятиліття загострилась проблема виникнення захворювань, спричинених мікобактеріями, раніше віднесеними до непатогенних або до умовно-патогенних.

3. Бактерійна діагностика звичайно потребує перегляду та удосконалення. Існуючі культуральні методи виявлення збудника туберкульозу тривалі – (30-90) діб, а методи мікроскопічної діагностики ускладнені олігобацилярністю дослідного матеріалу [5]. Закордонні ж технології діагностики досить дорогі, тому поки що малодоступні. Все це створює загрозу зараження людей МБТ при використанні м'яса та субпродуктів, отриманих від інфікованих і хворих тварин, й становить велику епідеміологічну небезпеку для суспільства, що веде до зростання масштабів захворювання.

У зв'язку з олігобацилярністю збудника туберкульозу нами запропоновано метод прямої мікроскопії мазка крові інфікованих чи хворих людей та тварин і виявлення стадій розвитку МБТ в системі крові.

Метою роботи було вивчити стадії розвитку збудника туберкульозу в системі крові з метою розробки методу для прискореної діагностики туберкульозу.

Матеріали і методи

Оскільки мікроскопія є найбільш доступним і швидким методом виявлення мікобактерій, нами було проведено всебічне вивчення біології збудника туберкульозу на різних живильних середовищах (рідке, щільне) із застосуванням різних умов інкубації, приготування мазків з отриманих культур та їх мікроскопування. Матеріалом дослідження була кров хворих на туберкульоз людей і тварин. Отриманий мазок крові висушували. Висушені мазки спочатку фіксували, а

потім фарбували або проводили фіксацію одночасно з фарбуванням. Для фіксації використовували:

- а) метиловий спирт хімічно чистий, 3-5 хв;
- б) метиловий спирт і ацетон у рівних частинах, 3-5 хв;
- в) суміш Нікіфорова (етиловий спирт ректифікат і ефір порівну), 10-20 хв;
- г) 1 % осмієву кислоту;
- д) абсолютний етиловий спирт, 20-30 хв.

Дуже добре фіксуються мазки крові таким розчином: 5 г сірчаноокислого цинку та 5 г хімічно чистого хлористого натрію всипати у мірний циліндр або в колбу на 100 мл і додати до мітки дистильованої води. У цьому розчині мазки фіксують 2-3 хв, після чого їх відразу фарбують.

Для фарбування мазків крові готову фарбу, що надходить у продаж, розводили дистильованою водою, обов'язково нейтральної реакції, із розрахунку 1-2 краплі на 1 мл води безпосередньо перед фарбуванням (від тривалого зберігання розчин фарби псується). Розводили фарбу із розрахунку, приблизно, 2,5-3 мл на мазок. Наливали у призначений для цього чистий циліндр необхідну кількість дистильованої води й піпеткою або крапельницею додавали у воду стільки крапель фарби, скільки мл води взято, із розрахунку 1 крапля на 1 мл. Якщо при перевірці фарби виявилось, що потрібно взяти 3 краплі фарби на 2 мл води або 2 краплі на 1 мл, то відповідним чином вираховували необхідну кількість крапель для даної фарби. Для кращого фарбування мікобактерій на 10 мл приготовленої фарби додають одну краплю 3 % розчину фенолу.

Пофарбовані за нашою методикою мазки крові досліджували під попередньо підготовленим мікроскопом. Для дослідження найкраще підходить бінокулярний мікроскоп з іммерсійним об'єктивом (x90) чи (x100) й окуляром на (x7) чи (x10). Можна користуватися й монокулярним мікроскопом, при електричному чи звичайному освітленні.

Обстежували не менше як 100 полів зору протягом 5 хв. Обстеження проводили у певній послідовності, щоб не допустити повторення. Наприклад, якщо обстеження почато у центрі лівого краю мазка (біля номера), то поворотом гвинта, обертаючого столик мікроскопа, дуже повільно послідовно обстежували весь мазок, закінчивши обстеження у центрі правого краю. Кількість полів по одній довжині мазка відповідає, як мінімум 100. Потім посували мазок вліво, щоб з'явилась можливість обстежувати наступне поле.

При мікроскопії мазка у полі зору мікроскопу з'являлись різні агенти стадій розвитку МБТ у вигляді артроспор, молікутів, коків, паличок, зеброподібних стебел тощо. Це дало можливість виявити й описати стадійність розвитку збудника туберкульозу в системі крові тварин.

Результати досліджень та їх обговорення

Виходячи з наявності характерних ознак і змін форм МБТ, біологічний цикл збудника туберкульо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зу нами умовно поділено на наступні стадії розвитку, які показані на фото-тестах.

Стадія артроспори. Це круглі мікобактерійні утворення, розміром 0,12-0,15 мкм, які з'являються й існують у несприятливих умовах, а, потрапляючи у сприятливі умови, збільшуються, набуваючи грушоподібної чи овоїдної форми. Для внутрішньої структури цих клітин характерна наявність у середині амебоподібних утворень. Ці клітини, які мають в середині амебоподібні утворення (фото 1, 2), і називаються артроспорами.

У період дозрівання артроспори через звужений кінець виходять амебоподібні клітини, які не мають оболонки й можуть збільшуватись шляхом ділення чи брунькування. Клітини, що вийшли з артроспори, отримали назву молекул (фото 3), тобто клітини, котра ще не утворила стінку.

У системі крові молекул проникає в еритроцит чи захоплюється фагоцитом (фото 4) і продовжує подальший цикл розвитку. Стінка еритроцита захищає збудника від фагоцитозу, що сприяє розвитку його, так би мовити, в біологічному мішку (фото 5). Після дозрівання кокоподібних форм стінка «біологічного мішка» лізеться і кокоподібні форми збудника виходять у плазму крові, де розвиваються та розносяться плином крові по всьому організму.

У подальшому розвиток кокоподібних форм мікобактерій відбувається у вигляді дроблення або ділення. На цій стадії дроблення в одній кокоподібній клітині, яка збільшується, може утворюватися три й більше перетинок, що ділять клітину на декілька нерівномірних частин, з яких надалі формуються самостійні кокоподібні й овоїдні клітини.

Ділення – це наступна стадія розвитку *M. tuberculosis*. Суть стадії полягає в тому, що кокоподібна клітина ділиться порівну не зовні, а всередині клітини без змін зовнішньої структури стінки. Всередині клітини утворюються дві половинки, які в майбутньому переходять у самостійні дочірні клітини і за зовнішньою формою нагадують маленький пиріжок (фото 9-12). У кожній дочірній клітині з'являється 1-3 відростки (промені), що ростуть верхівкою у вигляді трубочки (фото 13). При дозріванні материнська клітина (пиріжок) відпадає (фото 14), а промінь, який утворився, при забарвленні за Ціль-Нільсоном, утворює характерні палички Коха, а за методом Грам-Муха – зернистість.

За несприятливих умов всередині кокоподібної клітини відбувається деструкція ядерної речо-

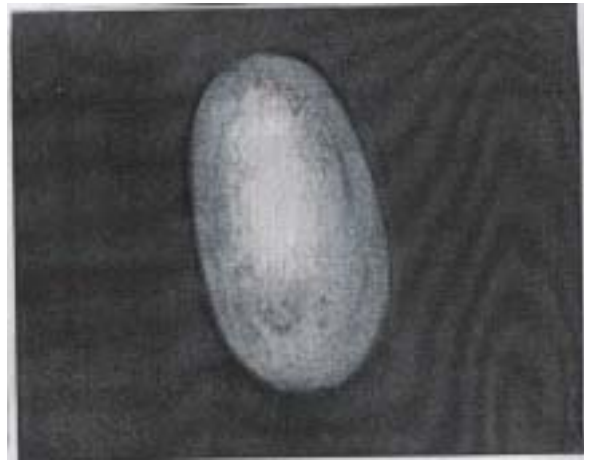


Фото 1. Загальний вид артроспори (×100 тис.).

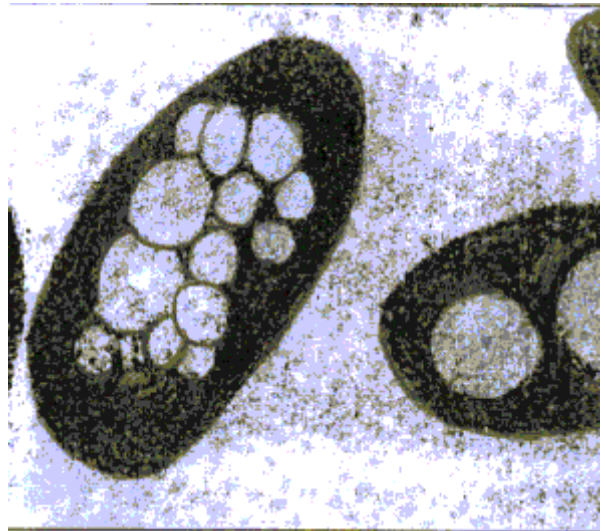


Фото 2. Розріз артроспори (×100 тис.).

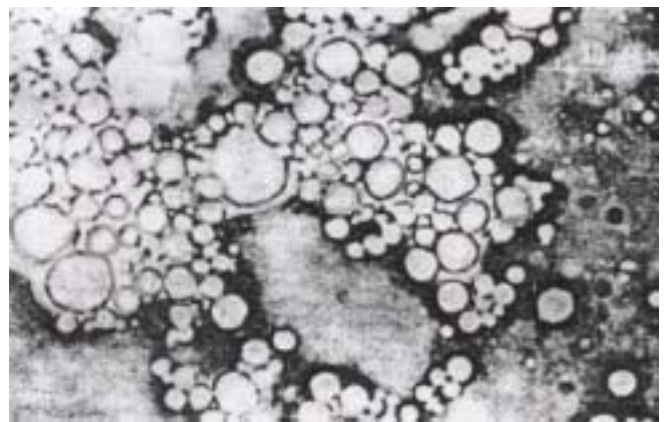


Фото 3. Розмноження молекулів діленням і брунькуванням (10×90).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вини і утворюються амебоподібні клітини (фото 8), тобто утворюються проартроспори (фото 9), які

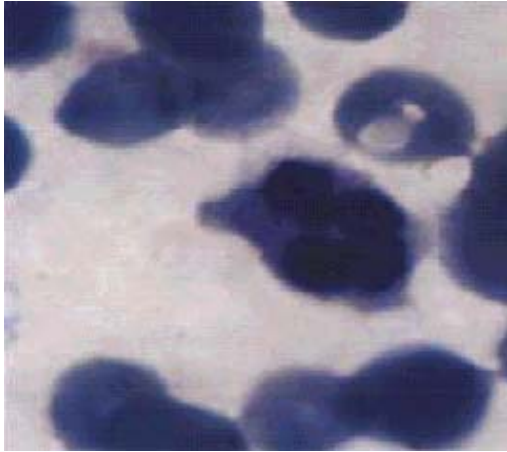


Фото 4. Проникнення молекул збудника туберкульозу в еритроцити (7×90).

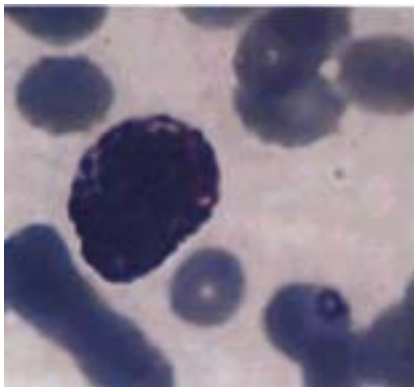


Фото 5. Розвиток кокоподібних форм збудника туберкульозу в еритроциті – «біологічному мішку» (комп'ютерна мікроскопія).

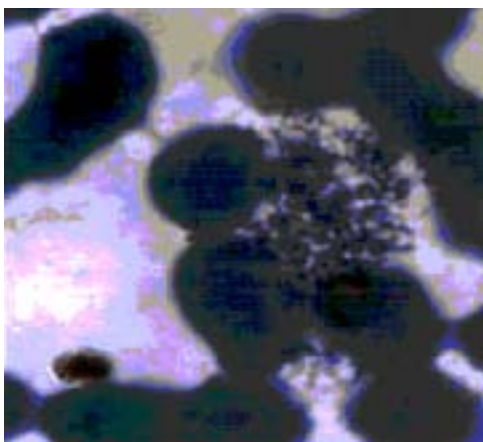


Фото 6. Лізис стінки еритроцита і вихід кокоподібних форм збудника туберкульозу (7×90).

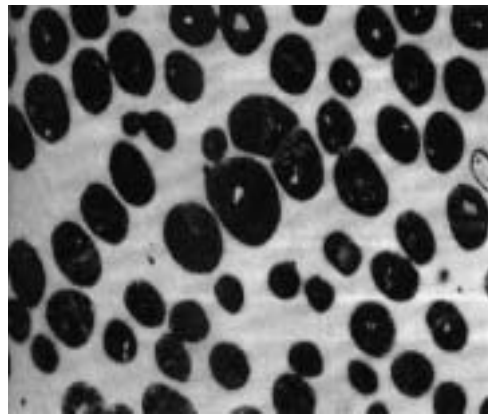


Фото 7. Розвиток кокоподібних форм у плазмі крові (комп'ютерна мікроскопія ×20 тис.).

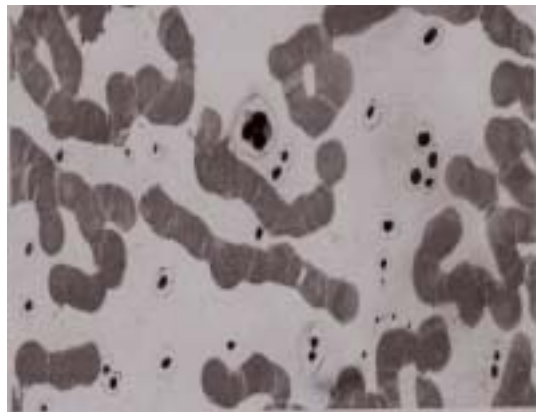


Фото 8. Кокоподібні форми в кров'яному руслі в сприятливих умовах (7×90).

зменшуються у розмірі до 0,12-0,15 мкм і переходять в артроспори (фото 10).

Після вивчення стадій розвитку збудника туберкульозу, ми приступили до розробки та впровадження сучасних мікроскопічних і мікробіологічних методів дослідження, заснованих на стадійності біологічного циклу розвитку збудника туберкульозу. Виявлення у крові агентів (стадій) мікобактерій туберкульозу вказує на скринінгову діагностику туберкульозу. Для підтвердження діагнозу необхідно від хворого виділити культуру збудника. Нами розроблено прискорений метод діагностики туберкульозу, який побудовано на новій теорії біологічного стадійного розвитку мікобактерій у крові хворого. В мазку крові при мікроскопії можна виявити стадії розвитку збудника з наступним отриманням чистої культури через 2-5 діб на живильному середовищі САМОСУМ, новизна якого захищена Патентом України [6]. Ап-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

робацію методу проводили на базі Хмельницького обласного тубдиспансеру. Дослідження виконані на 60 зразках харкотиння і 60 зразках крові людей. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

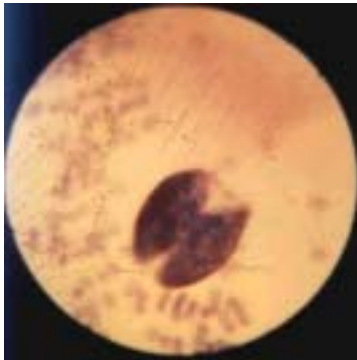
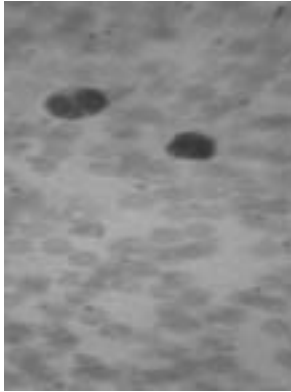


Фото 9. Стадія ділення кокоподібної клітини (7×90).

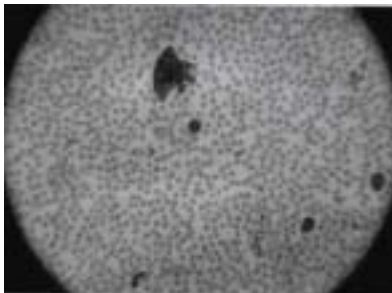


Фото 10. В кожній дочірній клітині з'являється 1-3 відростки (промені) (7×100).

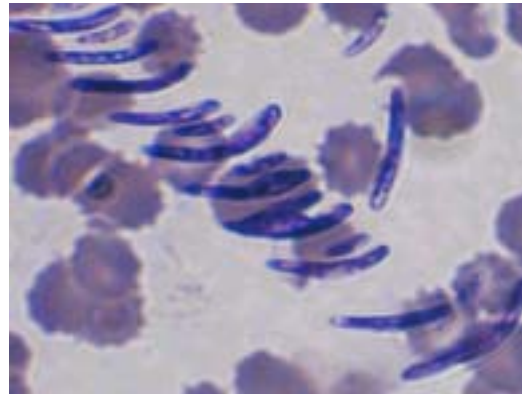


Фото 11. Фаза відпадання материнської клітини й утворення палички Коха (7×100).

Бактеріоскопічне дослідження (БК) із 30 проб харкотиння хворих на фібринозно-кавернозний туберкульоз дало 8 позитивних результатів, а бактеріологічне на яєчних середовищах – 14, прискореним методом з використанням середовища САМОСУМ – 30.

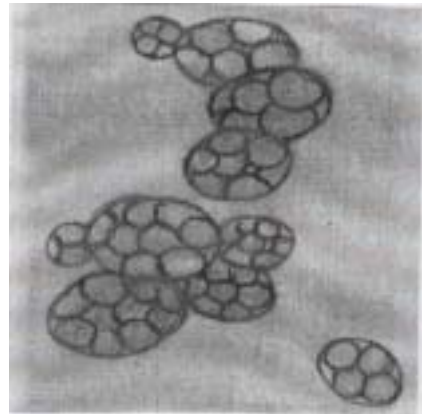


Фото 12. Перша стадія проартроспори при несприятливих умовах (7×100).

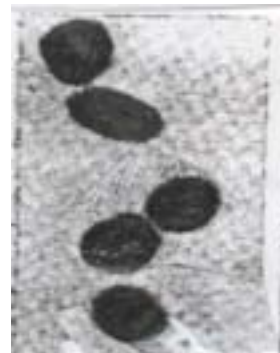


Фото 13. Проартроспора, друга стадія – зменшення в об'ємі та утворення стінки (7×100).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Фото 14. Новоутворена артроспора (×80 тис.).

Клінічна форма недуги збіглася з прискореним методом дослідження в 100 % випадків. Слід зазначити, що обстеження хворих у кількості 10 осіб, які мали хронічне неспецифічне захворювання легень, прискореним методом з використанням середовища САМОСУМ дало можливість виявити одного хворого, в крові якого знаходився збудник туберкульозу в стадії розвитку. У 6 хворих серцево-судинними захворюваннями всі мікроскопічні й культуральні дослідження були негативні.

Отримавши позитивні результати лабораторно-клінічних досліджень, ми приступили до апробації методу в умовах виробництва Вінницького

Таблиця 1

Порівняльна оцінка виявлення мікобактерій туберкульозу

Клінічна форма	Кількість досліджень	Позитивні результати							
		БК		Посів на середовище Левенштейн-Єнсена		Мікроскопія мазка крові		Посів на САМОСУМ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фібринозно-кавернозний туберкульоз	30	8	26,6	14	46,6	30	100	30	100
Туберкульозний плеврит	6	-	-	-	-	6	100	6	100
Позалегеневі форми туберкульозу	8	-	-	-	-	8	100	8	100
Хронічне неспецифічне захворювання легень	10	-	-	-	-	1	10	1	10
Серцево-судинні захворювання	6	-	-	-	-	-	-	-	-

м'ясокомбінату. З метою об'єктивної оцінки для дослідження відібрали субпродукти великої рогатої худоби, хворої на туберкульоз (дослідні), та здорової – (контрольні).

Відібрані проби надалі досліджували за запропонованою методикою мікроскопічно. Для підтвердження чи виключення діагнозу проби

направлялись для бактеріологічних досліджень. У процесі роботи було досліджено мазки печінки великої рогатої худоби – по 150 проб у контрольній та дослідній групах. Результати досліджень наведені в таблиці 2. Встановлено, що зі 150 проб мазків печінки дослідної групи при мікроскопії було 12 випадків позитивних резуль-

Таблиця 2

Результати мікроскопічних і бактеріологічних досліджень печінки великої рогатої худоби

Групи печінки	Методи досліджень проб					
	комп'ютерна мікроскопія			бактеріологічні		
	всього досліджено	з позитивною реакцією	%	всього досліджено	з позитивною реакцією	%
Дослідна	150	12	8	150	12	8
Контрольна	150	-	-	150	-	-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

татів, що становить 8 %. Бактеріологічні дослідження підтвердили аналогічні результати виділення збудника туберкульозу з проб, що дали позитивний результат при мікроскопії.

З результатів досліджень видно, що запропоновані нові підходи мікроскопічного дослідження м'яса та м'ясопродуктів дають можливість у первинних мікроскопічних дослідженнях виявити збудника туберкульозу незалежно від стадій розвитку, тоді як за загальноприйнятою методикою потрібно 30-90 діб.

Запропонований метод високоспецифічний, простий в експлуатації, не потребує значних матеріальних чи фінансових витрат, нешкідливий для людей й екологічно безпечний для довкілля.

Лабораторні дослідження відіграють основну роль у постановці діагнозу туберкульозу. Особливе диференційно-діагностичне значення має культуральний метод, який дозволяє виділити МБТ з діагностичного матеріалу і визначити їх чутливість до лікарських препаратів.

Перед яєчними середовищами САМОСУМ має ряд переваг:

- воно готується із сухих інгредієнтів, що забезпечує стабільнішу якість результатів досліджень;
- детекція мікобактерій на середовищі САМОСУМ можлива через 24-72 год;
- запропоноване середовище САМОСУМ дає змогу виділити культуру МБТ із крові без її попередньої обробки;
- діагностувати як легеневі, так і позалегеневі форми туберкульозу.

Висновки

1. Для прискореної діагностики туберкульозу слід використовувати поживне середовище САМОСУМ, яке просте в приготуванні і використанні та забезпечує ефективну детекцію збудника туберкульозу.

2. Використання живильного середовища САМОСУМ дасть змогу скоротити час дослідження і підвищити результативність порівняно із середовищем Левенштейна-Єнсена.

3. Запропонований метод досліджень крові з використанням середовища САМОСУМ дозволить

скоротити період підтвердження діагнозу позалегеневих форм туберкульозу.

4. Дослідження на середовищі ВЛАКОБ можуть бути використані як основний лабораторний метод, який підвищує чутливість і скорочує термін бактеріологічної діагностики в оліго- й абацилярних хворих на туберкульоз.

Література

1. Пухлик Б.М. Епідемія туберкульозу в Україні – причини і шляхи її зупинення // Ліки України. – 1999. № 7-8. – С. 10-11.
2. Москаленко В.Ф. Система охорони здоров'я в Україні: оцінка сучасної ситуації та напрями майбутнього розвитку. – Київ, 2001. – 28 с.
3. Мельник В.М. Туберкульоз в Україні на сучасному етапі й прогностичні оцінки // Укр. пульм. журн. – 2004. – № 3. – С. 61-63.
4. Власенко В.В., Гаврилюк М.Д., Компанець В.С., Черниш І.М. Нові погляди в морфології збудника туберкульозу // Матер. XIV об'єднаної медико-технічної конф., ВДМУ ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 1996. – С. 48.
5. Сучасні методи мікробіологічного обстеження донорів на туберкульоз: Метод, рекомендації / Власенко В.В., Новак В.Л., В.С. Маланіч та ін. – Вінниця: ГІПАНІС, 2001. – 40 с.
6. Патент №21719, Україна С12N1/00 Живильне середовище для виділення збудника туберкульозу / Власенко В.В., Власенко І.Г., Колодій С.А., Блащук В.В., Дзюмак М.А. – № U200613852; заявлено 26.12.2006. опубліковано 15.03.2007; Бюл. № 3.

CYCLE OF DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS PATHOGENE IN BLOOD AND ITS REVEALING

V.V. Vlasenko, H.K. Paliy, I.H. Vlasenko, S.A. Kolodiy, S.P. Vasylenko

SUMMARY. The cycle of development of tuberculosis pathogene in blood has been shown and new highly specific express-method for revealing tuberculosis mycobacteria in capillary blood with the further bacteriological proving by means of elimination of pure culture of tuberculosis mycobacteria during 2-5 days has been offered. This method allows to reveal the tuberculosis pathogene on the early stage of disease when it isn't diagnosed by traditional methods.

Key words: tuberculosis, pathogene, bacteriological express-diagnostics.

С.І. Корнага

ЛЕГЕНЕВО-СЕРЦЕВАСИСТЕМА ПІСЛЯ УСПІШНОГО ЗАВЕРШЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Досліджено функцію зовнішнього дихання і серцево-судинної системи у 105 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень до, в процесі та через 2 роки після успішно завершеної хіміотерапії. Показані позитивні та негативні сторони хіміотерапії, зокрема у віддалені строки. У зв'язку з цим, вже на ранніх етапах лікування потрібно застосовувати адекватні додаткові методи корекції з метою ліквідації інтоксикаційно-запального процесу і негативного впливу туберкулостатиків на легенево-серцевий апарат і профілактику розвитку хронічного легеневого сирця.

Ключові слова: туберкульоз легень, функція зовнішнього дихання, серцево-судинна система.

Однією з найважливіших проблем сьогодення є туберкульоз; захворюваність і смертність, як і економічні витрати від нього щорічно зростають. Нині туберкульоз є найпоширенішою в світі інфекційною хворобою, яка посідає перше місце за смертністю серед усіх інфекційних захворювань. Лікування хворих на туберкульоз є вирішальною невід'ємною складовою боротьби з цією недугою, оскільки завдяки видужанню хворих ліквідується джерело збудника, поліпшується епідеміологічна ситуація [1].

Нині впроваджені найбільш оптимальні ВООЗівські схеми і режими хіміотерапії, які проводяться диференційовано залежно від конкретної категорії, клінічної форми туберкульозу, переносності препаратів і чутливості до них мікобактерій. Ці схеми й режими не є фіксованою догмою і в окремих випадках можуть обґрунтовано змінюватися щодо конкретного хворого [1]. Основною метою лікування є не лише припинення бактеріовиділення і закриття порожнини розпаду, а й корекція порушених функцій окремих органів і систем, зокрема легенево-серцевої, тобто видужання повинно супроводжуватися відновленням

функціональних можливостей, працездатності пацієнта і мінімумом інвалідизації.

Метою дослідження було вивчити функціональний стан дихальної і серцево-судинної систем у пацієнтів після успішно завершеного лікування вперше діагностованого інфільтративного туберкульозу легень.

Матеріали і методи

Досліджено функціональний стан легенево-серцевого апарату у 105 пацієнтів віком від 23 до 59 років, які два роки тому успішно завершили лікування з приводу вперше діагностованого інфільтративного туберкульозу легень. Чоловіків було 81,0 %, жінок – 19,0 %.

При виявленні туберкульозу порожнини розпаду були констатовані у 72,4 % хворих, мікобактерії туберкульозу виділяли 70,5 % осіб.

Антимікобактерійну терапію проводили згідно із сучасними вимогами протягом 6-8 міс. препаратами I ряду на фоні десенсибілізуючої та вітамінотерапії. Після завершення інтенсивної фази лікування і при сповільненій регресії специфічного процесу призначали розсмоктуючі середники.

Усім хворим, крім загальноклінічного дослідження, вивчали функцію зовнішнього дихання і записували електрокардіограму. Дослідження здійснювали до лікування, через 1, 2, 3, 4 і 6-8 міс., а також через 2 роки після успішно завершеного лікування. Отриманий цифровий матеріал дослідження обробляли статистично з використанням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

У 105 обстежених скарги і об'єктивні симптоми з боку легенево-серцевої системи до, через 3-4, 6-8 міс. терапії і через 2 роки після успішно завершеного лікування наведені в таблиці 1.

Під впливом 6-8 міс. антимікобактерійної терапії наступило суттєве покращання: значно зменшилася кількість скарг і об'єктивної патологічної симптоматики з боку легенево-серцевої системи.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Скарги і об'єктивні симптоми з боку легенево-серцевої системи у різні періоди спостереження 105 хворих на інфільтративний туберкульоз легень

Симптом	Строки обстеження			
	до лікування	через 3-4 міс.	через 6-8 міс.	через 2 роки
Кашель	71	19	5	3
Біль у грудях	22	6	3	2
Хрипи	69	20	7	5
Біль в ділянці серця	17	4	2	4
Серцебиття	39	7	4	8
Біль голови	7	4	2	3
Задишка	42	5	4	7
Біль у правому підребер'ї	12	3	2	3
Ціаноз	2	-	-	1
Набряки	1	-	-	-
Глухі тони серця	17	6	3	2
Систолічний шум на верхівці серця	5	1	-	1
Акцент II тону на легеневій артерії	1	-	2	3
Збільшення печінки	17	5	2	4
Загальна кількість хворих	79 (75,2 %)	24 (22,9 %)*	17 (16,2 %)*	23 (21,9 %)*

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показниками до лікування ($P < 0,05$).

Проте через 2 роки після успішно завершеної хіміотерапії наступило деяке погіршення, зокрема, кількість скарг і об'єктивних симптомів зросла з 16,2 до 21,9 % ($P > 0,05$). Погіршення засвідчували й результати пневмотахометричних досліджень. Загалом, у патогенезі порушень функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи значну роль відіграє туберкульозна інтоксикація, гіпоксія, алергія, органічні зміни, гемодинамічні порушення в системі малого кола кровообігу [2].

Проведені дослідження виявили порушення функції зовнішнього дихання у 63,8 % хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень, переважно рестриктивного типу – у 40 %. Динаміка показників пневмотахометрії у 105 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень в різні строки спостереження представлена в таблиці 2.

Через 3-4 міс. хіміотерапії спостерігалось достовірне покращання більшості пневмотахометричних

Таблиця 2

Показники функції зовнішнього дихання у різні строки спостереження 105 хворих на інфільтративний туберкульоз легень

Показник	Строки обстеження			
	до лікування	через 3-4 міс.	через 6-8 міс.	через 2 роки
Життєва ємність легень (ЖЄЛ)	73,07±1,61	78,11±1,49*	74,41±1,23	73,32±1,41**
Об'єм форсованого видиху (ОФВ ₁)	73,45±1,82	80,88±2,01*	76,17±1,48	74,89±1,90**
ОФВ ₁ /ЖЄЛ	78,51±1,42	84,03±1,90 *	83,55±2,11*	82,90±1,77
Максимальна об'ємна швидкість (25 % до належної величини) (МОШ ₂₅)	58,03±1,90	67,98±2,13*	65,79±1,81*	67,12±2,03
МОШ ₅₀	58,10±1,81	66,79±1,99*	62,54±1,48	63,25±1,59
МОШ ₇₅	64,98±1,81	71,55±2,05*	62,87±1,77**	61,35±1,65**

Примітка (тут і далі). * – різниця достовірна ($P < 0,05$) порівняно з показниками до лікування, ** – з показниками через 3-4 міс

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Показники гемодинаміки у хворих на інфільтративний туберкульоз легень на різних етапах спостереження

Показник		Строки обстеження			
		до лікування	через 3-4 міс.	через 6-8 міс.	через 2 роки
Пульс (за 1 хв)		85,0±0,7	77,0±1,3*	78,0±1,0*	76,0±1,4
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	систолический	117,0±0,9	122,0±1,2*	125,0±1,3*	127,0±1,4**
	діастолічний	76,0±0,8	78,0±1,0	78,0±1,2	79,0±1,3
Середній динамічний тиск, мм рт. ст.		82,0±0,9	86,0±1,4*	87,0±1,2*	87,0±1,3
Ударний об'єм крові, мл		52,0±0,01	55,0±1,0*	51,0±1,2**	51,0±1,3**
Хвилинний об'єм крові, мл		4472,0±100,1	4095,0±120,3*	4177,0±110,2*	4288,0±97,5
Периферичний опір, дин/см ⁻⁵ /с ⁻¹		1695,0±66,3	1788,0±53,7	1879,0±61,3*	1902,0±62,5

показників і поліпшення прохідності бронхів на всіх рівнях бронхіального дерева. Однак, при подальшій хіміотерапії (через 6-8 міс.) з'явилась виражена тенденція, а в окремих випадках і закономірність, до зниження і погіршення пневмотахометричних показників, передусім тих, що характеризують прохідність дрібних бронхів і повітряність легень. До того ж, ця закономірність ще чіткіше простежувалася у віддаленому періоді після лікування. Ці зміни можуть бути наслідком виражених репаративних, метатуберкульозних процесів у легенях і змін у дрібних гілках бронхіального дерева. В подальшому з'ясувалося, що динаміка функції зовнішнього дихання корелювала зі станом серцево-судинної системи.

Зміни показників гемодинаміки до, в процесі хіміотерапії та у віддалений період після ефективного її завершення наведено в таблиці 3.

У результаті хіміотерапії, зокрема через 3-4 міс., сповільнювалась частота пульсу, підвищувався артеріальний тиск, зростав середньодинамічний тиск, периферичний опір, зменшувався хвилинний об'єм крові. Все це є результатом ліквідації туберкульозної інтоксикації. Однак, порівняно з 3-4 міс., через 6-8 міс. лікування і, передусім, у віддалений період зменшився ударний об'єм крові, збільшився хвилинний об'єм крові, що слід пояснити погіршенням скоротливої здатності міокарда внаслідок безпосереднього впливу хіміопрепаратів на міокард і вираженими репаративними змінами у легенях після завершення лікування.

Отримані результати дослідження дають підставу стверджувати, що хіміотерапія хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень позитивно впливає на функцію зовнішнього дихання і серцево-судинну діяльність, що є наслідком дезінтоксикації, покращання аерації та розсмоктування специфічного процесу в легенях. Однак, через 6-8 міс. і 2 роки після видужання спостерігається і друга тенденція – зниження функції легенево-серцевого

апарату через тривалу хіміотерапію, виражені репаративні та метатуберкульозні процеси в легенях.

У таблиці 4 наведені результати динамічних електрокардіографічних показників у різні строки лікування й обстеження пацієнтів на інфільтративний туберкульоз легень.

Через 3-6 міс. хіміотерапії, як і у віддаленому періоді, констатовано збільшення тривалості інтервалів ЕКГ, зокрема P-Q, Q-T і R-R, що є результатом сповільнення частоти серцевих скорочень внаслідок ліквідації туберкульозної інтоксикації під впливом ефективної хіміотерапії.

Як видно з таблиці 4, через 3-4 міс. терапії, порівняно з результатами до лікування, закономірно змінювалась амплітуда зубців ЕКГ: збільшувалися зубці PI, RI, TI і зменшувались RII, RIII, TIII, TavF. Отже, антибактерійна терапія сприяла зростанню амплітуди зубців у першому стандартному і зменшенню – в другому, третьому і avF відведеннях, що вказує на переміщення електричної осі серця вліво, яке збігалось із закономірним і достовірним зменшенням кута α . Все це слід розцінювати як позитивний вплив хіміопрепаратів, які сприяють ліквідації туберкульозної інтоксикації, розсмоктуванню специфічного процесу в легенях і покращанню циркуляції в малому колі кровообігу. Це підтверджується меншою кількістю хворих з патологічними показниками ЕКГ, зокрема деформацією і розширенням зубців PI, RII, RavF, патологічно зниженим чи від'ємним зубцем TI, зміщенням інтервалу S-TI-III, а також депресією сегмента S-TV1,V6.

Поряд з позитивними змінами, через 4-6 міс. хіміотерапії намітилася явна тенденція до зростання амплітуди зубців PIII, RavF порівняно з попередніми місяцями, що є наслідком розвитку виражених репаративних і метатуберкульозних процесів у легенях. Зниження сумарного вольтажу RI + RII + RIII, як і зниження вольтажу зубців R і T в окремих хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Показники ЕКГ у хворих на інфільтративний туберкульоз легень у процесі хіміотерапії і через 2 роки після завершення лікування

Показник		Строки обстеження			
		до лікування	через 3-4 міс.	через 6-8 міс.	через 2 роки
Ширина інтервалів, с	P	0,0740±0,0012	0,0745±0,0011	0,0739±0,0013	0,0741±0,0014
	P-Q	0,1451±0,0017	0,1491±0,0015*	0,1489±0,0016	0,1490±0,0013
	QRS	0,0765±0,0011	0,0744±0,0010	0,0748±0,0010	0,0749±0,0019
	Q-T	0,3458±0,0021	0,3516±0,0018*	0,3520±0,0020*	0,3522±0,0021
	R-R	0,7073±0,0047	0,7803±0,0081*	0,7712±0,0044*	0,7938±0,0046
Амплітуда зубців, мм	P _I	0,383±0,009	0,410±0,009*	0,411±0,009*	0,398±0,009
	P _{III}	0,550±0,021	0,538±0,022	0,541±0,020	0,548±0,023
	P _{avF}	0,729±0,028	0,688±0,027	0,710±0,025	0,735±0,026
	R _I	3,210±0,130	4,000±0,136*	4,100±0,149*	3,980±0,158
	R _{II}	11,460±0,220	10,090±0,305*	9,500±0,205*	10,220±0,290*
	R _{III}	6,330±0,230	6,100±0,301	5,950±0,198	6,020±0,201
	T _I	1,060±0,040	1,301±0,051*	1,305±0,066*	1,230±0,071
	T _{II}	2,052±0,068	2,170±0,081	2,100±0,075	2,075±0,090
	T _{III}	0,882±0,039	0,761±0,039*	0,795±0,051	0,800±0,060
	T _{avF}	1,690±0,063	1,480±0,071*	1,560±0,066	1,599±0,063
R _I + R _{II} + R _{III}		21,000±0,510	21,190±0,450	19,550±0,439	20,220±0,529
T _I + T _{II} + T _{III}		3,994±0,131	4,232±0,156	4,200±0,145	4,105±0,160
Кут α		62,00±2,01	54,00±1,99*	53,00±2,30*	56,00±2,15

рих, депресію S-TI-III та S-TV1-V6 слід розцінювати як негативний вплив хіміопрепаратів на серце, що призводить до зниження скоротливої здатності.

Після успішного завершення хіміотерапії, ліквідації туберкульозної інтоксикації, досягнення стійкого припинення бактеріовиділення і закриття порожнини розпаду, зокрема через 2 роки констатована тенденція до утруднення циркуляції в малому колі кровообігу, що, напевно, зумовлено вираженими репаративними і метатуберкульозними змінами в легенях після видужання від туберкульозу. Це підтверджується тим, що через 2 роки, порівняно із станом при виписці, зменшилась амплітуда зубців P_I, R_I і збільшилась P_{III}, P_{avF}, що свідчить про переміщення електричної осі серця вправо і пов'язано з утрудненням кровообігу в малому колі. Це підтверджується і збільшенням кута α порівняно з його величиною через 6-8 міс. лікування.

З наведених результатів дослідження випливає, що через 2 роки після завершення антимікобактерійної терапії настає деяке погіршення діяльності системи кровообігу, яке, найбільш вірогідно, зумовлено утрудненнями в малому колі за рахунок репаративних і метатуберкульозних змін у легенях після вилікування від туберкульозу. Ці зміни сигналізують про можливу небезпеку розвитку хронічного легеневого серця.

Загалом, деяке погіршення функціональних показників з боку легенево-серцевого апарату після успішного завершення 6-8-місячної антимікобактерійної терапії спостерігалось у 27 (25,7 %) пацієнтів, а через 2 роки його поглиблення і почастищення – у 32 (30,5 %) осіб. Це були, передусім, пацієнти з поширеним туберкульозним процесом і специфічними ускладненнями, сповільненою регресією процесу і вираженими залишковими змінами після видужання. Крім цього, більшість із них (58,0 %) були курцями. До речі, у пацієнтів, яким з перших днів лікування проводилась адекватна патогенетична терапія (дезінтоксикаційні засоби, бронхолітики, відхаркувальні), а в подальшому – розсмоктуючі (лідаза, алое, скловидне тіло), преднізолон, лікувальна фізкультура, при виписці та у віддаленому періоді погіршення функції легенево-серцевого апарату зводились до мінімуму.

Висновки

1. На 3-4-му місяці антимікобактерійної терапії у хворих на вперше виявлений інфільтративний туберкульоз легень наставало значне покращання загального стану і, зокрема, функції легенево-серцевого апарату, а в подальшому деяке погіршення його функції, що зумовлено як негатив-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ною дією хіміопрепаратів, так і репаративними та метатуберкульозними змінами в легенях.

2. У віддалений період після успішно завершеної хіміотерапії в 1/3 пацієнтів дещо знизились показники функції зовнішнього дихання, гемодинаміки й ЕКГ, що зумовлено передусім вираженими залишковими змінами в легенях після видужання від туберкульозу і є наслідком тривалої хіміотерапії.

3. З метою запобігання погіршенню функції легенево-серцевого апарату і можливого розвитку хронічного легеневого серця потрібно з перших днів хіміотерапії проводити комплекс адекватних заходів, спрямованих на ліквідацію туберкульозної інтоксикації, гіпоксії, на покращання бронхіальної прохідності й серцево-судинної системи, на максимальне розсмоктування легеневого процесу з мінімальними залишковими змінами.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.

2. Корнага С.І. Функція зовнішнього дихання при хіміотерапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 22 с.

PULMONARY-CARDIAC SYSTEM AFTER SUCCESSFUL COMPLETION OF CHEMOTHERAPY OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

S.I. Kornaha

SUMMARY. Research of function of external breathing and cardio-vascular system is conducted in 105 first diagnosed infiltrative lung tuberculosis patients before, in a process and in 2 years after the successfully completed chemotherapy. The positive and negative sides of chemotherapy were shown, in particular in remote terms. In communication with that, already on the early stages of medical treatment it is expediently to apply the adequate additional methods of correction with the purpose of liquidation of intoxication-inflammatory process and negative influencing of tuberculostatics on pulmonary-cardiac apparatus and prophylaxis of development of chronic lung heart.

Key words: lung tuberculosis, function of external breathing, cardio-vascular system.

© Губергіц Н.Б., 2007
УДК 616.36-006.6-085.273.52

Н.Б. Губергіц

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ АНТИФІБРОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Донецький державний медичний університет

Проаналізовані клінічні дані про ефективність протифібротичних препаратів при хронічному гепатиті С та цирозі печінки (ЦП), що розвинувся внаслідок цього гепатиту. Представлено результати антифібротичної дії інтерферону-альфа, дані літератури щодо перспектив подальшого вивчення можливостей препаратів, які гальмують прогресування фіброзу печінки. Особлива увага відведена можливостям профілактики гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) при HCV-інфекції.

Ключові слова: HCV-інфекція, фіброз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, антифібротичні препарати, протівірусна терапія.

Однією з основних проблем у патології печінки залишається цироз і весь комплекс його розвитку: гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз і рак печінки.
Є.М. Тарєєв

В умовах неухильного зростання частоти хронічних вірусних захворювань печінки особливо важливою стає проблема підвищення ефективності лікування не тільки гострих і хронічних гепатитів, але й ЦП. Так, за період з 1997 до 2005 р. включно поширеність ЦП в Україні зросла на 35,3 %, а захворюваність – на 93,3 %, склавши в 2005 р. відповідно 128,3 і 31,5 на 100 тис. дорослого населення. Причому, в період з 2003 до 2005 р. темп приросту вперше встановлених діагнозів ЦП в Україні випереджав темп приросту поширеності, що свідчить про високу частоту висліду в ЦП у хворих переважно з хронічними вірусними гепатитами [1]. Ймовірно, в подальші роки слід чекати продовження негативної тенденції відносно зростання частоти ЦП. Це захворювання після хронічного гепатиту С формується у 12,5 % хворих за 20 років і у 20-30 % хворих за 30 років перебігу недуги [2]. Частота декомпенсації складає 3,6-6,0 % в рік, розвитку ГЦК на фоні ЦП – 1,4-3,3 % в рік, «печінкової» смерті хворих з ЦП – 2,6-4,0 % в рік [2]. ЦП є основною причиною інвалідизації і смерті гастроентерологічних хворих. У 2005 р. серед інвалідів у працездатному віці переважала саме ця недуга (71,2 % від усіх випадків) [3].

Терапія ЦП складна, перш за все, через зміну метаболізму медикаментів при зменшенні об'єму функціонально повноцінної паренхіми печінки. У той же час, у хворих на ЦП різною мірою порушуються багато видів обміну, розвивається цілий ряд симптомів, синдромів. Це зрозуміло, адже здавна відомо, що від печінки «всіх органів залежить буття» (Абу Алі Ібн Сіна). Лікаря дуже важко захистити хворого від поліпрагмазії, оскільки показані засоби для лікування портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, гіперспленізму, для корекції холестази, геморагічного синдрому, гіпопротеїнемії, електролітних порушень, гепатопротектори, дезінтоксикаційна (інфузійна) терапія і т.д. Такого лікарського навантаження не витримає і здорова печінка. Насправді завжди потрібно керуватися відомим принципом Б.Е. Вотчала: «Менше ліків – тільки вкрай необхідні», а не «Що б ще дати хворому?».

Основні принципи лікування хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, безумовно, стосуються і лікування пацієнтів з ЦП [4]:

- дієта з розумними обмеженнями (при асциті – обмеження солі й рідини, при вираженій печінковій енцефалопатії – обмеження білка й ін.), тобто дієта «за переносністю»;

- повне виключення алкоголю і наркотиків;
- виключення чинників, що провокують погіршення перебігу захворювання (інсоляція, фізіопроцедури, введення вакцин і сироваток, крім вакцинації проти HBV-інфекції);
- обмеження фізичного навантаження, щадний режим, достатній час для сну і відпочинку;
- етіотропна терапія, передусім противірусна;
- патогенетичне лікування (глюкокортикостероїди та імунодепресанти при аутоімунних захворюваннях печінки, урсодезоксихолева кислота при холестазі, D-пеніциламін при хворобі Вільсона і т.ін);
- своєчасні діагностика і лікування ускладнень ЦП з метою запобігання їх прогресування (портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, ГЦК);
- своєчасне включення хворого на ЦП в лист очікування трансплантації печінки при безперспективності консервативної терапії.

Ефективність ряду препаратів, що належать до групи гепатопротекторів, у даний час ставиться під сумнів у зв'язку з відсутністю доказової бази. З цієї ж причини призначення гепатопротекторів не є обов'язковим, а у ряді випадків навіть є небажаним [4].

Разом з перерахованими вище напрямками лікування ЦП практичного значення набуває антифібротична терапія, яка входить у клініку завдяки успіхам багаторічних теоретичних досліджень.

Клінічне і функціональне значення фіброзу печінки полягає в наступному [5, 6]:

- порушення архітекτονіки печінки, прогресування хронічного захворювання печінки у бік цирозу;
- наростання тиску в синусоїдах сприяє прогресуванню портальної гіпертензії, шунтуванню крові (скиданню крові з приносних судин у печінкові вени);
- порушення процесів обміну між гепатоцитами і кров'ю в синусоїдах (капіляризація синусоїдів);
- звуження спектру і зниження ефективності лікувальних заходів (противірусної терапії);
- підвищення ризику розвитку ГЦК.

Якщо перші три положення підтверджено морфологічними і патофізіологічними дослідженнями [5, 6], то останні два – клінічними даними. Так, обстежено 134 хворих з HCV-інфекцією і різним ступенем фіброзу печінки (з різними стадіями хронічного гепатиту, у т.ч. з 4-ю стадією, тобто з ЦП) [7]. Всі хворі були інфіковані HCV генотипу не 2/3, їм призначали комбіновану терапію пегільованим

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інтерфероном α -2b (пегінтроном) і рибавірином. Проводили контроль ранньої вірусологічної відповіді (тобто контроль РНК HCV у крові через 12 тиж. від початку протівірусної терапії). Виявилося, що лікування було ефективним, тобто рання вірусологічна відповідь була досягнута в 86,2 % випадків при F0. Чим значнішим був фіброз у решти хворих, тим нижчою була частота досягнення ранньої вірусологічної відповіді. Все ж такі різниця в цій частоті між пацієнтами з F0 і F1, F0 і F2, F0 і F3 не була статистично достовірною. А ось відмінності в ефективності терапії між хворими з F0 і F4 (ЦП) були достовірними. Автори зробили висновок про високу ефективність комбінованої терапії пегінтроном і рибавірином, але підкреслили необхідність якомога раннього початку такого лікування.

Показано підвищення ризику розвитку ГЦК у бік наростання фіброзу печінки [8]. Так, у хворих з HCV-інфекцією (генотип 1b) ризик ГЦК при F2 вищий, ніж при F0-F1 в 4,42 разу, а при F3 – в 11,87 разу.

Таким чином, завданням-максимумом антифібротичної терапії є відновлення порушеної архітектоніки печінки і повний регрес ЦП. На жаль, сьогодні про це залишається тільки мріяти. А ось досягнення завдання-мінімум більш реально (зменшення ступеня і темпів прогресування фіброзу печінки, портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, зниження ризику розвитку ГЦК), що буде показано нижче.

На жаль, нині гепатологи ще не мають у своєму арсеналі ідеального антифібротичного засобу, який одночасно володів би протівірусними, протизапальними, імуностимулювальними, антиоксидантними властивостями, індукував би апоптоз зірчастих клітин, регулював їх активацію та продукування позаклітинного матриксу. Всі антифібротичні засоби ділять на 2 групи: засоби першої з них переважно впливають на конкретні етапи фіброгенезу, препарати другої мають широкий і неспецифічний вплив. До першої групи належать інтерферон- α , кортикостероїди, колхіцин, урсодезоксихолева кислота (УДХК), есенціальні фосфоліпіди. До препаратів другої групи відносять антиоксиданти, флавоноїди і препарати рослинного походження, які використовують із давніх-давен, вітамін Е.

До препаратів з доведеною антифібротичною дією належить інтерферон- α , який зменшує прогресування і навіть сприяє регресу фіброзу печінки двома шляхами. По-перше, інтерферон- α , во-

лодіючи протівірусною дією, знижує запально-некротичну активність, по-друге, володіє прямим протифібротичним впливом (гальмує активацію зірчастих клітин печінки) [6]. Вираженою антифібротичною дією володіє інтерферон- γ , проте його тривале вживання обмежене можливістю збільшення активності хронічного гепатиту і розвитку імунних порушень. Крім того, інтерферон- γ не володіє протівірусною активністю.

Прогресування фіброзу печінки при HCV-інфекції у хворих, які отримували інтерферонотерапію, спостерігається значно рідше, ніж у нелікованих пацієнтів [9]. У свою чергу, серед тих, хто одержав протівірусну терапію, зменшення ступеня фіброзу печінки істотно частіше виявляється за наявності вірусологічної відповіді (мал. 1).

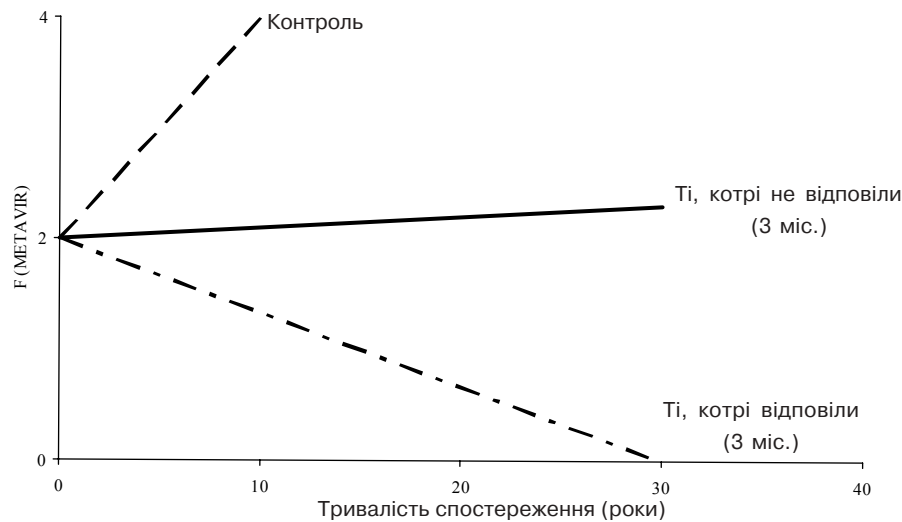
Пізніше ці ж автори ще раз довели можливість зворотності фіброзу при ЦП, зумовленому хронічним гепатитом С [10]. Було проведено 3 010 парних біопсій печінки хворим, які отримували монотерапію інтерфероном- α або комбінацію інтерферону- α з рибавірином, або комбінацію ПЕГ-інтерферону- α з рибавірином. Зменшення ступеня фіброзу печінки виявлено в 49 % випадків серед 153 хворих з ЦП, що увійшли до дослідження. Причому, у 23 хворих ступінь фіброзу зменшився до F3, у 26 хворих – до F2, у 23 хворих – до F1, у 3 хворих – до F0. У тій же роботі показано, що найкращі результати відносно регресу фіброзу печінки досягаються при комбінації пегінтрону і рибавірину з призначенням оптимальних доз препаратів з розрахунком їх за масою тіла. Результати були кращими при досягненні стійкої вірусологічної відповіді, проте і за відсутності відповіді на протівірусну терапію та при розвитку рецидиву у ряді випадків спостерігалися стабілізація і зменшення ступеня фіброзу печінки.

Доведено, що чинниками, які визначають регресію фіброзу, є молодий вік хворого, терапія комбінацією інтерферону- α і рибавірину, зниження індексу гістологічної активності під впливом протівірусного лікування до A0-A1 (за шкалою METAVIR), досягнення стійкої вірусологічної відповіді [2, 10]. Отже, ефективнішої антифібротичної дії слід чекати від комбінації таких протівірусних препаратів, яка частіше приводить до стійкої вірусологічної відповіді.

Пегільовані інтерферони α -2a і α -2b, які використовуються в даний час, мають відмінності за хімічною і молекулярною будовою, фармакокінетикою і фармакодинамікою [11, 12]. Для порівнян-

Ті, котрі не відповіли
(3 міс.)

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 1. Динаміка фіброзу печінки залежно від ефективності противірусної терапії (за Т. Roynard, 1999 [9]).

ня ефективності двох пегільованих інтерферонів проводяться клінічні дослідження, що відповідають вимогам рівня А доказової медицини. Так, в дослідженні *COMPARE (A randomised trial to COMPARE pharmacokinetic, and antiviral effects peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C)* доведено, що пегінтрон демонструє значнішу активацію інтерферончутливого гену, противірусну активність (зниження вірусного навантаження в процесі лікування), а також меншу частоту лейкопенії і нейтропенії порівняно з ПЕГ-інтерфероном α -2a [13, 14]. У дослідженні *IDEAL (Individualise Dosing Efficacy versus flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy)* проводиться порівняння ефективності ПЕГ-інтерферону α -2b у комбінації з рибавірином з індивідуальним дозуванням обох препаратів з урахуванням маси тіла пацієнта з постійною дозою ПЕГ-інтерферону α -2a при незначній відмінності в дозуванні рибавіріну залежно від маси тіла. Це дослідження ще не завершено, результати можна чекати на початку 2008 р. Переконливі дані отримані при обстеженні 222 пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С, які одержували ПЕГ-інтерферон α -2a або α -2b в комбінації з рибавірином [15]. Показано, що стійка вірусологічна відповідь досягалася значно частіше при лікуванні пегінтроном. Так, у хворих, інфікованих HCV генотипом 1/4, стійкої вірусологічної відповіді досягнуто в 43,1 % випадків при лікуванні пегінтроном і лише в 16,7 % випадків при лікуванні пегасисом. У хворих, інфікованих HCV генотипом 2/3, стійка вірусологічна відповідь була досягну-

та відповідно в 73,0 і 55,5 % випадків. Виявлено [16], що при лікуванні пегільованим інтерфероном α -2a у комбінації з рибавірином, незважаючи на досягнення стійкої вірусологічної відповіді у 40,6 % хворих з рецидивом HCV-інфекції після трансплантації печінки продовжує прогресувати її фіброз в 75,0 % випадків.

У зв'язку з регресією фіброзу печінки під впливом комбінованої противірусної терапії знижується частота декомпенсації і ускладнень ЦП в результаті хронічного гепатиту С [17, 18]. Це стосується, перш за все, зменшення портальної гіпертензії і ризику кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу. Доведено, що при лікуванні ПЕГ-інтерфероном α -2b і рибавірином хворих на ЦП внаслідок хронічного гепатиту С протягом 24-48 тиж. знижується печінковий венозний градієнт тиску з 14,9 до 10,8 мм рт. ст., тобто на 27 % ($P < 0,0001$). У хворих, які не одержували комбіновану противірусну терапію, за той же період градієнт збільшився з 14,2 до 17,3 мм рт. ст. ($P < 0,0001$). У пацієнтів, які одержували комбіновану противірусну терапію, мала місце також достовірна позитивна динаміка індексу гістологічної активності та індексу фіброзу [2, 19]. У дослідженні *COPLOT (Colchicine versus PegIntron Long-term Trial)* брали участь хворі з хронічним гепатитом С із стадією F3 і F4, тобто з ЦП. 267 пацієнтів одержували колхіцин по 0,6 мг 2 рази на день, а 270 хворих одержували пегінтрон у дозі 0,5 мкг/кг 1 раз на тиждень протягом 4 років. Усі хворі не відповіли раніше на комбіновану противірусну терапію. У 40 % пацієнтів ендоскопічно виявлені варикозно розширені вени

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

стравоходу або портальна гастропатія (ендоскопія проводилася 1 раз на 2 роки). Через 2 роки від початку дослідження кровотеча з вен стравоходу розвинулася в 9 % випадків при лікуванні колхіцином і лише в 1 % випадків при лікуванні пегінтроном. Асцит і гепатоцелюлярна недостатність при лікуванні колхіцином виявлялися в 7,5 % випадків, а при лікуванні пегінтроном – в 4,8 %. Отже, лікування малими дозами ПЕГ-інтерферону α -2b при ЦП знижує ризик ускладнень ЦП, у тому числі ускладнень портальної гіпертензії [20, 21].

Проводяться й інші дослідження з обґрунтування доцільності низькодозової противірусної терапії при ЦП внаслідок хронічного гепатиту С для гальмування прогресування фіброзу печінки, частоти декомпенсації ЦП і для зниження ризику розвитку ГЦК: *EPIC-3 (Efficacy PegInterferon in hepatitis C)*, *HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis)*, *LADR (Low-Accelerating-Dose Regimen)*. Результати цих досліджень обнадійливі. Так, в дослідженні *LADR*, в якому пацієнти одержували рекомбінантний інтерферон α -2b у комбінації з рибавирином у низькій, але потім в наростаючій дозі (за переносністю), показано можливість зниження частоти декомпенсації ЦП, «печінкової» смерті при ЦП, ризику розвитку ГЦК і рецидиву гепатиту С в трансплантанті печінки [2, 22, 23].

Частота ГЦК при інфікуванні HCV в 25 разів вища, ніж у популяції. При цьому HCV, на відміну від HBV, який є «ініціюючим» чинником ГЦК, вважають «просуваючим» фактором пухлини. HCV підтримує запально-регенераторні процеси на фоні циротичної трансформації печінки, тому ГЦК при HCV-інфекції в 97,0 % випадків розвивається саме на фоні ЦП. Відтак наявність у хворого з HCV-інфекцією ЦП є чинником ризику розвитку ГЦК [24, 25].

Профілактика розвитку ГЦК при ЦП внаслідок хронічного гепатиту С передбачає регулярний контроль рівня α -фетопротеїну крові і сонографію печінки кожні 3-6 міс. Основний шлях профілактики ГЦК при HCV-інфекції – максимально рання противірусна терапія [25]. Обстежено хворих, які одержували і не одержували лімфобластодійний інтерферон 3-6 міс., нагляд продовжувався 8,2 року [26, 27]; зі всіх випадків ГЦК, що розвинулася, 27 % припадало на хворих, які отримували інтерферон, 73 % – на хворих, які його не одержували.

Антиканкрозна дія противірусної терапії підтверджується й останніми дослідженнями [28].

Автори обстежували 365 хворих з хронічним гепатитом С, з яких 87 пацієнтів мали компенсований ЦП. Всі хворі отримували комбінацію пегінтрону і рибавіріну. Частота стійкої вірусологічної відповіді при хронічному гепатиті склала 65,8 %, а при ЦП – 45,9 %. При подальшому спостереженні ГЦК розвинулася в 19,2 % випадків серед пацієнтів, які не відповіли, і тих, у кого мав місце рецидив HCV-інфекції. Серед хворих на ЦП, у яких вдалося добитися стійкої вірусологічної відповіді, не виявлено жодного випадку ГЦК.

Механізм антиканкрозного ефекту інтерферону- α пояснюють запобіганням прогресуванню ураження печінки шляхом зменшення ступеня мікрозапальних змін, прямою антипроліферативною дією інтерферону- α , пригніченням вірусної реплікації і зменшенням внутрішньоклітинної концентрації вірусних білків, які є промоторами росту клітин, їх проліферації і злоякісної трансформації [2].

Кумулятивна вірогідність розвитку ГЦК залежить не тільки від факту проведення комбінованої противірусної терапії, але й від її ефективності. При досягненні стійкої вірусологічної відповіді ризик розвитку ГЦК дуже низький, а у тих, хто не відповів, – практично такий же, як у хворих, які не отримували противірусного лікування [29, 30].

Безумовно, антифібротичний ефект характерний не тільки для інтерферонів (табл. 1). Ще у 1994 р. роботами C.S. Lieber et al. була доведена антифібротична дія есенціальних фосфоліпідів. У відомих дослідках цих авторів продемонстрована прогресія фіброзу печінки у бабуїнів, що перебували на звичайній дієті з додаванням етанолу протягом 7 років. Було встановлено, що у бабуїнів, які приймали етанол і дієту, збагачену есенціальними фосфоліпідами, не розвивався септальний фіброз або ЦП [31]. У 2005 р. ті ж автори представили результати подальших досліджень, де вивчалася можливість використання есенціальних фосфоліпідів (поліенілфосфатидилхоліну – ПЕФХ) як доповнення комбінованої противірусної терапії хворих з хронічним гепатитом С, які систематично вживали алкоголь. 207 хворих з вираженим фіброзом печінки, але не ЦП, були розділені на тих, хто приймав додатково до противірусної терапії ПЕФХ у дозі 4,5 г/добу, або плацебо протягом 3 років. Крім того, всі хворі одержували комбіновану противірусну терапію. У пацієнтів, які отримували ПЕФХ, через рік показники АлАТ і аСАТ були достовірно нижчі, ніж у пацієнтів, які не отримували ПЕФХ. Цей ефект зберігався протягом 18 міс. у хворих, інфікованих генотипом 1 HCV. При інфіку-

Перелік протифіброзних ліків, апробованих у клінічній практиці [6]

Препарат	Ефективність	Нозологічні форми ураження печінки	Механізм дії
Кортикостероїди	+	Автоімунний гепатит, значні системні прояви при інших хронічних гепатитах	Протизапальний, цитопротекторний (можливий вплив на синтез колагену)
Колхіцин	±	Алкогольний гепатит	Перешкоджає відкладенню колагену
Урсодезоксихолева кислота	±	Первинний біліарний ЦП, первинний склерозуючий холангіт, стеатогепатит	Цитопротекторний, уповільнює перекисне окислення ліпідів
Інтерферон-α	+	Гострий гепатит, хронічні гепатити В, С, D	Знижує вірусозумовлене запалення, гальмує активацію печінкових зірчастих клітин
Ламівудин	+	Хронічний гепатит В	Знижує вірусозумовлене запалення
Силімарин	±	Стеатогепатит й інші хронічні гепатити	Цитопротекторний, уповільнює перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний
Вітамін Е	±	Стеатогепатит й інші хронічні гепатити	Цитопротекторний, уповільнює перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний

ванні генотипом 2 HCV доповнення протівірусної терапії ПЕФХ істотних змін результатів, порівняно з однією тільки протівірусною терапією, не дало. Терапія ПЕФХ достовірно покращувала індекс фіброзу [32, 33].

Дію есенціальних фосфоліпідів на фіброгенез (переважно алкогольний) пояснюють наступними механізмами [34]:

- здатністю молекули дилінолеолфосфатидилхоліну (основного компоненту поліненасичених фосфатидилхолінів) стимулювати активність колагеназ;
- пригніченням продукції колагену активованими зірчастими клітинами печінки і синтезу тканинного інгібітора металопроїназ 1 типу, індукованих чинником росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$);
- пригніченням активації і проліферації зірчастих клітин печінки, опосередкованої тромбоцит-активуєчим чинником;
- зменшенням окислювального стресу.

Антифібротичний ефект має також УДХК. Проте ця дія є опосередкованою, оскільки препарати УДХК (наприклад, урсофальк) мають цитопротективну і протизапальну дію, знижують інтенсивність перекисного окислення ліпідів [6]. Зокрема, при первинному біліарному ЦП показано зниження ступеня фіброзу у разі призначення препарату в ранніх стадіях захворювання. Урсофальк гальмує прогресування гістологічних змін і ЦП [35-38].

Кортикостероїди мають антифібротичну дію, проте вона, найбільш вірогідно, також як і УДХК, є

непрямою, а зумовлена протизапальною дією препаратів. Припускають також, що для зменшення ступеня фіброзу при лікуванні кортикостероїдами можуть мати значення їх цитопротективний вплив і гальмування синтезу колагену [6]. При хронічному автоімунному гепатиті доведено достовірне зменшення фіброзу печінки при лікуванні кортикостероїдами у 53,0 % пацієнтів, ще у 26,0 % хворих фіброз печінки не прогресував, зменшувалася частка пацієнтів з гістологічною картиною ЦП (з 16 до 11 %) [34].

Колхіцин гальмує секрецію колагену і підвищує металопроїназну активність в експерименті на культурах гепатоцитів і фібробластів. Проте, в клінічних дослідженнях антифібротичний ефект колхіцину виявився вельми непереконовим (дослідження COPILOT – див. вище).

Ламівудин зменшує ступінь фіброзу, знижуючи інтенсивність запалення. Проте, цей препарат показаний при хронічному гепатиті В, тобто докладний опис механізму дії в даному випадку перебуває за рамками цієї статті.

В експериментах показано, що здатністю пригнічувати активацію зірчастих клітин печінки володіє пентоксифілін. Він гальмує активацію зірчастих клітин, опосередковану тромбоцит-активуєчим чинником, синтез колагену, зменшує експресію мРНК, тканинного інгібітора матриксних металопроїназ-1 [34].

Зменшення фіброзу печінки під впливом простагландину Е вивчено в експерименті. Припус-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кають, що простагландин Е пригнічує експресію проколагену і проліферацію активованих зірчастих клітин, опосередковану тромбоцитарним чинником [34].

Друга група антифібротичних препаратів представлена силібініном, вітаміном Е.

Антифібротичну дію силібініну пояснюють його цитопротективними і антиоксидантними властивостями. Відомі й інші флавоноїди з антифібротичною активністю: керсетин, байкалін, байкалеїн. Проте, найбільш переконливо доведена антифібротична дія силібініну, який є основним компонентом силімарину (одержують з молочного соку *Silybum marianum*). Здатність силібініну знижувати перекисне окислення ліпідів, гальмувати активацію зірчастих клітин печінки і уповільнювати фіброгенез в ній доведено експериментально і клінічно [39-42]. Доведено також зниження частоти кровотеч з вен стравоходу при лікуванні силімарином, а також зменшення ризику розвитку ГЦК [43]. Силімарин пригнічує експресію проколагену- α -1 першого типу і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1, опосередковану TGF- β 1, гальмує активацію клітин Купфера, збільшує виживання хворих з ЦП класу А за Чайльд-Пью [34, 42]. Здавна відомі й інші препарати рослинного походження, що мають антиоксидантну активність (*Sho-saiko-to*, *Salvia miltiorizha*). Активні компоненти цих рослин гальмують активацію зірчастих клітин печінки і впливають на експресію рецепторів TGF- β 1 [44, 45].

Вітамін Е також має антиоксидантну й цитопротективну дію, чим і пояснюють зменшення фіброгенезу в печінці під його впливом. Опубліковані результати одиничних досліджень про зменшення активації зірчастих клітин печінки людини під впливом α -токоферолу, тому використання вітаміну Е як самостійне, так і у складі комплексних препаратів вважають перспективним [6, 34].

В експериментальних дослідженнях нині вивчається можливість вживання як антифібротичних засобів при HCV-інфекції та інших варіантах ураження печінки цілого ряду препаратів [6, 18, 34, 46]:

- інгібітори пропілгідролази – ферменту, який бере участь у включенні колагену в позаклітинний матрикс печінки (НОЕ 77, сафіроніл); в експерименті показано також, що ці засоби гальмують активацію зірчастих клітин печінки [47];
- препарати-інгібітори TGF- β ;
- декорин – ядерний білковий компонент протеоґлікану, який зв'язує та інактивує TGF- β ;

- антитіл α до рецепторів TGF- β 1;
- розчинні рецептори – рекомбінантні структури, зв'язуючі TGF- β і перешкоджаючи фіброгенезу;
- антагоністи цитокінів і їх рецепторів – інгібітори тирозинкінази, яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі тромбоцитарного чинника, фактору росту фібробластів (FGF), TGF;
- антитіла до TNF- α – інфліксимаб й ін. (одержані попередні дані про запобігання і зменшення активації цими препаратами зірчастих клітин печінки);
- інтерферон- γ і чинник росту гепатоцитів (HGF) пригнічують активацію зірчастих клітин печінки в експерименті;
- препарати, стимулюючи апоптоз зірчастих клітин печінки (глїотоксин);
- генна терапія – пригнічення активації зірчастих клітин печінки і вироблення ними білків позаклітинного матриксу (в даний час проводяться експериментальні дослідження із застосуванням мРНК металопротеїназ).

Таким чином, зворотний розвиток фіброзу печінки, ЦП, що ще недавно здавалося нереальним, стає реальним і наближається до практики. Лікування «тяжких» хворих у гепатологічній клініці тепер уже не викликає такого песимізму, як ще декілька років тому, а, навпаки, у нас є реальні перспективи продовження життя і поліпшення його якості у цих пацієнтів. Ми маємо нагоду реально переривати патологічний «ланцюжок» – гострий гепатит – хронічний гепатит – ЦП – ГЦК, позначений Е.М. Тареевим (див. епіграф).

Література

1. Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 38. – С. 3-15.
2. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Николкина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2005. – №2 (21). – С. 3-10.
3. Іпатов А.В., Сергієні О.В., Войтчак Т.Г. та ін. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 39. – С. 10-15.
4. Крель П.Е. Общие принципы лечения больных хроническими заболеваниями печени // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Б. и., 2004. – С. 208.
5. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б. Диагностика фиброза печени: Современное состояние проблемы // Фиброз печени: Симпозиум. – М.: Б. и., 2004. – С. 11-16.
6. Северов М.В. Фиброз печени // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Б. и., 2004. – С. 150-155.

7. Berak H., Kolakowska-Rzadzka A., Wasilewski M. et al. Comparison of early virologic response among patients with chronic hepatitis C infected with genotype non 2/3 treated with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in dependence with hepatic fibrosis stages // *J. Hepatol.* – 2007. – V. 46, Suppl. 1 (Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver). – P. S218.
8. Moriguchi H., Uemura T., Kobayashi M. et al. Management strategic using pharmacogenomics in patients with severe HCV-1b infection: a decision analysis // *Hepatology.* – 2002. – V. 36, N 1. – P. 177-185.
9. Poynard T., Moussalli J., Ratziu V. et al. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Clin. Liver Dis.* – 1999. – N 3. – P. 869-881.
10. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2002. – N 122. – P. 1303-1313.
11. Foster G.R. Пегилированные интерфероны: Химические и клинические различия // *Клин. гепатол.* – 2005. – № 1. – С. 36-40.
12. Silva M.O., Frontera M.J., Fernandez J.L. Peginterferons: Are they equal or different? // *Hepatology.* – 2005. – N 2. – P. 59-67.
13. Silva M., Poo J., Wagner F. et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2006. – V. 45, N 2. – P. 172-173.
14. Silva M., Poo J., Wagner F. et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // *Ibid.* – 2007. – V. 46, N 2. – P. 349-350.
15. Rehman J., Davies M.H., Sheridan S. et al. A 7 year retrospective audit of treatment outcomes for the treatment of hepatitis C // *Ibid.* – 2007. – V. 46, Suppl. 1 (Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver). – P. S239.
16. Mukherjee S., Lyden E. Impact of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin on hepatic fibrosis in liver transplant patients with recurrent hepatitis C: an open-label series // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – V. 53, N 70. – P. 561-565.
17. Gramenzi A., Andreone P., Fiorino S. et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis // *Gut.* – 2001. – V. 48. – P. 843-848.
18. Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects // *J. Infect. Chemother.* – 2006. – V. 12, N 5. – P. 227-232.
19. Rincon D. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and fibrosis stage 3 or 4 // 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 29 – November 2, 2004. – Boston, Massachusetts. – Poster N 189.
20. Curry M., Cardenas A., Afdhal N.H. Effect of maintenance Peg-Intron therapy on portal hypertension and its complications: Results from the COPILOT study // *J. Hepatol.* – 2005. – V. 42, Suppl. 2. – P. N95.
21. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Возможности противовирусной терапии цирроза печени в исходе хронического гепатита В и С // *Клин. гепатол.* – 2005. – № 1. – С. 31-35.
22. Everson G.T., Trotter J.F., Kugelmas M. Long-term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (low-accelerating-dose regiman) // *Hepatology.* – 2002. – V. 36. – Abstr. N 297A.
23. Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list // *Liver Transpl.* – 2003. – V. 9, Suppl. 3. – P. 90-94.
24. Шульпекова Ю.О. Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2005. – № 5. – С. 2-7.
25. Крель П.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома // *Практическая гепатология* / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Б. и., 2004. – С. 159-161.
26. Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S. et al. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis // *Lancet.* – 1995. – V. 346. – P. 1051-1055.
27. Nishiguchi S., Shiomi S., Nakatani S. et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis // *Ibid.* – 2001. – V. 357. – P. 196-197.
28. Ferrara F., Baldo V., Rizzotto E.R. et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2007. – V. 46, Suppl. 1 (Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver). – P. S223.
29. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Игнатова Т.М. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита // *Гепатологический форум.* – 2005. – № 1. – С. 20-22.
30. Arase Y., Ikeda K., Suzuki F. et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C // *Intervirology.* – 2007. – V. 50, N 1. – P. 16-23.
31. Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // *Gastroenterology.* – 1994. – V. 106, N 1. – P. 152-159.
32. Маевская М.В. Хронический гепатит С и алкоголь // *Фарматека.* – 2006. – № 9. – С. 1-5.
33. Lieber C.S., Anand B., Dini T.J. et al. Polyenyolphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients // *Hepatology.* – 2005. – V. 42, N 4, Suppl. 1. – P. 659A.
34. Ивашкин В.Т. Антифибротическая терапия: Настоящее и будущее // *Фиброз печени: Симпозиум.* – М.: Б. и., 2004. – С. 17-22.
35. Angulo P., Batts K.P., Therneau T.M. et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 1999. – V. 29. – P. 644-647.
36. Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 2000. – V. 32. – P. 1196-1199.
37. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // *J. Hepatol.* – 2000. – V. 32. – P. 561-566.
38. Ursolfalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. – 199 p.
39. Boigk G., Stroedter L., Herbst H. et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats //

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 643-649.

40. Dehmlow C., Erhard J., de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin // Ibid. – 1996. – V. 23. – P. 749-754.

41. Lieber C.S., Leo M.A., Cao Q. et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – V. 37, N 4. – P. 336-339.

42. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases // Drugs. – 2001. – V. 61, N 14. – P. 2035-2063.

43. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol. – 1989. – V. 9. – P. 105-113.

44. Shimizu I., Ma Y.R., Mizobuchi Y. et al. Effect of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats // Hepatology. – 1999. – V. 29. – P. 149-160.

45. Wasser S., Ho J.M., Ang H.K. et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats // J. Hepatol. – 1998. – V. 29. – P. 760-771.

46. Lee K.S. Hepatic fibrogenesis // Korean J. Gastroenterol. – 2006. – V. 48, N 5. – P. 297-305.

47. Wang Y.J., Wang S.S., Bickel M. et al. Two novel antifibrotics, HOE 077 and Safironil, modulate stellate cell activation in rat liver injury: Differential effects in males and females // Am. J. Pathol. – 1998. – V. 152. – P. 279-287.

POSSIBILITIES OF ANTIFIBROTIC THERAPY AND PROPHYLAXIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT HCV-INFECTION

N.B. Gubergits

SUMMARY. *The article analyses clinical data regarding efficacy of antifibrotic preparations at chronic virus hepatitis C and liver cirrhosis in final stage of this hepatitis. The article presents the results of interferon-alpha antifibrotic influence, literature data concerning further study of possibilities of antifibrotic preparations. Special attention was paid to possibilities of prophylaxis of hepatocellular carcinoma due to HCV-infection.*

Key words: *HCV-infection, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma, antifibrotic preparations, antiviral treatment.*

В.С. Копча

АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНИЙ ДИСБАКТЕРІОЗ КИШЕЧНИКУ: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено відомості про історію вивчення, сучасні погляди на етіологію, патогенез, епідеміологію, клініку, діагностику, консервативне лікування і профілактику антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника та його найтяжчої клінічної форми – псевдомембранозного коліту (ПМК). Висвітлено авторський досвід комплексного лікування хворих на антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника з включенням еубіотика «Ентерол-250».

Ключові слова: антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника, псевдомембранозний коліт, клініка, діагностика, лікування.

В кишечнику людини перебуває понад 500 видів мікробів, загальна кількість яких досягає 10^{14} , що на порядок вище загальної чисельності клітинного складу людського організму.

Наявні дані про мікробну флору кишечника дають підстави вважати, що ми маємо справу із системою, зіставною за значущістю з іншими системами організму. Підтвердженням є наступні відомості лише про деякі найважливіші фізіологічні функції кишкової мікрофлори.

1. Морфокінетична (трофічна): продукти метаболізму мікробів служать джерелом живлення епітеліоцитів і стимулюють моторику кишечника.

2. Захисна: забезпечення резистентності колонізації, формування біоплівки, що запобігає адгезії чужорідних мікробів; продукція лізоциму, органічних і вільних жовчних кислот, конкуренція за рецептори і харчові субстрати, збільшення швидкості оновлення клітин та ін.

3. Травна: участь у метаболізмі клітковини і незасвоєних нутрієнтів.

4. Синтетична: синтез холестерину, вітамінів та інших біологічно активних речовин.

5. Імуногенна: стимуляція синтезу імуноглобулінів та імунокомпетентних клітин.

6. Участь у патогенезі низки патологічних станів і захворювань (канцерогенез, ожиріння,

гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, алергія, артрити, оксалатурія і сечокам'яна хвороба, хвороба Альцгеймера та ін.) [1].

Однак структура захворюваності й сучасні лікувальні стандарти спонукають клініцистів різних спеціальностей широко використовувати антибактерійні засоби, які пригнічують ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але й нормальну мікрофлору кишечника. У результаті розмножуються сапрофітні мікроби з високою стійкістю до лікарських препаратів, що набувають патогенних властивостей.

Одним з частих ускладнень лікування антибіотиками є гостра діарея. За даними різних авторів, діареєю страждають від 2 до 26 % пацієнтів, які отримують антибіотикотерапію [2]. Комплекс патологічних зсувів у складі кишкової мікрофлори з відповідними клінічними проявами, пов'язаний з дисбактеріозом, що розвинувся внаслідок використання антибіотиків, у зарубіжній літературі часто позначають як антибіотик-асоційовану діарею (*antibiotic associated diarrhea*) – ААД.

Згідно із сучасною класифікацією, ААД – це 3 або більше епізодів неоформлених випорожнень протягом двох або більше послідовних днів, що розвинулися на фоні вживання антибактерійних засобів [3]. Симптоми ААД трапляються у 5-25 % пацієнтів, які отримують антибіотики, й у більшості хворих звичайно з'являються під час лікування, а у 30 % – через 1-10 днів після його припинення.

Найтяжчим проявом антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника є так званий *Clostridium difficile*-асоційований коліт, спричинений надмірним розмноженням у кишечнику *C. difficile*. Клінічні прояви антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника варіюють від легкої діареї до тяжкого ПМК [4].

Історична довідка

ПМК вперше був описаний американським хірургом J. Finney в 1893 р. у молодій жінки, про-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

оперованої з приводу пухлини пілоричної частини шлунка. У пацієнтки розвинулася тяжка діарея, що призвела до смерті на 15-й день. На автопсії в кишечнику були знайдені дифтеритні мембрани, що, власне, і послужило підставою для введення зазначеного терміну. В «доантибактерійну епоху» ПМК виявлявся у хворих у край рідко і діагноз встановлювали тільки при автопсії. Із запровадженням антибіотиків у повсякденну клінічну практику проблема ПМК загострилася, оскільки кількість таких хворих різко зросла.

В 1965 р. S. Goulstone і V. McGovern, аналізуючи анатомо-гістологічні зміни, які знаходять у хворих з ПМК у кишечнику, припустили, що дане захворювання спричинене невідомим токсичним агентом, діючим локально. В 1969 р. J. Small встановив, що у лабораторних тварин, які отримували лінкоміцину гідрохлорид, розвивається типова патоморфологічна картина ПМК, що і стало в наступних дослідженнях лабораторною моделлю вивчення ПМК. R. Green в 1974 р. виявив цитотоксичність у культурі клітин вмісту кишечнику лабораторних тварин, що отримували антибіотики – це дозволило припустити, що в розвитку цитотоксичного ефекту відіграє певну роль невідомий вірус. Встановлення залежності розвитку діареї і/або коліту від використання антибіотиків послужило підставою для повсюдного запровадження в клінічну практику терміну «антибіотико-опосередковані діареї».

Незважаючи на те, що I. Hall та E. O'Toole вперше виявили *Clostridium difficile* в кишковому вмісті людей у 1935 р., їх етіологічна роль у розвитку ПМК і антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника була встановлена тільки в другій половині 70-х років збіглого століття.

Етіологія та патогенез

Clostridium difficile є досить великими (від 0,5-1,9 до 3,0-16,9 мкм) рухливими грампозитивними бактеріями, що належать до групи облигатних анаеробів (рід *Clostridium*), які за несприятливих умов утворюють овальні субтермінальні спори, стійкі до нагрівання і здатні до тривалого (протягом декількох років) переживання в аеробних умовах. Температурний оптимум росту вегетативних форм – 30-37 °С. Найважливішими факторами патогенності цих збудників є ентеротоксин А (порушує бар'єрну функцію слизової оболонки кишечника за рахунок пошкодження епітеліоцитів та активує секрецію рідини у просвіт кишечника) і в 1 000 разів могутніший цитотоксин В (порушує полімеризацію

внутрішньоклітинних філаментів актину), які *in vivo* виявляють синергізм дії [5].

Морфологічні зміни слизової оболонки, що виявляються в товстій кишці, зумовлені дією тільки токсинів, оскільки самі *C. difficile* не володіють інвазивними властивостями і, як правило, в підслизовий шар не проникають. Протяжність і глибина морфологічних змін, що виявляються в товстій кишці, зумовлюють тяжкість інфекційного процесу.

Деякі антибіотики, особливо лінкоміцин, кліндаміцин, ампіцилін, індукують продукцію цитотоксину, підвищуючи його рівень в 16-128 разів без приросту біомаси мікроорганізму; меншою мірою, але також активується продукція ентеротоксину. У *C. difficile* описані плазміди, які беруть участь у перенесенні стійкості до антибіотиків.

Патогенез *C. difficile*-асоційованої діареї й коліту передбачає:

- 1) порушення мікроекосистеми кишечника внаслідок використання антибіотиків або протипухлинних чи інших препаратів, що володіють антимікробною активністю;
- 2) колонізацію кишок токсигенними штамми *C. difficile*;
- 3) продукування збудником токсинів А і/або В;
- 4) пошкодження слизової оболонки кишечника і розвиток запального процесу.

Клінічно маніфестні форми *C. difficile*-інфекції реалізуються тільки за наявності всіх основних патогенетичних чинників. Для розвитку хвороби недостатньо тільки колонізації кишечника *C. difficile*, рівно як і порушення нормального складу кишкової мікрофлори не призведе до розвитку ПМК без участі токсигенних штамів *C. difficile* [6].

Епідеміологія

C. difficile широко поширені в природі і мають убіквітарне розповсюдження, оскільки є постійними мешканцями кишечника багатьох видів тварин (домашніх і диких), а в деяких випадках можуть виявлятися у випорожненнях здорових людей різних вікових груп, включаючи новонароджених. Незважаючи на те, що зазначені збудники не належать до патогенних бактерій, проте за певних умов вони здатні спричиняти такі захворювання, як антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника і ПМК. Виявлення *C. difficile* на об'єктах довкілля стаціонарів створює серйозну загрозу інфікування пацієнтів. Хоча ризик інфікування при прямому контакті з бактеріовиділювачем або хворим, як правило, невеликий, проте тривалий кон-

такт може призвести до розвитку клінічно маніфестних форм інфекцій, зумовлених *C. difficile*. В літературі є численні описи внутрішньолікарняних спалахів ААД у відділеннях різного профілю [7], у тому числі геріатричних, ортопедичних, хірургічних та ін., що дозволяє говорити про антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника як про нозокоміальну інфекцію. Теоретично у відділеннях будь-якого профілю може бути зареєстрований спалах ААД, проте спостереження показують, що найбільшому ризику інфікування *C. difficile* підлягають хворі хірургічних відділень і палат інтенсивної терапії [8]. Досить чітко простежується наступна закономірність: чим інтенсивніше використовуються інвазивні методи діагностики і лікування та агресивна терапія, тим вищий ризик розвитку ААД. Як показують епідеміологічні дослідження, частка внутрішньолікарняних інфекцій, зумовлених *C. difficile*, постійно зростає, особливо в тих країнах, де налагоджена відповідна лабораторно-діагностична база [9].

Контролювати ситуацію з внутрішньолікарняним інфікуванням пацієнтів *C. difficile* досить складно. По-перше, контроль за обсіменінням спорами цих збудників об'єктів довкілля в стаціонарах не проводиться, по-друге, спори *C. difficile* резистентні до дії стандартних деззасобів.

Сам по собі факт інфікування пацієнтів *C. difficile* не є визначальним у розвитку антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника. Умовами, необхідними для розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*, у тому числі й ПМК, є:

- наявність джерела збудника;
- оральне використання антибіотиків або інших груп препаратів, здатних спричиняти порушення мікробіоценозу кишечника;
- колонізація слизової оболонки товстої кишки *C. difficile* і вироблення екзотоксинів;
- індивідуальні фактори ризику: вік, попередні захворювання і госпіталізації, тривалість захворювання [9].

Критичним фактором для розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*, в тому числі і ПМК, є зниження резистентності колонізації кишечника, зокрема товстої кишки, як наслідок порушення мікробіоценозу. Особливість мікробної екології товстої кишки – це абсолютне домінування в ній анаеробних бактерій, що перебувають у співвідношенні з аеробами 1000:1 і щільністю популяції близько 10^{12} мікробних тіл на 1 г фекалій. Незважаючи на такий високий рівень популяції індигенної мікрофлори в товстій кишці, зазначений мікробіоценоз

легко порушується, особливо під дією антибіотиків або інших зовнішніх факторів, а відновлюється винятково повільно [10].

Найважливішим і наймогутнішим ко-фактором, що сприяє розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*, є використання антибіотиків. Антибіотикотерапія передуює розвитку ПМК в 60-85 % випадках. Незважаючи на те, що ААД може бути спровокована практично будь-якими антибіотиками і/або антимікробними препаратами, включаючи сульфаніламиди і метронідазол, найчастіше розвиток інфекції, зумовленої *C. difficile*, трапляється на фоні прийому цефалоспоринов III покоління, кліндамицину, ампіциліну, амоксициліну з клавулановою кислотою, фторхінолонів. Макроліди і рифампіцин досить рідко виступають в ролі ко-факторів у розвитку цього ускладнення. Слід пам'ятати, що ні доза, ні кратність, ні навіть спосіб введення препарату не впливають на можливість розвитку інфекції, зумовленої *C. difficile*. Були випадки, коли навіть одноразове введення антибіотика призвело до розвитку антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника і ПМК.

Крім того, описані випадки розвитку інфекції, спричиненої *C. difficile*, у тому числі й ПМК, при використанні хіміотерапії, антинеопластичних препаратів, імуносупресивної терапії, препаратів золота, нестероїдних протизапальних засобів, антидіарейних препаратів, нейролептиків. Порушення мікроекології кишечника, що супроводжується колонізацією *C. difficile*, трапляється при обширних операціях на черевній порожнині, тривалому використанні назогастральних зондів і клізм, у пацієнтів реанімаційних відділень і відділень інтенсивної терапії, при нирковій недостатності і деяких інших станах.

Практика показує, що особливо часто інфекція, спричинена *C. difficile*, виявляється в хірургічних стаціонарах, особливо у хворих, які перенесли операцію на кишечнику. Ця обставина може мати тільки одне пояснення: крім того, що обширні хірургічні операції самі по собі можуть сприяти розвитку зазначеного ускладнення, такі хворі більш ніж в 90 % отримують антибіотики широкого спектру дії – як з метою лікування, так і профілактики. Та все ж приблизно у 10-11 % хірургічних хворих інфекція, зумовлена *C. difficile*, розвивається без попереднього прийому антибіотиків.

Дослідження канадських авторів [11] показали, що найсерйознішою проблемою ААД є для лікарень з числом ліжок більше 200, в яких рівень захворюваності інфекцією, зумовленою *C. difficile*,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

становить від 30,8 до 40,3 випадків на 100 тис. хворих. Згідно з іншими спостереженнями [8], ПМК розвивається в амбулаторних хворих при отриманні оральних антибіотиків з частотою 1-3 випадки на 100 тис. хворих, а серед госпіталізованих частота розвитку ПМК становить 1 на 100 (залежно від профілю стаціонару).

Таким чином, багато дослідників вважають, що *C. difficile* є провідним клінічно значущим патогеном, відповідальним за розвиток нозокоміальних діарей, на частку яких припадає від 20 до 45 % усіх внутрішньолікарняних діарей [12].

Клініка

Комітет з питань охорони здоров'я і громадської політики американського коледжу лікарів стверджує, що аж до 64 % призначень антибіотиків у лікарнях непотрібне або включає невідповідні дозування [13]. Таким чином, антибіотики часто призначаються необґрунтовано. Але не тільки це призводить до небажаних наслідків. Адекватне призначення антибіотиків при наступних станах також може призвести до побічних ефектів:

- хронічні бронхолегеневі захворювання з тривалим (більше 2 тиж.) або частим прийомом антибіотиків,
- хронічні захворювання сечостатевої системи, особливо при поєднаному використанні гормональної терапії,
- стандартна антигелікобактерна терапія,
- хірургічна (госпітальна) інфекція,
- бактерійна інфекція у дітей першого року життя.

Виникнення побічних ефектів від антибактерійної терапії пов'язано не тільки з порушенням мікробіоценозу кишечника. Механізми виникнення небажаних реакцій на антибіотики дуже різні.

Алергічні, токсичні та фармакологічні побічні ефекти власне антибіотиків. Наприклад, мотиліноподібна дія 14-членних макролідів. При їх прийомі подразнюються мотилінові рецептори товстої кишки, внаслідок чого посилюється перистальтика і частішають випорожнення (до 3-5 разів на добу). Послаблюючим ефектом володіє клавуланова кислота. Деякі антибіотики спричиняють безпосередню токсичну дію на слизову оболонку кишки (неоміцин, тетрациклін) або, виділяючись у просвіт кишки з жовчю (цефоперазон, цефтриаксон), провокують порушення всмоктувальної функції кишок (прихована індукція мальабсорбції) [14].

Надмірний мікробний ріст у результаті пригнічення облігатної інтестинальної мікробіоти. Спе-

цифічних проявів дисбіозу кишок немає. Проте, аналізуючи клінічну картину різних захворювань травного каналу, можна виокремити симптоми, поява яких спричинена дисбалансом мікрофлори:

- а) синдром кишкової диспепсії:
 - метеоризм, гурчання, здуття живота,
 - дискомфорт, відчуття тяжкості,
 - біль, відчуття розпирання,
 - нестійкі випорожнення;
- б) синдром порушення травлення:
 - стеаторея,
 - порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (D, K),
 - порушення водно-електролітного балансу;
- в) астеновегетативний синдром (зумовлений гіпо- й авітамінозом, інтоксикацією).

Віддзеркаленням дисбіозу кишок у структурі патології кишечника є нестійкі випорожнення (пронос або закрепи, чергування закрепів з проносом), здуття живота, гурчання; спастичний або тупий біль, ниючий біль у нижній половині живота, пупковій ділянці. Інтенсивність болю може знижуватися після відходження газів і дефекації. Нерідко виникають диспепсичні явища – нудота, відрижка, гіркота в роті.

У ряді випадків спостерігаються дисбіотичні порушення з домінуванням якогось мікроорганізму (гриби, стафілококи, протеї, синьогнійні палички, ешерихії) або різними асоціаціями вказаних мікроорганізмів. Стафілококовий дисбактеріоз характеризується особливою тяжкістю: виснажливим проносом, інтоксикацією, зменшенням маси тіла. Грибковий, кандидозний дисбактеріоз розвивається в основному в ослаблених хворих, призводячи до некрозів, аж до перфорації кишечника. Дисбактеріоз, спричинений синьогнійною паличкою, відрізняється хронічним перебігом, резистентністю до антибактерійної терапії, схильністю до генералізації процесу. Асоціативні форми дисбактеріозу відрізняються від мономікробних значнішою агресивністю, високою резистентністю до антибактерійної терапії, грубими структурними змінами слизових оболонок травного каналу.

Як показують спостереження, від 3 до 6 % здорових людей є носіями *C. difficile*. Здорові діти першого року життя, у тому числі й новонароджені, є носіями *C. difficile* набагато частіше – в 30-90 %. У стаціонарах частота виявлення бактеріоносіїв *C. difficile* може бути вища. При цьому у бактеріоносіїв, як правило, відсутні які-небудь клініко-ла-

бораторні вказівки на розвиток *C. difficile*-асоційованого коліту в анамнезі [15].

Типовими симптомами ПМК є сильні болі в животі, підвищення температури тіла до 40 °С, часті (10-20 разів на добу) рідкі випорожнення з домішками слизу і крові. Часто спостерігаються також ознаки тяжкого ендотоксикозу, а в крові – лейкоцитоз і збільшення ШОЕ. У товстій кишці виявляють гіперемію слизової оболонки і фібринозні плівки, що утворилися на ділянках некрозу, у вигляді блідих сірувато-жовтих бляшок розміром 0,5-2,0 см в діаметрі на ледь підвищеній основі. Гістологічно виявляються ділянки некрозу слизової оболонки товстої кишки, набряк підслизового шару, круглоклітинна інфільтрація власної пластинки і фокальні екстравазати еритроцитів [16].

Факторами ризику розвитку *C. difficile*-асоційованого коліту є:

- вік (менше 6 років або більше 65 років),
- ниркова недостатність,
- хронічні обструктивні захворювання легень,
- злоякісні новоутворення,
- захворювання органів травлення,
- пригнічення імунної системи,
- попередній дисбактеріоз кишечника,
- прийом блокаторів H₂-гістамінових рецепторів,
- ушпиталення хворих з інших стаціонарів,
- перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії.

Найчастіший розвиток *C. difficile*-інфекції пов'язаний із застосуванням таких антибіотиків, як лінкозаміни (кліндаміцин), пеніциліни широкого спектру дії (ампіцилін, амоксицилін) і цефалоспорици [17]. Якщо в 70-х роках минулого століття найбільше значення в розвитку ААД мали такі препарати, як кліндаміцин і ампіцилін, то нині на лідируючі позиції вийшли цефалоспорици, особливо III покоління.

Середній вік хворих становить 58-60 років, хоча розвиток *C. difficile*-інфекції принципово не залежить від віку пацієнтів [18]. Виняток становлять новонароджені і діти до року, в яких розвиток *C. difficile*-інфекції є нетиповим, і це незважаючи на те, що частота виявлення в кишечнику токсигенних штамів *C. difficile* у них набагато вища, ніж у дорослих. Парадокс даної ситуації пояснюється тим, що в зазначеній віковій групі в кишковому епітелії відсутні рецептори для токсинів *C. difficile*.

При ААД загальний стан хворих, як правило, не змінюється. Температура тіла залишається на початковому рівні, можуть турбувати невеликі болі

в животі, випорожнення помірно водянисті. Діарейний синдром нетривалий і зникає протягом 1-3 днів після припинення антибіотикотерапії без додаткового лікування. Встановити істинне число хворих з ААД, зумовленими *C. difficile*, досить складно, оскільки цей стан перебігає легко, без вираженого зневоднення і, як правило, закінчується спонтанним одужанням.

Клінічна картина ПМК дуже варіабельна, оскільки дане захворювання ускладнює перебіг основного патологічного процесу. Типовими для ПМК є рідкі випорожнення, біль у животі і гарячка. Ступінь цих ознак може широко варіювати. ПМК розвивається, як правило, або безпосередньо на фоні здійснюваної антибіотикотерапії, або через 7-10 днів (в окремих випадках пізніше) після припинення використання медикаментів.

У клінічній картині ПМК домінує діарейний синдром, який в окремих випадках буває єдиним проявом захворювання. Пронос, будучи найбільш постійною клінічною ознакою ПМК, в дебюті захворювання виявляється у 100 % випадків. В окремих випадках маніфестація захворювання може починатися з гарячки. Частота дефекації за добу досягає 5 і більше разів, доходючи іноді до 20-30. Випорожнення, як правило, водянисті, невеликого об'єму, але, враховуючи кратність дефекації, у хворих можуть розвиватися водно-електролітні розлади різного ступеня. Діарея стійка і може зберігатися до 8-10 тижнів. В окремих випадках розлади випорожнень можуть бути переміжними, коли діарея змінюється оформленими випорожненнями, що зберігаються протягом 1-2 днів. Часто у калі містяться домішки слизу, тоді як домішки крові не характерні. Блювання виникає досить рідко і виявляється в пізніші терміни недуги, що свідчить про її тяжкість.

Фактично одночасно з діарейним синдромом хворих турбують болі в животі різної інтенсивності, переважно спастичні, які посилюються при пальпації живота. Найчастіше біль не має чіткої локалізації і визначається за ходом кишечника.

У більшості випадків температура тіла при ПМК утримується на фебрильних цифрах, проте останніми роками почастишали випадки захворювань, при яких реєструється гектична гарячка, перевищуюча 40 °С.

Характерним для ПМК є досить виражений лейкоцитоз периферичної крові, котрий досягає 15 Г/л, а в ряді випадків виявляються навіть лейкомоїдні реакції, при яких кількість лейкоцитів може сягати 40 Г/л. Є окремі спостереження, коли

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ПМК у хворих розвивається на фоні лейкопенії. Як правило, остання реєструється у хворих, які отримували хіміотерапію з приводу злоякісних пухлин. ПМК у таких хворих перебігає винятково тяжко і часто має фульмінантний перебіг з розвитком бактеріємії. Саме фульмінантний перебіг ПМК становить найбільшу складність у плані діагностики через незвичність клінічної симптоматики, оскільки в цьому випадку розвивається комбіноване ураження товстої і тонкої кишки.

Для фульмінантного перебігу ПМК характерне швидке прогресування процесу. Діарейного синдрому, ключового для антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника, при фульмінантному перебігу ПМК може не бути. Майже у половини хворих реєструються закрепи й ознаки кишкової непрохідності. У таких пацієнтів нямні ознаки «гострого живота», гарячка вище 38,4 °C [19]. При комп'ютерній томографії черевної порожнини виявляється асцит і значне потовщення стінки товстої кишки. Незважаючи на чіткі клінічні ознаки «гострого живота», вільне повітря в черевній порожнині не визначається. Особливістю ведення таких хворих є те, що базисна медикаментозна терапія малоефективна і потрібне радикальне хірургічне втручання (субтотальна колектомія). Летальність при фульмінантному перебігу ПМК досягає 58 %.

Враховуючи тривалу й невпинну діарею, у хворих з ПМК часто виявляються тяжкі електролітні розлади (гіпокаліємія), гіповолемія, зниження плазмового рівня альбумінів, розвиток набряків аж до анасарки, гіпотензія.

ПМК може ускладнюватися розвитком токсичного мегаколону, перфорацією товстої кишки з розвитком перитоніту, інфекційно-токсичним шоком.

Рецидивний перебіг ПМК спостерігається в 20 % хворих з первинно встановленим діагнозом після проведення стандартної антибіотикотерапії. Для хворих, в яких виявлений хоча б один рецидив, ризик рецидивного перебігу ПМК зростає до 45-68 %. Механізм формування рецидивного перебігу ПМК досі до кінця не з'ясований. Вважають, що основною причиною є неповна санація кишечника від спор *C. difficile*, хоча не виключається можливість реінфікування.

Факторами ризику розвитку рецидивного перебігу ПМК є:

- наявність в анамнезі попередніх епізодів діарей, зумовлених *C. difficile*,

- захворювання, спричинені 1-м або 2-м типом штаму *C. difficile*,
- тривалі курси антибіотикотерапії в анамнезі при лікуванні інших інфекційних хвороб,
- жіноча стать,
- початок захворювання навесні.

Діагностика

Діагностика *C. difficile*-інфекції – це складна проблема. Виділення збудника хоча і є важливим, але має другорядне значення у зв'язку з повільним ростом бактерій. Найважливішим методом верифікації діагнозу ПМК є виявлення токсинів *C. difficile* у випорожненнях. Токсигенні штами *C. difficile*, що спричиняють розвиток ПМК, виробляють, як правило, обидва токсини, проте «золотим стандартом» у діагностиці ПМК може бути виявлення токсину В при тестуванні культури клітин, яке є найчутливішим методом. Пропоновані комерційні набори ІФА для виявлення токсинів А і В, на жаль, поступаються за специфічністю і чутливістю цитотоксичному тесту. Останніми роками розробляються методи ПЛР як альтернатива цитотоксичному тесту. Як показують багато досліджень, латекс-аглоутинація, що використовується для діагностики *C. difficile*-інфекції, на сьогодні не може бути рекомендована як «базовий» метод діагностики, оскільки володіє досить низькою чутливістю.

Не втратили свого діагностичного значення ендоскопічні методи. Патологічні зміни локалізуються переважно в дистальному відділі товстої кишки, і для їх виявлення досить провести сигмоскопію, проте в однієї третини хворих патологічні зміни локалізуються тільки в проксимальній частині товстої кишки. У цьому випадку потрібне проведення колоноскопії. Тонка кишка також може залучатися до патологічного процесу, проте цей факт виявляється тільки на автопсії. При сигмоскопії і колоноскопії відзначають дифузну гіперемію і набряклість слизової оболонки кишечника з потовщенням стінки кишки, хоча у ній виявляється незначна запальна реакція, а в підслизовому шарі – скупчення лімфоцитів. На поверхні знаходять характерні фібринозні бляшки жовтувато-білого кольору в діаметрі від 2 мм до 2 см і більше, що вкривають виразки слизової оболонки кишечника. Ці бляшки можуть зливатися, утворюючи псевдомембранозні поля (фото 1). Псевдомембрани виявляються між прямою кишкою і лівим згином ободової кишки, але може уражатися й поперечна ободова кишка. Гістологічне дослідження показує, що бляшки складаються з



Фото 1. Ендоскопічна картина при ПМК (за Dallal M.R., 2002 [20]).

фібрину, муцину, злущених епітеліальних клітин, зруйнованих лейкоцитів і мікробної флори товстої кишки.

Лікування

Первинні лікувальні заходи при *C. difficile*-асоційованому коліті полягають у відміні, за можливості, «причинного» антибіотика і відновленні водно-електролітного балансу організму шляхом проведення оральної або парентеральної регідрації.

Слід уникати призначення препаратів, які пригнічують перистальтику кишечника (наприклад, лопераміду і дифеноксилу гідрохлориду). Ці препарати, сприяючи стазу кишкового вмісту, теоретично збільшують ризик прогресування пошкодження слизової оболонки кишечника і посилення запального процесу у зв'язку зі збільшенням часу її контакту з токсинами збудника. Більше того, розвиток стазу кишкового вмісту може посилювати розмноження *C. difficile*.

Терапія таких хворих переслідує дві основні цілі: по-перше, необхідно ліквідувати запальний процес у кишечнику і, по-друге, санувати кишечник від спор *C. difficile* [8, 9].

Незважаючи на те, що антибіотики найчастіше є причиною розвитку *C. difficile*-інфекції, саме антибактерійна терапія є невід'ємною частиною стандартної базисної терапії ПМК, проведення якої обмежує колонізацію кишечника *C. difficile* і знімає запальні зміни в ньому.

C. difficile виявляють *in vitro* різну чутливість до антибактерійних препаратів, проте найстабільніша чутливість спостерігається до ванкоміцину і метронідазолу. Обов'язковою умовою проведення етіотропної терапії у хворих з ПМК є ентераль-

не введення антибіотиків, оскільки при парентеральному їх введенні в кишечнику не створюється достатньої концентрації і санації організму не настає.

Ванкоміцин звичайно призначають у дозі 125-500 мг 4 рази на день. Через обмежену доступність ванкоміцину ширше використовується метронідазол, який призначають у дозі 250-500 мг 3-4 рази на добу. Оральний прийом метронідазолу в більшості випадків еквівалентний ванкоміцину, якому віддають перевагу в тяжких випадках ПМК. Курс лікування антибіотиками становить 10 днів. Якщо неможливий оральний прийом препаратів, їх вводять через назогастральний зонд. В окремих випадках, при тяжкому перебігу ПМК, можливе комбіноване призначення ванкоміцину (*per rectum*) і метронідазолу (внутрішньовенно), але слід пам'ятати, що внутрішньовенне введення препаратів менш ефективне.

Застосовують, крім того, бацитрацин по 25 000 МО всередину 4 рази на добу. Лікування проводять протягом 7-10 діб. Бацитрацин майже не всмоктується, у зв'язку з чим у товстій кишці можна створити вищу концентрацію препарату.

Базисна антибактерійна терапія сприяє досить швидкому зникненню клінічних проявів недуги: нормалізація температури настає, як правило, вже протягом 24-48 год, а частота і характер випорожнень відновлюється на 1-13-й день (в середньому 4,5 дня).

Були випадки, коли за неефективності антибактерійної терапії у хворих з ПМК використовували нормальний людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення в дозі 200-300 мг/кг маси тіла. Підставою для призначення цього препарату стали контрольні дослідження, які показали, що IgG містить антитіла проти токсину А і токсину В у концентрації 0,4-1,6 мг/мл.

На жаль, який би курс антибіотиків ми не використовували, жоден з них не гарантує повної санації кишечника від спор *C. difficile*, що створює загрозу для розвитку рецидивного перебігу ПМК [10].

Недавно з'явилися повідомлення про можливість лікування гострої діареї, асоційованої з антибактерійною терапією, великими дозами пробіотиків. Термін «*probiotic*» означає співтовариство двох організмів, сприяюче життєдіяльності обох партнерів. «*Probiotic*» – організм, що бере участь у симбіозі. За визначенням Р. Фуллера (1989), пробіотики – це живі мікроорганізми, які сприятливо впливають на здоров'я людини, нормалізуючи її

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кишкову мікрофлору. S.E. Persky і L.J. Brandt (2000) встановили, що нормальна людська бактерійна флора здатна усувати пронос, асоційований з *C. difficile* [21].

На сучасному фармацевтичному ринку пробіотики представлені широко: це і монокомпонентні препарати: біфідум-, лакто-, колібактерин, комбіновані пробіотики.

Однак, монокомпонентні бактерійні середники не призначаються при паралельному використанні етіотропної терапії, тому що вони не володіють резистентністю до антибактерійних препаратів [22]. Навантаження ж лікувальних штамів плазмідою антибіотикорезистентності створює реальну небезпеку перенесення її до патогенних та умовно-патогенних бактерій. Комбіновані пробіотики також не виправдовують сподівань, оскільки поєднання багатьох штамів завжди несе загрозу непередбачуваної поведінки такої суміші живих культур *in vivo*. Застосування бактерійних пробіотиків не приводить до очікуваного ефекту ще й тому, що використовувані мікроорганізми з багатьох причин не мають змоги прикріпитися до ентероцитів [23]. Адже найважливішою причиною недостатньої колонізаційної переваги мікроорганізму пробіотика є відсутність вакантного місця на стінці товстої кишки, зайнятого патогенною та умовно-патогенною флорою. Ця обставина зумовлює практично негайну втрату лікувального ефекту після припинення вживання пробіотика [24].

Однак дуже перспективним є призначення дріжджових грибів *Saccharomyces boulardii*, що входять до складу еубіотика «Ентерол-250». Позитивною стороною є можливість використання цього препарату паралельно з антибактерійною терапією. Встановлено, що *Saccharomyces boulardii*, які володіють вираженим антагонізмом до *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia* та ін., не претендують на вакантні рецептори кишечника й елімінуються природним шляхом. Та, проходячи транзитом у кишках, препарат проявляє пряму дію на ендотеліоцити, сприяючи інактивації аденілатциклази з подальшим зниженням секреції води і солей у просвіт кишки. Встановлено, що *S. boulardii* пригнічують ріст *C. difficile*, зменшують утворення і накопичення цитотоксину в кишечнику, пригнічують кишкові ефекти токсинів за рахунок протеолізу самих токсинів і створюють перешкоди для зв'язування токсинів з рецепторами [25]. Механізм

антитоксичної дії пов'язаний з продукуванням нейтралізуючого фактору, який впливає на інтестинальні клітини через рецептор, пов'язаний з G-протеїном, а також з адгезією до ентероцитів, що є причиною зниження секреції солей і води [26]. Культура *S. boulardii* підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, сахарази, мальтази) і місцевий імунітет шляхом збільшення продукції IgA та інших імуноглобулінів [27].

Ми маємо досвід лікування 18 хворих на антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника ентеролом-250. На відміну від стандартних доз (2 капсули 2 рази на добу) ми застосували вищі дози пробіотика. Відтак ентерол-250 призначали при частоті випорожнень понад 3-4 рази на добу по 2 капсули тричі на день. При частіших випорожненнях початкова доза становила 8 капсул на день протягом 2-3 діб з поступовим зниженням дози до 1 капсули 2 рази на день. Курс лікування становив 2 тиж.

Позитивна динаміка в стані хворих виявлялася вже з перших днів прийому ентеролу. Починаючи з 2-3-ї доби, зменшувалася частота випорожнень, протягом першого тижня лікування припинялися здуття і гурчання в животі. Больовий синдром утримувався довше, у зв'язку з чим додатково призначали но-шпу, белатамінал або беласпон.

Усі хворі добре переносили ентерол. Побічних і алергічних реакцій не відзначено.

До лікування у хворих на ААД при традиційному бактеріологічному дослідженні калу виявляли дисбактеріоз товстої кишки II-III ступеня, відзначали зниження кількості представників нормальної флори товстої кишки (біфідо- і лактобактерій, бактероїдів), збільшення рівня умовно-патогенних мікроорганізмів і бактерій зі зниженими ферментативними властивостями.

Патогенних мікроорганізмів не висівали. Після 2-тижневого курсу лікування ентеролом-250 у калі збільшувався вміст біфідо- і лактобактерій, клостридій не виявляли, умовно-патогенні мікроорганізми визначали в допустимих кількостях.

Слід відзначити, якщо позитивна динаміка в клінічному перебігу недуги починала з'являтися з 2-3-го дня лікування ентеролом, то дисбіотичні зміни кишечника коригувалися дещо повільніше.

Наводимо наше спостереження.

Хвора В., 50 років (медична карта стаціонарного хворого № 2/896). У вересні 2006 р. госпіталізована в інфекційне відділення з приводу позалікарняної двобічної полісегментарної абсцедуючої бронхопнев-

монії. З першого дня перебування у стаціонарі отримувала масивні дози антибіотиків: спочатку цефтриаксон (2,0 г/добу, курс – 10 днів), гатифлоксацин (0,4 г/добу, курс 10 днів), пізніше – амоксилав (6 г/добу, курс – 10 днів), роваміцин (4,5 млн МО/добу, курс 10 днів), ністатин (2 млн ОД).

Наприкінці першого тижня лікування з'явилися метеоризм, відчуття дискомфорту в животі, через декілька днів приєдналися тупі болі навколо пупка, пізніше – за ходом товстої кишки. Випорожнення стали напівсформованими, з частотою 3-4 рази на добу, без патологічних домішок. Аналіз калу на дисбіоз (всередині курсу лікування антибіотиками): кількість біфідобактерій – 10^7 КУО/г, кишкової палички – $3,8 \times 10^8$ КУО/г, фекального стрептокока – $2,0 \times 10^8$ КУО/г (з гемолітичними властивостями). Висновок: субкомпенсований антибіотик-асоційований дисбіоз кишечника III ступеня. Призначені бактисубтил, хілак, біфідумбактерин – без видимого клінічного ефекту.

Через 20 днів вогнища затемнення в легенях помітно регресували, абсцеси дрениувалися у просвіт бронхів. Попри це суттєвої динаміки з приводу антибіотик-асоційованої діареї не відзначено. Залишалися метеоризм, дискомфорт, гурчання в животі, кал кашкоподібний і напівсформований, 3-4 рази на добу. Призначений метронідазол (1,5 г/добу, курс – 5 днів), ентерол – по 2 капсули 3 рази на день протягом 10 днів. Вже через 2 дні від початку зазначеної терапії метеоризм зменшився, з 4-го дня лікування випорожнення нормалізувалися.

Через 1 міс.: самопочуття добре, кал оформлений. Аналіз випорожнень на дисбіоз: кількість біфідобактерій – 10^9 КУО/г, лактобактерій – 10^8 КУО/г, кишкових паличок – $3,5 \times 10^8$ КУО/г, ентеробактера – 10^9 КУО/г. Висновок: латентний дисбіоз. Серйозних підстав для продовження лікування пробіотиками не було.

Через 3 міс.: скарг немає, випорожнення оформлені. Аналіз калу на дисбіоз: кількість біфідобактерій – 10^{10} КУО/г, кишкових паличок – 10^9 КУО/г, рівень умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищував допустимого.

Найвища клінічна ефективність *S. boulardii* встановлена переважно у хворих з рецидивним перебігом ПМК.

У зв'язку з тим, що кількість мікробів, які забезпечують лікувальний ефект, на декілька порядків перевищує дози звичайних бактерійних препаратів, обговорюється питання, яким чином бактерійні препарати повинні доставлятися в товсту кишку. Це можна робити за допомогою клізм

на основі сольових розчинів, через назодуоденальний зонд або через колоноскоп [28].

Останній спосіб особливо привертає увагу, оскільки так можна не тільки встановити діагноз, але й вводити пробіотики безпосередньо в проксимальний відділ ободової кишки [21].

Нами розроблений спосіб введення порошку ентеролу-250 безпосередньо на слизову оболонку товстої кишки шляхом обпилення її за допомогою спеціального ректального розпилювача, який підключається до ректороманоскопа [29]. Наші попередні дослідження переконливо показали високу ефективність ректального введення зазначеного еубіотика, що забезпечує відновлення індигенної мікрофлори, активацію місцевого імунного захисту, а також ерадикацію патогенів з організму. Очевидно, за рахунок конкурентної дії цього пробіотика, витісняючи патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми і не заселяючи кишечник, досягалася його селективна деконтамінація, що приводило до колонізаційної переваги нормофлори [29].

Профілактика

З метою профілактики антибіотик-асоційованого дисбактеріозу кишечника і ПМК призначення антибіотиків слід здійснювати тільки за суворими показаннями, своєчасно припиняти антибактерійну терапію після досягнення клінічного ефекту і негайно відмінити препарат при появі діареї та інших симптомів ПМК.

Література

1. Steele R.W., Kearns G.L. Antimicrobial therapy for pediatric patients // *Pediatr. Clin. North America*. – 1989. – V. 36, N 5. – P. 1321-1349.
2. Anon K. Swedish antibiotic use in 1988 // *Scrip*. – 1990. – N 1479. – P. 8.
3. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. – 2001. – V. 47. – P. 43-50.
4. Harvey K. Antibiotic use in Australia // *Australian Prescriber*. – 1988. – V. II, N 4. – P. 7477.
5. George R.H., Symonds J.M., Dimock F. et al. Identification *Clostridium difficile* as a cause pseudomembranous colitis // *BMJ*. – 1978. – V. 1. – P. 695.
6. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 200-232.
7. Branka J.E. Early functional effects of *Clostridium difficile* toxin A on human colonocytes // *Gastroenterology*. – 1997. – V. 112, N 6. – P. 1887-1894.
8. Stergachis A., Perara D.R., Schnell M.M. et al. Antibiotic-associated colitis // *West. J. Med*. – 1984. – V. 40. – P. 217-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- 219.
9. Bartlett J.G. Clostridium difficile: clinical consideration // Rev. Infect. Dis. – 1990. – V. 12, Suppl. 2. – P. S243-S251.
10. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль Clostridium difficile в патології людини // Журн. мікробіол. – 1996. – № 1. – С. 91-96.
11. Alfa M.J., Dul T., Beda G. Survey of incidence of Clostridium difficile infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches // J. Clin. Microbiol. – 1998. – V. 36. – P. 2076-2080.
12. Hulgues J.M., Jarvis W.R. Nosocomial gastrointestinal infection // R.P. Wenzel (ed.) Prevention and control of nosocomial infection. – The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1987. – P. 405-439.
13. Black G.J. Physician's 1990 Drug Handbook. – Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1990. – 720 p.
14. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. – 1998. – V. 27. – P. 702-710.
15. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Diagn. Dis. – 1998. – V. 16. – P. 292-307.
16. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // ПМЖ. – 2004. – Т. 12. С. 34-39.
17. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 346. – P. 334-339.
18. Bolton R.P., Thomas D.F. Pseudomembranous colitis in children and adults // Br. J. Hosp. Med. – 1986. – V. 35. – P. 37-42.
19. Medich D.S., Lee K., Simmons R.L. et al. Laparotomy for fulminant pseudomembranous colitis // Arch. Surg. – 1992. – V. 127, N 7. – P. 847-852.
20. Dallal M.R. Fulminant Clostridium difficile: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications // Ann. Surg. – 2002. – V. 235, N 3. – P. 363-372.
21. Persky S.E., Brandt L.J. Antibiotic-associated colitis: why do patients relapse? // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P. 3283-3285.
22. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
23. Lebenthal E., Lebenthal Y. Пробиотики: концепция лечебного применения, ожидающая своего признания // Журн. мікробіол. – 2003. – № 4. – С. 88-90.
24. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95, N 1. – P. 5-7.
25. Brandao R.L., Castro I.M., Bambirra E.A. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae // Appl. Environ. Microbiol. – 1998. – V. 93, N 12. – P. 4112-4118.
26. Dias R.S., Bambirra E.A., Silva M.E., Nicoli J.R. Protective effect of Saccharomyces boulardii against the cholera toxin in rats // Braz. J. Med. Biol. Research. – 1996. – V. 28. – P. 323-325.
27. Rodrigues A.C., Nardi R.M., Bambirra E.A. Effect of Saccharomyces boulardii against experimental oral infection with Salmonella typhimurium and Shigella flexneri in conventional and gnotobiotic mice // J. Appl. Bacteriol. – 1996. – V. 81, N 3. – P. 251-256.
28. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 10. – С. 26-29.
29. Копча В.С. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д.мед.н. – Київ, 2006. – 43 с.

ANTIBIOTICS-ASSOCIATED INTES- TINAL DYSBACTERIOSIS: GENERAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF CONTEMPORARY CONSERVATIVE TREATMENT

V.S. Kopcha

SUMMARY. Information on history of study, contemporary views on etiology, pathogenesis, epidemiology, clinics, diagnostics, conservative treatment and prophylaxis of antibiotics-associated intestinal dysbacteriosis and its most severe clinical form – pseudomembranous colitis has been adducted in the article. The author's own experience of complex treatment of patients with antibiotics-associated dysbacteriosis including eubiotics «Enterol-250» has been reviewed.

Key words: antibiotics-associated intestinal dysbacteriosis, pseudomembranous colitis, clinics, diagnostics, treatment.

А.Ф. Фролов, В.І. Задорожна

ВІРУСИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ГЕНОФОНД ПОПУЛЯЦІЇ ЛЮДИНИ

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

Розглянуто еволюцію мікроорганізмів та їх здатність адаптуватися до мінливих умов довкілля. Інфекційний та епідемічний процеси трактуються з позиції молекулярно-генетичних механізмів, що послужило основою формування нового напрямку у загальній епідеміології інфекційних хвороб – молекулярної епідеміології.

Ключові слова: еволюція, молекулярно-генетичні механізми, мікроорганізми, молекулярна епідеміологія.

Взаємовідносини первинних збудників інфекції та комплементарних до них утворень почали, мабуть, формуватись ще задовго до появи на Планеті високоорганізованих структур живої матерії (рослин, земноводних, птахів, тварин, ссавців, у тому числі людини).

Вже на перших кроках становлення життя на Землі (ядерний, молекулярний, пребіотичний та біологічний етапи), а це мільйони та мільярди років тому, виникнення у глибинах Первинного океану під впливом високих температур, електричних розрядів, тиску, випромінювання (ультрафіолетове, озонове, космічне, сонячне, геомагнітне) з молекул вуглецю, водню, азоту, кисню та інших хімічних елементів моно- та олігомерів (поліпептиди, амінокислоти, нуклеїнові кислоти), здатних до мультиплікації, еволюційно необхідними виявилися молекули, провідною функцією яких посталала передача спадкових ознак між первинними біотичними утвореннями [1-4].

У світлі сучасних уявлень це були аналоги рибонуклеїнових кислот (РНК), які виявилися стійкішими до дії біосферних факторів, порівняно з дезоксирибонуклеїновими кислотами (ДНК), а також здатними до виконання регуляторних функцій як на рівні цих утворень, так і на рівні популяцій вірусів, бактерій, рослин, тварин, людини. З появою РНК стає можливим утворення первинних нуклеопротейінових комплексів шляхом інтеграції їх складових частин – РНК і протеїнів. Так виникли складні системи, здатні до саморегуляції власних функцій та еволюційного розвитку.

Їх нуклеїнові кислоти відігравали роль не лише статичних структурних компонентів, але й збереження і передачі спадкової інформації [5].

Звичайно, що її поширення не завжди мало позитивний характер для адаптації первинних структур до навколишнього середовища та еволюції їх до рівня біологічного виду. Не виключено, що частіше все було навпаки. Засвоєння екзогенної інформації могло призводити до порушення функцій нуклеопротейінового комплексу, виникнення своєрідного «інфекційного процесу – хвороби» [6].

Можна вважати, що вже тоді, на рівні популяцій первинних структур, відбувалася передача патогенних для них властивостей за участі молекулярних комплексів і рибонуклеїнових кислот. Власно кажучи, це були перші етапи формування у біосфері об'єкту та закономірностей молекулярної епідеміології, яка на сучасному етапі розвитку епідеміології інфекційних хвороб набуває базисного провідного значення для останньої [7].

Більше того, виникнення та існування молекулярної епідеміології як складової частини епідеміології, безперечно свідчить про пріоритетність цієї науки у вивченні та визначенні загальнофілософських принципів і методології взаємовідносин між біотичними компонентами Біосфери. Значно пізніше, коли вже з'явилися клітинні та високоорганізовані форми живої матерії і серед них – людини, молекулярну епідеміологію «сховали» в еволюційних, екологічних та інших нашаруваннях епідемічного процесу, хоча вона завжди була наріжним каменем функціонування його «прихованої» стадії.

Еволюційний погляд на проблему паразитизму сприяє висновку, що основи взаємодії збудників інфекції, зокрема пріонів, вірусів та їх попередників у біосфері, вже з самого початку базувалися на молекулярно-генетичних засадах. Це значною мірою стосувалося передачі інфекційного агенту, який вже тоді був здатний виконувати роль мутагену, що було важливим і навіть необхідним для

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

подальшого розвитку первинних структур життя. За цих умов обґрунтованим є припущення, що попередники вірусів та й самі віруси не є «уламками» чи деградантними формами бактерій, а особлива безклітинна форма живої матерії, яка випередила появу бактерій та інших мікроорганізмів і в подальшому розвитку сформувала царину «Вірусів». Її представники набули специфічних структурно-функціональних ознак як стосовно власних якостей, так і характеру взаємодії з Біосферою та її компонентами, зокрема людиною. Суттєвих змін набула стадія відтворення (репродукція) вірусу, що вимагає участі компетентного організму, його молекулярно-генетичних, зокрема спадкових структур. Виявилось, що без них не можливе виникнення та розвиток інфекційного процесу, утворення інфекційно-активної форми вірусу, початок і розвиток епідемічного процесу.

Таким чином, первинною стадією у відносинах біотичних структур є участь їх молекулярно-генетичних блоків, діяльність яких у подальшому увійшла до підвалин інфекційного та епідемічного процесів.

Якщо відносно інфекційного процесу провідна роль спадкових механізмів у більшості патологій сумніву не викликає і не викликала, то значно складнішим, а нерідко й негативним, було сприйняття цього положення епідеміологами та гігієністами. Для цього були і ще залишаються суб'єктивні та об'єктивні причини.

Передусім, біологічні механізми епідемічного процесу, які визначають його «приховану» стадію та забезпечують безперервність перебігу, найбільш активно та суттєво реалізуються у між-епідемічний, «спокійний» період, коли увага суспільства, його державних і наукових органів до поширення конкретної інфекції послаблена. У цих випадках згадуються слова Л.В. Громашевського: «В этой области приходится слышать высказывания вроде того, что нас судьба микроба не интересует, нам нужно чтобы люди не болели» [8]. Зрозуміло, що це наша провідна турбота та головна мета, «щоб люди не хворіли», але без вивчення збудника, визначення його ролі у виникненні захворювання чи епідемії прогнозувати їх появу та розвиток, а також застосування превентивних заходів неможливо.

По-друге. Прогностичне значення молекулярно-генетичного аналізу результатів дослідження взаємодії системи паразита і хазяїна у «прихованому» періоді епідемічного процесу вимагає відповідного рівня розвитку суміжних з епідеміологією

наук – вірусології, генетики, загальної біології, інфектології та інших, що досягло необхідного рівня лише за останні десятиріччя.

По-третє. Ефективне використання у практиці результатів молекулярно-генетичних досліджень нерозривно пов'язане з наявністю висококваліфікованих, широко мислячих спеціалістів, лікарів-епідеміологів, які бажають і вміють застосовувати дані суміжних наук для визначення стратегічних і вирішення конкретних завдань епідеміології інфекційних хвороб у конкретному регіоні й часі.

Потреба в таких фахівцях дедалі більше зростає, що зумовлено поширенням інфекційних хвороб, їх негативним впливом на демографічні показники у світі в цілому та в Україні зокрема. Серед чинників цього ВООЗ вказує на ріст народонаселення до 6 млрд осіб, порівнюючи із 2 млрд на початку XX сторіччя, зміну соціального й економічного ладу у низці Європейських країн, Африці, Південно-Східній Азії, військові конфлікти, масову міграцію населення та ін. Все це порушує життєзабезпечення населення багатьох держав, функціонування систем охорони здоров'я та спільних з нею соціальних структур, зрештою сприяє виникненню та поширенню інфекційних хвороб [9].

Але інфекції продовжують реєструватись і у більшості країн Європи, США, Австралії та інших зі стабільним соціальним устроєм та економікою. При цьому, як правило, немає широкомасштабних спалахів епідемій, проте поряд з поодинокими малосимптомними спорадичними випадками інфекційних захворювань у популяції людини спостерігається активна циркуляція їх збудників. Це свідчить про наявність «прихованого» епідемічного процесу, перебіг якого за несприятливих умов може «вибухнути» спалахом чи навіть епідемією маніфестної форми інфекції (грип, у тому числі «пташиний», кір, СНІД та ін.).

Ці факти свідчать про те, що не все у взаємовідносинах паразита та чутливого організму може пояснюватись дією тільки соціального фактору.

Безперечне значення його визначне і з ним пов'язані стан екології Планети, забезпечення життєдіяльності населення, фінансування охорони здоров'я та науки, підготовка кадрів і т. ін. Проте дія соціальних факторів завжди опосередкована, а її ефективність тим вища, чим більш цілеспрямована дія суспільства на біологічні фактори паразитарної системи.

Ще у 20-х роках минулого століття Ш. Ніколь у монографії «Інапарантні інфекції» [10] підкреслю-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вав, що лише гострими клінічними формами не вичерпуються прояви інфекційного процесу в організмі людини. Невдовзі були описані хронічні, латентні та безсимптомні (інапарантні) їх форми, а згодом і ознаки здатності вірусів та деяких бактерій до мутагенної та тератогенної дії на ембріон, плід і новонародженого. Визначилось те, що було закладено ще на рівні первинних генетичних структур і, постійно вдосконалюючись, еволюціонувало у специфічні процеси взаємодії геномів мікро- та макроорганізмів.

Одним з проявів цього можна вважати дію мікроорганізмів, перш за все вірусів, на генофонд популяції сучасної людини.

Згідно з даними медичних генетиків, кількість вроджених вад та аномалій розвитку в окремих європейських країнах в 1956 р. становила 4,0 %, а в 1980 – вже 10,5 %. У 1992 р. кожна друга дитина, яка народилася на Планеті, виявилася носієм прихованого генетичного дефекту різного ступеня [11, 12].

В Україні 90-ті роки минулого століття характеризуються виникненням спадкових порушень у 7,9-9,0 % новонароджених, що становили 2,5-3,0 % загальної кількості населення України. В 1997 р. у країні абсолютна кількість уроджених вад розвитку серед дітей 0-14 років досягла 166 390 випадків, серед них вивихи стегна – 27 350 (2,7 %), уроджені аномалії серця та системи кровообігу – 40 783 (4,1 %), гідроцефалія – 4 292 (0,4 %) випадків [13].

Багаторічні спостереження клініцистів різного профілю (від акушер-гінекологів до психіатрів), експериментаторів (генетиків, вірусологів, молекулярних біологів та ін.), епідеміологів і гігієністів накопили факти щодо безперечної дії вірусів краснухи, цитомегалії, герпесу, паротиту, кору, Коксаки А та В, ЕСНО на генетичні структури статевих і соматичних клітин людини та окремих видів тварин.

Ще у 1968 р. нами, разом з акад. С.М. Гершензоном, був доведений вплив вірусу грипу типу А та його РНК на геном соматичних клітин з підсиленням виявленого мутагенного ефекту при дії цього збудника разом з 3,4-бензпіреном та уретаном [14].

На практиці мутагенні властивості вірусів призводять до безпліддя 5-10 % шлюбів, самовільних абортів (до 26 % усіх вагітностей), мертвонароджень (2-10 випадків на 1 000 новонароджених), народженню у 2-8 % випадків недозрілого плоду, вроджених вад розвитку, маніфестації у постна-

тальному періоді 1,8-9,5 випадків моногенних та у 20 % (на 1 000 народжених) полігенних хвороб у дорослого та дитячого населення [12].

Статистичний аналіз довів, що встановлене збільшення не пояснюється покращенням реєстрації цих форм патології.

Тенденцію до зростання кількості вроджених вад розвитку та впливу вірусів на генофонд населення Планети, що негативно позначається на демографічних показниках, багато дослідників пов'язують з підвищенням «генетичного навантаження на популяцію», що складається з дії на людину мутагенних факторів біосфери, насамперед хімічної, фізичної та біологічної природи (пріони, віруси, деякі бактерії та найпростіші). Особливо значущий їх ефект виявляється в умовах комплексної дії, що в конкретному житті трапляється найчастіше та призводить до ситуації, коли «отсутстви естественного отбора в популяции человека, т.е. естественной элиминации слабых больных делает человека наиболее предрасположенным к развитию патологических процессов и болезней. Не случайно человек является основным носителем болезней при их чрезвычайном разнообразии» [15].

Механізми впливу вірусів на генетичні та соматичні клітини людини, генотип окремих осіб та їх сукупність, тобто генофонд популяції, складні й остаточно ще не вирішені. Складність їх, передусім, пов'язана з характером взаємовідносин людини та системами біосфери, що було підкреслено ще в 1928 р. акад. В.І. Вернадським, який вказував: «Едва ли, однако, возможно в настоящее время так элементарно просто противопоставлять организм среде, т.е. биосфере, как это делалось раньше. Мы знаем, что организм в среде – не случайный гость, но часть ее сложной, закономерной организованности. И частью той же эволюции является его эволюция» [16].

Вплив вірусів на генетичний апарат окремих осіб у популяції, її генофонд є, без сумніву, складовою частиною механізмів еволюції біосфери.

Популяція є елементарною одиницею еволюційного процесу, тоді як генотип окремого організму залишається зі змінами, що набуті ним протягом індивідуального життя, і не більше. Відтворюючи безперервну низку поколінь, популяція зберігає у нащадків негативний вплив мутагенних і тератогенних факторів. Інтенсивність їх проявів здебільшого перевищує адаптаційні можливості індивідуального організму, зрештою відбивається на стабільності генофонду та спадковому

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

потенціалі й здоров'ї популяції, що ставить під загрозу її існування та прогресивну еволюцію.

Велику роль у цьому відіграють процеси безпосереднього та опосередкованого вірусами обміну генетичною інформацією – як у межах виду, так і, особливо, між окремими видами (людина – вірус, тварина – вірус, рослина – вірус, вірус – вірус та ін.). Тобто, крім мутацій та рекомбінацій існує ще один шлях реалізації мутагенних властивостей вірусів – обмін генетичною інформацією у вигляді блоків (фрагментів) гетерологічної вірусної ДНК або утворених ДНК-провірусів. Інтеграція їх з ДНК генеративних або соматичних клітин, що доведено для низки вірусів (гепатит В, герпес-віруси, кір, енцефаліти), створює дуплікацію генів з реалізацією однієї з найважливіших функцій мутантів – утворення фенотипів з новими ознаками [17]. У природних умовах цьому процесу можуть протистояти системи репарації нуклеїнових кислот клітин, проте, як виявилось, віруси здатні знижувати чи навіть зовсім нівелювати їх активність та порушувати перебіг процесів онтогенезу клітин організму до стадії апоптозу [18].

Мутагенні властивості вірусів та їх вплив на генотип популяції здатні проявлятися на генному, хромосомному та геномному рівнях, а також за участі позакромосомних генетичних структур клітини, зокрема мітохондрій. При цьому близько 80 % мутацій відносять до спорадичних або первинно виниклих, а 20 % – до успадкованих. З останніми пов'язані вроджені вади серця, глухота, сліпота (тріада Крега, чинником якої є вірус краснухи), полікістоз нирок, аплазія кінцівок, хвороба Дауна, ахондроплазія, гемофілія А та В, імунодефіцитні стани – загалом до 100 клінічно маніфестних нозоформ.

Найбільш стабільно у популяції людини зберігаються генні мутації, на які припадає біля 25 спадкових хвороб, що діагностуються, які виникають у межах одного генеалогічного дерева та зберігаються протягом 14-16 (350-400 років) поколінь.

Мутагенні та тератогенні властивості вірусів найбільш ефективно реалізуються в умовах безсимптомної або малосимптомної інфекції, яку супроводжує персистенція збудника в організмі хворої людини.

Під персистенцією (*persistere*, лат. – стійкість) розуміємо еволюційний тип взаємовідносин паразита та хазяїна, що склався, з тривалою циркуляцією збудника в інфікованій системі, що сприяє збереженню його як біологічного виду, а також підтримує безперервність інфекційного та епідемічного процесів [19].

Одним з провідних механізмів розвитку персистентної інфекції є інтеграція вірусного геному до геному імунокомпетентної (чутливої) до нього клітини. Цей процес має універсальний характер і відбувається як за участі ДНК-ових, так і РНК-ових (гепатит С, грип, кір) вірусів [20]. За цих умов посилюється вплив вірусів на хромосомний апарат лімфоцитарних клітин кровеносної системи організму. Збудник герпесу 1-го типу призводить до появи хромосомних і хроматичних розривів [20]; віруси гепатитів В і С, поліомієліту, кору, інфекційного мононуклеозу – до цитогенетичних порушень у структурі геному імунокомпетентних клітин, що проявляється хромосомними абераціями у поодиноких і парних фрагментах [18, 20].

Ми не маємо на меті викладати детально дані щодо механізмів персистенції вірусів, які наведені в ряді монографій [19], але вважаємо за необхідне підкреслити, що феномен персистенції, який сформувався протягом еволюції паразитарних систем, є необхідною складовою частиною інфекційного та епідемічного процесів. Їх перебіг, що відбувається на різних структурно-функціональних рівнях (від молекулярно-генетичного до популяційного), значною мірою обумовлений властивістю вірусів до існування саме у цій персистентній формі.

Ця здатність вірусів, яка виникла у процесі їх еволюції, лежить в основі повільних і хронічних інфекцій, забезпечує їх збудникам можливість уникнути нейтралізуючої дії імунної системи, сприяє виживанню їх у Біосфері як біологічного виду.

Персистенція вірусів та пов'язані з нею патологічні стани характеризуються уповільненою репродукцією збудника, нульовим рівнем реплікації його геному та незначною активністю інфекційного процесу.

Здатність вірусів, бактерій, деяких найпростіших переходити з інфекційно-активної форми життєдіяльності до персистентної, тобто зі зниженими інфекційними, імуногенними та епідемічними потенціями, «фази резервації», є одним з еволюційних механізмів збереження паразиту як біологічного виду, адаптації його до організму і популяції хазяїна, стійкості до дії захисних факторів організму.

Персистенція не є для збудників інфекційних хвороб природним, а тим більше епідеміологічним кутом, замкненим колом, де він перебуває у пасивному стані «вірусоносійства» до природної смерті хазяїна. Під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів може відбуватися його активація з

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

відтворенням інфекційно-активної форми, загостренням перебігу інфекційного процесу [11], появою спорадичних випадків захворювань чи виникненням ендемічних, тобто без заносу ззовні, збудників спалахів чи епідемій.

Серед таких факторів сучасності провідне місце займають екологічні негаразди як антропогенного, так і природного походження, а також психогенні стреси, на які так багате життя нашого сучасника. Немає потреби доводити їх негативний вплив на всі системи організму та насамперед імунної, від стану якої залежать реакції людини на дію доквілля.

Звичайно, що ці процеси, які відбуваються на молекулярно-генетичному рівні, складні та пов'язані не лише з активацією генетичних структур персистентного вірусу, але й з формуванням нових його варіантів внаслідок реалізації процесів рекомбінації або реасортації генів, чому можуть сприяти мікст- чи суперінфекції. Яскравим прикладом цього є молекулярна епідеміологія грипу людини (пандемія 1918-1920 рр. – «іспанка») та свійської птиці («пташиний» грип), при яких тривала персистенція збудників, реасортація їх генів призвели до пандемій з охопленням частини популяції хазяїв і значною летальністю захворюлих.

Таким чином, можна констатувати, що ми є свідками та активними учасниками формування нового напрямку у загальній епідеміології інфекційних хвороб – молекулярної епідеміології, що є нагальною потребою у вирішенні проблем підсистем паразита та хазяїна на сучасному етапі їх еволюції.

Прогрес молекулярної епідеміології безпосередньо пов'язаний з успіхами фундаментальних біологічних та медичних наук, вимагає засвоєння їх досягнень, при активній участі фахівців з профілактичної медицини з метою запобігти застереженню Л.В. Громашевського, який писав: «... в современной жизни, предъявляющей здравоохранению громадные и ответственные требования и в сфере противозидемических мероприятий, несмотря на то, что именно в этой области одержаны самые крупные успехи, главную опасность представляет «отставание» от эпидемиологической теории» [4].

Література

1. Опарин А.И. Возникновение жизни на Земле. – М.: Изд-во АН СССР, 1957.
2. Dobry J. Radiation for life // Folia geobotan. et phytolaxonomica. – 1983. – V. 18, N 3. – P. 225-336.
3. Stanley L., Schlesinger J. The atmosphere of the primitive

Earth and the prebiotic synthesis of organic compounds // Adv. Space Res. – 1983. – V. 3, N 9. – P. 47-53.

4. Oro G. Chemical evolution and the origin of life // Ibid. – 1983. – V. 3, N 9. – P. 77-94.

5. Sing U.N. On the origin of a self-organizing system: structural versus functional organization // J. Theoret. Biol. – 1982. – V. 99, N 1. – P. 15-20.

6. Holland J., Spindler K., Horodski F. et al. Rapid evolution of RNA genomes // Science. – 1982. – V. 215. – P. 1577-1585.

7. Фролов А.Ф. Молекулярная эпидемиология – неотъемлемая часть эпидемиологии инфекционных болезней // Журн. АМН України. – 2005. – Т.11, № 3. – С. 555-570.

8. Громашевский Л.В. Избранные труды. – К., 1981. – Т. 2.

9. Заключение ВОЗ о причинах роста заболеваемости инфекциями. – 2003

10. Николь Ш. (цит. по Е. Трапезонцевой) // Журн. микробиол. – 1936. – Т.17, № 1. – С. 3.

11. Дубинин Н.П. Репаративные механизмы клеток и вирусов. – М.: Наука, 1975.

12. Вельтишев Ю.Е., Казанцев И.А. Обмен веществ у детей. – М.: Медицина, 1982.

13. Статистичний звіт МОЗ України. – 1997.

14. Малюта С.С., Фролов А.Ф., Грабко Н.К. Генетический анализ летальных мутаций, индуцированных у дрозофилы вирусом гриппа // Цитология и генетика. – 1972. – № 6. – С. 2-4.

15. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. – М.: Медгиз, 1956. – Т. I. – Инфекционные болезни.

16. Вернадский В.И. Эволюция видов и живое вещество. – М.-Л.: Госиздат, 1928. – 183 с.

17. Wuilmart C., Delhaise P., Urbain G. Quelques aspects de familles multigeniques // Rev. Univ. Bruxelles. – 1983. – N 1-2. – P. 47-62.

18. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 113-119.

19. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов. – Винница: Изд-во ВМУ им. Н.И. Пирогова, 1995. – 233 с.

20. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. – М., 1991. – 256 с.

VIRUSES AND THEIR INFLUENCE UPON GENETIC FUNCTION OF HUMAN POPULATION

A.F. Frolov, V.I. Zadorozhna

SUMMARY. Evolution of microorganisms and their possibility to adopt to changeable environmental conditions has been reviewed. Infectious and epidemic processes are considered from the positions of molecular-genetic mechanisms that served as a basis for formation of new direction in common epidemiology of infectious diseases – molecular epidemiology.

Key words: evolution, molecular-genetic mechanisms, microorganisms, molecular epidemiology.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Анастасій І.А., 2007
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891]-085

І.А. Анастасій

СВІТОВИЙ ДОСВІД ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

У структурі інфекційної патології вірусні гепатити займають чільне місце. Загроза для здоров'я населення зумовлена не лише і не стільки летальністю від фульмінантних форм гепатиту, скільки високою вірогідністю розвитку хронічних форм ураження печінки – хронічного гепатиту, цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Так, ГЦК становить 5,4 % від усіх злоякісних новоутворень людини і 95 % від усіх первинних злоякісних пухлин печінки. Хронічна HCV-інфекція в останнє десятиріччя займає провідне місце в етіології ГЦК. Якщо не будуть прийняті невідкладні заходи, то через 10-20 років смертність від HCV-інфекції та її наслідків збільшиться в 3 рази і значно перевищить цей показник при ВІЛ-інфекції. За цей час, згідно з прогнозами фахівців ВООЗ, хронічний гепатит С (ХГС) стане головною проблемою національних органів охорони здоров'я.

Наведені факти пояснюють значну увагу сучасної медицини до проблеми лікування хворих на ХГС. Розпочинаючи з 1989 р., коли був відкритий вірус гепатиту С, терапія HCV-інфекції пройшла стрімкий шлях, який дає пацієнтам величезний шанс перемогти хворобу. При використанні «золотого стандарту» терапії – пегільований інтерферон і рибавірин (*NIH Consensus Conference 2002, рекомендації AASLD 2004, рекомендації AGA 2006*) – досягається рівень стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), про яку можна було лише мріяти 10 років тому.

Щорічно у світі проходить велика кількість конференцій, симпозіумів, які присвячені проблемі HCV-інфекції. Провідні медичні видання світу регулярно публікують на своїх сторінках статті з даного питання. Використання мережі Інтернет допомагає лікарям бути в курсі найновіших здобутків медицини стосовно HCV-інфекції. Як приклад наведемо найвідоміші Інтернет-ресурси, які висвітлюють питання стосовно ХГС:

EASL 2007

www.EASL.ch

Journal of Hepatology Network of Competence for Viral Hepatitis, Germany

Associations

American Association for the Study of the Liver Diseases

AASLD American Liver Society American Liver Foundation

Event:

57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases

Asian Pacific Association for the study of the liver

Association Francaise Pour l'Etude du Foie AFEF Austrian Liver Study Group (Austrian Society of Gastroenterology OEGGH) British Association for the Study of the Liver British Liver Trust Digestive Health European Liver Patients Association ELPA Gastro Hep.com German Association for the Study of the Liver National Association of Hepatitis Task Forces

PEDIHEPA – pediatric hepatology

Russian Society for the Study of the Liver SevHep

Swiss Association for the Study of the Liver UEGF ViRgil

Однак величезна кількість досліджень, які вже опубліковані та повинні допомагати лікарям в терапії хворих на ХГС, не завжди можуть слугувати надійним дороговказом у прийнятті правильного рішення стосовно лікування певного пацієнта. Адже в більшості випадків читач має змогу ознайомитись лише з резюме статті, а з повним текстом роботи можна працювати лише на платній основі. Враховуючи сучасні економічні реалії життя, стає зрозумілим, що така форма самоосвіти не для українського лікаря. Слід зазначити, що, на превеликий жаль, певна кількість робіт страждає на упередженість в освітленні питань терапії та ефективності етіотропних препаратів.

Проблема узагальнення знань з терапії хворих на ХГС турбує не лише лікарів в Україні, але в усьому світі. Приємною новиною на сьогодні є той факт, що європейськими науковцями – Prof. Jean-Michel Pawlotsky (France), Prof. Massimo Puoti (Italy), Prof. Jose Luis Calleja (Spain) – створено потужний Інтернет-ресурс HepCenter. Задачі, які поставили перед собою автори, – це систематизація знань, які безперервно з'являються, і використання нових наукових даних для ефективнішого ведення та лікування хворих на ХГС шляхом кращого з можливих результатів.

Використання результатів надрукованих клінічних досліджень для кожного конкретного пацієнта може бути достатньо складним завданням. Адже в більшості ви-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

падків клінічні дослідження мають різні протоколи, різні критерії включення та виключення пацієнтів, різні методології і різні типи пацієнтів.

HepCenter містить у своїй структурі Центр Фактів (Evidence center), за допомогою якого лікар може отримати швидкий доступ до найбільш важливих опублікованих даних клінічних досліджень пегільованих інтерферонів і порівняти різні аспекти досліджень. Кожне дослідження представлено в стандартизованому форматі і розділено на 14 категорій (назва, автор, резюме, дизайн дослідження, протокол і т.д.). Функція порівняння допомагає порівнювати факти з різних досліджень і послідовно порівнювати різні дослідження з усіх критеріїв (включення і виключення пацієнтів, результати і т.д.). Для того щоб інформацію з Центру Фактів застосувати для вирішення питання про лікування конкретного пацієнта, необхідно заповнити відповідні пункти (генотип вірусу, вірусне навантаження, маса пацієнта і т.д.). Користувач

отримує дані з усіх клінічних протоколів, які проводились з такими пацієнтами. Ця функція допомагає лікарю порівняти факти з різних досліджень і прийняти аргументоване рішення відповідного ведення і лікування кожного пацієнта з гепатитом.

Центр Знань (KnowledgeCenter) – друга важлива складова сайту, містить інформацію про всі аспекти захворювання. Резюме і постери з конгресів, актуальні новини будуть представлені на регулярній основі.

Services & Links (посилання) – містить календар конгресів, посилання (сайти, періодичні видання, тощо).

P.S. Реєстрація і користування сайтом безкоштовні



© Кирик В.М., Агапій О.О., Кирик М.М., 2007
УДК 616.986.7

В.М. Кирик, О.О. Агапій, М.М. Кирик

ВИПАДКИ ЛЕПТОСПІРОЗУ, СПРИЧИНЕНОГО ДЕКІЛЬКОМА СЕРОВАРАМИ ЛЕПТОСПІР

Ізяславська центральна районна лікарня Хмельницької області

Наведено клінічні спостереження поєданого інфікування людей різними сероварами лептоспір, про що свідчило діагностичне наростання титру антитіл до них у реакції аглютинації-лізису (РАЛ). Встановлено, що клініка лептоспірозу, спричиненого декількома серологічними варіантами лептоспір, характеризується тяжким перебігом із швидким наростанням поліорганної недостатності.

Ключові слова: лептоспіроз, серовари лептоспір.

Лептоспіроз залишається поширеним і досить актуальним зоонозом через часто тяжкий ступінь хвороби з проявами поліорганної недостатності та високою летальністю і характеризується тенденцією до зростання захворюваності (з 1,0 на 100 тис. населення в 1985 р. до 3,11 – в 1998 р.) [1, 2]. І на теперішній час епідеміологічна ситуація щодо лептоспірозу в Україні не є благополучною. Захворюваність на лептоспіроз за 2006 р. склала 1,04 на 100 тис. населення.

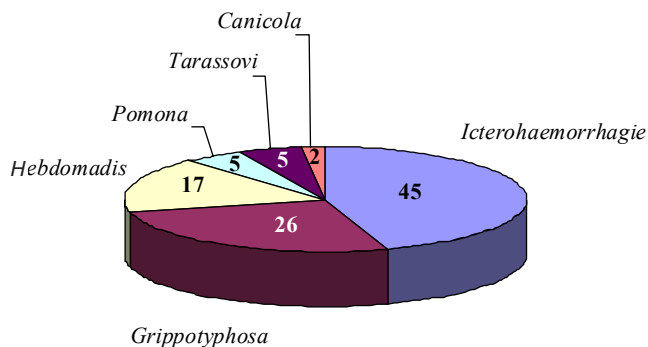
Від людей виділено 17 патогенних сероварів лептоспір [3]. В етіологічній структурі лептоспірозу у людей в Україні переважають в основному лептоспіри 5 серологічних варіантів: *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Hebdomadis*, *Canicola*, а решта трапляється рідше [1, 2].

Проведено аналіз 43 медичних карт стаціонарних хворих на лептоспіроз, що знаходилися на лікуванні в інфекційному відділенні Ізяславської центральної районної лікарні з 1984 по 2006 рр. Середньорічна захворюваність на лептоспіроз в районі склала 3,36 на 100 тис. населення, з максимальним значенням 8,4 на 100 тис. населення в 1998 р. Рівень захворюваності мав циклічний характер по роках і корелював із показниками по Україні.

Для верифікації клінічного діагнозу використовували серологічне дослідження парних сироваток крові хворих за допомогою РАЛ з лептоспірами.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Найбільші частки в етіологічній структурі лептоспірозу за 1984-2006 роки мають лептоспіри сероварів *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Hebdomadis* (мал. 1).



Мал. 1. Етіологічна структура лептоспірозу в Ізяславському районі, 1984-2006 рр.

У деяких хворих одночасно виявлено діагностичні титри РАЛ до двох і трьох серологічних варіантів лептоспір.

За даними публікацій, інтерпретація етіологічного формулювання діагнозу при отриманні позитивних результатів РАЛ до кількох сероварів не однозначна. У доступній нам літературі описано випадок одночасного виділення із крові хворого культур лептоспір *Tarassovi* та *Icterohaemorrhagiae* та в іншому випадку – отримання позитивних результатів РАЛ до трьох сероварів лептоспір [4]. Однак, згідно з наказом № 1152 МОЗ СРСР від 13.10.1979 р. «О профилактике заболеваний людей лептоспирозом», у випадку позитивної реакції з кількома діагностичними штамами виставляється серогруповий діагноз за штамом збудника з найбільшим показником титру РАЛ [3].

При досить широкому розповсюдженні лептоспір серед тварин [5] і людей [1-4], за наявності їх різних серологічних варіантів, а також враховуючи можливість отримання в одного хворого позитивних результатів РАЛ у діагностичних титрах з кількома їх серологічними варіантами, виникає припущення про можливість інфікування людини одночасно збудниками різних серологічних груп.

Наводимо власні клінічні спостереження, які можна трактувати як випадки одночасного інфікування людини кількома серологічними варіантами лептоспір.

Приклад 1. Хворий Я., 21 рік. Госпіталізований 31.01.97 р., на 3-й день хвороби. Захворів гостро з підвищення температури тіла до 39-40 °С, болю голови, а потім з'явилися міалгії, потемніння сечі, жовтяниця, зменшився діурез. При госпіталізації стан тяжкий, через сильні болі в литкових м'язах не міг ходити, були прояви кон'юнктивіту, виражена ін'єкція судин склер, геморагічна висипка на шкірі, гемато-

ми в місцях ін'єкцій. Пульс 100 за хвилину, зниження артеріального тиску до 90 і 50 мм рт. ст. Нижня межа печінки пальпувалася на 3 см нижче правої реберної дуги. У загальному аналізі крові лейкоцитоз 18,0 Г/л, паличкоядерні лейкоцити 20 %, гемоглобін 110 г/л, еритроцити 4,0 Т/л, ШОЕ 25 мм/год. Подальше зниження гемоглобіну до 55 г/л та еритроцитів до 1,55 Т/л, збільшення ШОЕ до 65 мм/год. Максимальний показник загального білірубіну 980 мкмоль/л (прямого 600, непрямого 360 мкмоль/л), сечовини 41,0 ммоль/л, креатинину 0,8 ммоль/л.

Результати досліджень РАЛ хворого Я. (титр)

Серовар	Дослідження		
	1-е	2-е	3-е
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	негативна	1:800	1:3 200
<i>L. canicola</i>	негативна	1:400	1:1 600

Діагноз клінічний заключний: лептоспіроз (*L. icterohaemorrhagiae* 1:3200, *L. canicola* 1:1 600), жовтянична форма, тяжкий ступінь. Інфекційно-токсичний шок I ст. Гостра печінково-ниркова недостатність. Геморагічний синдром. Анемія тяжкого ступеня. Інфекційно-токсична міокардіодистрофія.

Призначено лікування: бензилпеніцилін по 1 млн ОД 6 разів на добу, обмінний плазмаферез, гемосорбція, об'ємне заміщення плазми, трансфузія відмитих еритроцитів, гіпербарична оксигенація, ентеросорбція, УФО крові, дексаметазон, преднізолон, контрикал, реополіглюкін, рибоксин, вікасол, ліпоєва кислота, аскорбінова кислота, розчини глюкози 5 %, натрію хлориду 0,9 %, кальцію хлориду 10 %.

Хворий перебував на стаціонарному лікуванні загалом 60 днів (інфекційне відділення районної лікарні, реанімаційне відділення обласної інфекційної лікарні, відділення детоксикації обласної клінічної лікарні). Виписаний у задовільному стані з тривалим астеничним синдромом.

Приклад 2. Хвора Р., 60 років. Ушпиталена 12.02.97 р. на 4-й день хвороби. Діагноз: Лептоспіроз (*L. hebdomadis* 1:6 400, *L. icterohaemorrhagiae* 1:800, *L. grippotyphosa* 1:600), жовтянична форма, тяжкий ступінь. Гостра ниркова недостатність. Геморагічний синдром. Ане-

Результати досліджень РАЛ хворої Р. (титр)

Серовар	Дослідження	
	1-е	2-е
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	негативна	1:800
<i>L. hebdomadis</i>	негативна	1:6 400
<i>L. grippotyphosa</i>	негативна	1:600

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

мія середньої тяжкості. Серозний менінгіт. Гострий міокардит. Гостра серцево-судинна недостатність. Хвора померла на 9-й день недуги.

Висновки

1. Одночасно виявлені у хворих діагностичні титри РАЛ до кількох серологічних варіантів лептоспір з різних серологічних груп та їх 4-разове зростання в динаміці можуть свідчити про комбіноване інфікування різними сероварами лептоспір.

2. Клініка лептоспірозу, спричиненого одразу кількома сероварами лептоспір, характеризується тяжким перебігом із швидким наростанням поліорганної недостатності.

Література

1. Сельнікова О.П., Росада М.О., Сурмашева О.В. та ін. Епідеміологічні особливості лептоспірозів в Україні в сучасний період // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 11-15.

2. Бобильова О.О., Мухарська Л.М. Епідеміологічна ситуація з особливо небезпечних інфекцій в Україні за останнє десятиліття // Там само. – 2002. – № 1. – С. 5-12.

3. Приказ № 1152 МЗ СССР 13.10.1979 г. «О профилактике заболеваний людей лептоспирозом».

4. Лептоспіроз / Бернасовская Е.П., Угрюмов Б.Л., Вовк А.Д. и др. – К.: Здоровье, 1989. – 152 с.

5. Кирьянов Е.А. Профилактика лептоспироза животных. 2006. – <http://www.vetfac.narod.ru>

CASES OF LEPTOSPIROSIS, CAUSED BY SEVERAL SEROLOGICAL VARIANTS OF LEPTOSPIRA

V.M. Kyryk, O.O. Ahapiy, M.M. Kyryk

SUMMARY. Clinical investigations of combined infection of people by different serologic variants of leptospira have been adduced. It was proved by diagnostic increase of the titre of their antibodies at RAL. It has been established that clinics of leptospirosis, caused by several serological variants of leptospira, is characterized by severe course with rapid increase of polyorgan insufficiency.

Key words: leptospirosis, serological variants of leptospira.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9(092)

ДО 70-РІЧЧЯ ЄВГЕНА ВАСИЛЬОВИЧА НІКІТІНА



Особистість доктора медичних наук, професора Євгена Васильовича Нікітіна, його життя, наукова і творча діяльність достойні захоплень і служать взірцем для сучасних лікарів і науковців. Його науковий рівень різнобічний та вагомий. Проблемами, що він розробляє сьогодні, цікавляться дослідники як нашої країни, так і зарубіжжя.

Є.В. Нікітін народився 20 червня 1937 р. в с. Новоселівка Ананівського району Одеської області. Після закінчення середньої школи поступив у військово-морське медичне училище м. Одеси. З 1956 р., протягом 3 років, проходив службу як фельдшер на кораблях і підводних човнах Північноморського флоту.

У 1966 р. після закінчення Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова працював завідувачим інфекційним відділенням Іванівської ЦРЛ Одеської області, де проявив широку ерудицію, вміння організувати лікувальну роботу на високому рівні, набув широкого досвіду як практичний лікар. У цей період Є.В. Нікітін зіткнувся зі спалахом бруцельозу в області, першим розпізнав хворобу, завдяки чому вчасно були проведені відповідні терапевтичні та протиепідемічні заходи. Працюючи з хворими на бруцельоз, розробив і впровадив у практику щадний спосіб введення бруцельозної вакцини, що дало змогу запобігти ускладненням і покращити кінцевий результат лікування.

У 1969 р. був зарахований в клінічну ординатуру при кафедрі інфекційних хвороб Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова, де проводив наукові дослідження з клінічної інфектології, одночасно удосконалював свої знання, працюючи з хворими на холеру в Одеській міській

клінічній інфекційній лікарні. З 1971 р. працював асистентом кафедри інфекційних хвороб. Виконав кандидатську дисертацію «Состояние водно-минерального обмена у больных холерой и его коррекция». З 1976 р. – доцент кафедри. У 1981 р. після захисту дисертації «Клініко-патогенетичне значення стану перекисного окислення ліпідів і ферментативної антиоксидантної системи у хворих на вірусний гепатит В та його корекція» Є.В. Нікітін одержав ступінь доктора медицини. В цьому році був обраний професором кафедри інфекційних хвороб.

З 1990 по 2003 рр. Є.В. Нікітін очолював кафедру інфекційних хвороб Одеського державного медичного університету, був деканом лікувального факультету університету. Саме в цей період кафедра обирає цілком новий науковий напрямок – проблеми патогенезу та лікування вірусних гепатитів. Вперше була висунута та науково обґрунтована теорія ролі процесів вільнорадикального окислення ліпідів у механізмах ушкодження гепатоцитів при гострих і хронічних вірусних гепатитах, вивчалися особливості інтерференового статусу у хворих на гострі та хронічні гепатити В і С, розроблена методика їх корекції. Досліджуються особливості дії інтерференогенів на імунний та цитокиновий статус, віремію. Удосконалено лікування таких вірусних хвороб, як грип, ГРВІ, гепатити В і С, кишкові хвороби вірусної етіології, цитомегаловірусна та герпетична інфекції.

Плідною є наукова діяльність професора Є.В. Нікітіна. Його перу належить більше 250 наукових праць, у тому числі курс лекцій та підручники з інфекційних хвороб. Під керівництвом професора Є.В. Нікітіна захищено 7 кандидатських і 2 докторські дисертації. Є.В. Нікітін нагороджений медаллю Агапіта Печерського за успішну боротьбу з інфекційними хворобами. Він прагне збагатити медичну науку новими підходами, новими концепціями, новими поглядами.

Лекції професора Є.В. Нікітіна повчальні як за своїм змістом, так і за простою та зрозумілою формою викладання. Його лекції відвідують не лише студенти, але й лікарі м. Одеси та Одеської області. Підсумкові наукові студентські конференції, які відбуваються під його керівництвом, дуже змістовні, цікаві та збирають велику кількість молодих науковців, які прагнуть отримати відповіді на питання, що їх цікавлять. Він керує діяльністю товариства інфекціоністів Одеської області.

Клінічні обходи, семінари та клінічні конференції є справжньою школою. Поряд з діагностичними суджен-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

нями завжди висвітлюється історія дослідження того чи іншого патологічного процесу, патогенез захворювання та сучасні підходи до лікування.

Сьогодні Євген Васильович Нікітін активно й плідно працює професором кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету, продовжує викладацьку, наукову та лікарську діяльність. Тож побажаємо йому багато років життя,

міцного здоров'я і подальших успіхів у його почесній праці.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив Одеського державного
медичного університету.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9(092)

ДО ЮВІЛЕЮ ЮРІЯ АНДРІЙОВИЧА ДАШО

(60 років з дня народження)



16 вересня 2007 р. виповнилося 60 років з дня народження заступника голови Асоціації інфекціоністів України, головного лікаря інфекційної клінічної лікарні м. Львова, головного інфекціоніста ГУОЗ Львівської обласної державної адміністрації Юрія Андрійовича Дашо.

Ю.А. Дашо народився в м. Самборі Львівської області. У 1966 р. закінчив з відзнакою Самбірське медичне училище, після чого працював фельдшером Жидачівської ЦРЛ Львівської області. В 1966-1969 рр. перебував на строковій службі в Радянській армії. У 1975 р. з відзнакою закінчив педіатричний факультет Львівського державного медичного інституту і був скерований на наукову роботу.

Навчався у клінічній ординатурі на кафедрі інфекційних хвороб ЛДМІ під керівництвом відомого українського інфекціоніста доктора медичних наук, професора

М.Б. Тітова. Під час навчання в ординатурі успішно займався науковою роботою з інфектології та патофізіології. Після закінчення ординатури призначений заступником головного лікаря з лікувальної роботи інфекційної клінічної лікарні м. Львова, а з 1992 р. до теперішнього часу працює головним лікарем. З 1984 р. – головний інфекціоніст ГУОЗ.

Відзначаючи заслуги Юрія Андрійовича у розвитку охорони здоров'я, інфекціоністи країни обрали його до правління Асоціації інфекціоністів України, де Ю.А. Дашо багато років плідно працює на посаді заступника голови Асоціації. За цей час за його активної участі та з ініціативи були розроблені й підготовлені важливі нормативні акти з проблем інфектології, накази та інструкції МОЗ України, законодавчі ініціативи з питань боротьби з інфекційними хворобами.

На посаді головного лікаря Юрій Андрійович багато уваги приділяє вдосконаленню надання медичної допомоги не тільки на базі лікарні, але й в цілому в області. Активно сприяє впровадженню новітніх методів діагностики, лікування та профілактики інфекційних хвороб, завдяки чому набув поваги й авторитету серед колег, був обраний головою Львівської обласної асоціації керівників медичних установ.

За роки роботи в лікарні створено колектив однодумців, високофахових спеціалістів, що сприяло підвищенню авторитету Львівської інфекційної лікарні серед лікарів України.

На базі лікарні працюють три кафедри Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, дві з яких займаються проблемами інфекцій-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

них хвороб і променевої діагностики. Об'єднання працівників лікарні та кафедр в єдиний колектив сприяло як покращенню матеріально-технічного забезпечення, так і підвищенню рівня лікувальної роботи. Працівники лікарні беруть активну участь у науковій роботі.

Ю.А. Дашо є автором понад 70 наукових робіт і багатьох раціоналізаторських пропозицій. Він є членом вченої ради ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Лікарі-інфекціоністи Львівської області та медична громадськість Львівщини щиро вітають ювіляра та зичать йому міцного здоров'я, творчої енергії на довгі роки та подальших успіхів у нашій спільній роботі.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив Львівського науково-практичного
товариства лікарів-інфекціоністів.*

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.9(092)

ПАМ'ЯТІ ЮРІЯ СЕМЕНОВИЧА КРИВОШЕЇНА (1939-2007)



5 липня 2007 р. перестало битися серце видатного ученого-мікробіолога і педагога, академіка Російської Академії медико-технічних наук, Петровської Академії наук і мистецтв, Кримської Академії наук, лауреата Державної Премії УРСР, доктора медичних наук, професора Юрія Семеновича Кривошеїна.

Ю.С. Кривошеїн народився 25 квітня 1939 р. у м. Херсоні, де пройшли його дитинство і юність. В 1962 р. Юрій Семенович закінчив Кримський медичний інститут. В 1966 р. він закінчив аспірантуру в Інституті експериментальної біології АМН СРСР у м. Москві. З 1966 по 1968 рр. працював молодшим науковим співробітником в Інституті експериментальної патології і терапії АМН СРСР у м. Сухумі. Під час аспірантури і роботи в м. Сухумі Юрій Семенович вивчав особливості канцерогенезу і розвитку протипухлинного імунітету у тварин. В 1966 р. він захистив кандидатську дисертацію на тему «Імунобіологія метастазування деяких експериментальних пухлин».

В 1968 р. Ю.С. Кривошеїн був обраний за конкурсом на посаду асистента кафедри мікробіології Кримського медичного інституту, а з 1973 р. – доцентом кафедри. В 1985 р. Ю.С. Кривошеїн захистив докторську дисертацію на тему «Протимікробні властивості нових поверхнево-активних речовин і обґрунтування їх медичного застосування».

З 1980 р. протягом 20 років Юрій Семенович Кривошеїн керував кафедрою мікробіології, вірусології та імунології КМІ, пізніше Кримського державного медичного університету (КГДМУ). З 1981 р. протягом ряду років він працював деканом педіатричного факультету.

Юрій Семенович Кривошеїн заснував кримську школу біотехнологічної мікробіології, що займалася розробкою оригінальних лікувальних препаратів і профілактичних засобів, створенням дослідницьких, діагностичних і промислових технологій на базі синтезу і застосування нових поверхнево-активних речовин (ПАР).

Юрій Семенович зробив великий внесок в організацію першої в Україні наукової лабораторії з космічної біотехнології. Під його керівництвом був підготовлений і здійснений ряд експериментів з вивчення поведінки біологічних макромолекул і мікроорганізмів в умовах мікрогравітації. Так, були підготовлені і проведені на борту космічної станції «Мир» експерименти з кристалізації люциферази фотобактерій. В 1984 р. на борту орбітальної станції «Салют-7»-«Союз Т-11»-«Союз Т-12» були здійснені експерименти з очищення гемаглютиніну вірусу грипу за допомогою електрофорезу. Аналіз результатів дослідів дозволив удосконалити електрофоретичне устаткування й умови ізоляції вірусних білків за рахунок застосування нових детергентів. Результативність новин була доведена в 1985 р. в ході робіт на

борті орбітального комплексу «Салют-7»–«Союз Т-13». Роботи з космічної біотехнології дозволили створити прилади і методики ізоляції та кристалізації біомолекул особливо високої чистоти, що зробило можливим їх вивчення методами кристалографії.

Юрієм Семеновичем Кривошеїним був створений протимікробний препарат мірамістину, який більше 20 років широко застосовується в Україні і Росії для профілактики і лікування багатьох бактерійних, вірусних і грибкових інфекцій. Ефективність мірамістину була багаторазово доведена при його використанні для лікування і профілактики хірургічних, гінекологічних, урологічних, шкірних і венеричних захворювань. Він знайшов своє застосування в офтальмології, інфектології та стоматології. У результаті лабораторних досліджень на культурах клітин була продемонстрована можливість застосування мірамістину для профілактики статевого розповсюдження ВІЛ-інфекції.

Ю.С. Кривошеїн керував рядом науково-прикладних тематик з біотехнології міжнародного, загальносоюзного і республіканського рівня. В 1995-1999 рр. він керував роботами за темою міжнародного гранту «Імунотерапевтичні та ВІЛ-1 модулюючі властивості нових синтетичних мурамілпептидів і очищених сапонінів» (INTAS-UA 95-55). У цьому спільному з ученими Швеції і Фінляндії проєкті були досліджені вперше синтезовані ліпофільні похідні МДП і сапоніни з кримського плюща і встановлена їх перспективність у плані створення безпечних і ефективних ад'ювантів для експериментальних вакцин проти СНІДу.

Під керівництвом Ю.С. Кривошеїна були створені нові технології виділення та очищення вірусних і бактерійних білків. Отримані моноклональні антитіла до білків вірусів грипу, на основі яких були сконструйовані тест-системи для діагностики грипу. Проведений комплекс досліджень з виділення, очищення і кристалізації бактерійної люциферази, використання біоломінесценції природних і генно-інженерних штамів фотобактерій для вивчення токсичності різних речовин й екологічного моніторингу. Результатом робіт у галузі біоломінесценції було створення тест-системи для визначення загальної токсичності водного середовища, схваленої міністерством екологічної безпеки України в 1997 р.

Юрієм Семеновичем Кривошеїним опубліковано більш ніж 300 наукових робіт. Він є автором 30 патентів і авторських свідоцтв на винаходи. Ю.С. Кривошеїн підготував 25 кандидатів наук і 10 докторів наук, які працюють в даний час в Україні, Росії, США, Канаді. У Кримському медуніверситеті його учні очолюють кафедру мікробіології, вірусології й імунології та кафедру фармації. В 1994 р. Ю.С. Кривошеїн був обраний дійсним членом Кримсь-

кої Академії наук, у 1996 р. – дійсним членом Російської Академії медико-технологічних наук, у 1997 р. став дійсним членом Петровської академії наук і мистецтв.

Ю.С. Кривошеїн, будучи талановитим педагогом, багато працював над створенням навчальної літератури. Він є автором 11 підручників, керівництва до практичних занять й інших навчальних посібників. За підручник, написаний спільно з К.Д. Пяткіним, «Микробиологія з вірусологією і імунологією» (Москва: Медицина, 1980), авторам була присуджена Державна премія УРСР у галузі науки і техніки. Ця книга була перевидана англійською та іспанською мовами. Видане в 1986 р. «Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии» (Київ: Вища школа) також було перекладено на англійську мову в 1989 р.

Юрія Семеновича відрізняли велика працездатність, мужність і вміння, не здаючись, протистояти життєвим випробуванням. Після закінчення роботи в Кримському медуніверситеті в 1999 р. він продовжував інтенсивно займатися науковою роботою і створенням навчальної літератури. Так, у 2001 р. вийшов новий підручник для учнів середніх медичних училищ і коледжів «Основи мікробіології, вірусології, імунології» під редакцією академіка А.А. Воробйова і Ю.С. Кривошеїна. У 2003 р. разом з академіками А.А. Воробйовим і В.П. Ширококовим був виданий підручник для студентів медичних університетів «Медицинская и санитарная микробиология» (Москва: Академия). Ю.С. Кривошеїн є співавтором підручника «Медицинская микробиология, вирусология и иммунология» за загальною редакцією академіка А.А. Воробйова (МІА, Москва, 2004).

Ю.С. Кривошеїн активно працював над розробкою навчальних програм для студентів вищих медичних навчальних закладів. Був членом Центральної проблемної навчально-методичної комісії з мікробіології, вірусології та імунології при Головному управлінні Міністерства охорони здоров'я СРСР. Юрій Семенович проводив велику консультативну роботу. Він був членом ради з епідеміології Кримської обласної СЕС і наукової ради Кримської протичумної станції. Багато років Ю.С. Кривошеїн був членом правління українського товариства мікробіологів, епідеміологів і паразитологів.

Наукові досягнення Ю.С. Кривошеїна були відзначені рядом нагород: Почесна медаль українського наукового товариства мікробіологів, епідеміологів і паразитологів (1991 р.), Почесна Грамота Ради міністрів АР Крим (1999), Почесні Грамоти Президії НАН України (1998, 1999), Лауреат премії імені академіка М.П. Чумакова в галузі промислової біотехнології й імунобіотехнології» (2003).

Світла пам'ять про Юрія Семеновича Кривошеїна, прекрасну, тактовну, чуйну і мужню Людину, видатного

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ученого і вчителя, назавжди збережеться в серцях його учнів і колег.

*Завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Кримського державного медичного університету ім. С.І.
Георгієвського професор
Ю.Л. Криворутченко,*

*завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Національного медичного університету ім. О.О. Богомоль-
ця академік НАН України
В.П. Ширококов.
Правління Наукового товариства мікробіологів України,
правління Наукового товариства мікробіологів, епідеміо-
логів і паразитологів України.*

© Телегін Д.Є., 2007
УДК 616.36

Д.Є. Телегін

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СУЧАСНОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ 42-ї КОНФЕРЕНЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ПЕЧІНКИ)

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*"A miracle sensation
My guide and inspiration
Now my dream is slowly coming true...
...Barcelona – such a beautiful horizon!"
Freddie Mercury «Barcelona»*

11-15 квітня 2007 р. у Барселоні, Іспанія, відбулась 42-а зустріч Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL). Заснована в німецькому Марбурзі в 1966 р. під патронатом її першого президента, професора Шейли Шерлок, сьогодні асоціація нараховує понад 1 400 членів і визначає стратегію діагностики та лікування хвороб печінки в Європі та поза її межами. Рекомендації EASL окреслюють основні засади та пріоритетні напрямки роботи як для міжнародних науково-дослідних центрів, так і для практичних лікарів первинної ланки. Кількість учасників провідного гепатологічного форуму щороку невідомо зростає: від 2 200 у 2000 р. до 5 162 у 2006-му. Підвищений інтерес до успіхів європейської гепатології з боку країн інших континентів засвідчується збільшенням частки делегатів з Америки, Африки, Азії та Австралії від 27 % у 2004 р. до 35 % – у 2006-му. Поважно представленою цього року була і українська делегація: у форумі взяли участь 24 фахівці з інфектології та гастроентерології з усіх регіонів нашої країни.

Щовесни ми очікуємо повідомлень EASL про результати апробації нових препаратів, схем терапії, ме-

тодів діагностики. Виправдала такі сподівання і цього-річна зустріч. 128 усних доповідей, що прозвучали на 4 загальних та 13 паралельних сесіях; 666 стендових презентацій з 20 найактуальніших тем; сателітні симпозиуми та тематичні курси удосконалення дозволили знайти відповідь на будь-яке питання і водночас висвітлити нові проблеми, що потребують вирішення у майбутньому. Зорієнтуватись у пріоритетних напрямках цього-річного форуму можна за нижченаведеною тематичною структурою конференції.

Як бачимо, найбільшу увагу було приділено питанням лікування гепатитів С і В, алкогольним хворобам печінки, цирозу печінки та його ускладненням. Зазирнути у медицину майбутнього можна було на засіданнях, присвячених вивченню міжклітинної взаємодії та регулювання клітинного циклу, дослідженню механізмів фіброгенезу та регенерації у печінці.

Серед найрізноманітніших аспектів вірусних гепатитів та інших хвороб печінки особливу увагу на цього-річній конференції було приділено шляхам оптимізації стандартної терапії хронічного гепатиту С (ХГС),

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Таблиця 1

Тематична структура 42-ї зустрічі EASL, Барселона-2007

Тема		Кількість доповідей	
		усних	стендових
Гепатит С	Вірусологія	6	16
	Імунологія	4	30
	Клініка	-	39
	Лікування	14	88
Гепатит В	Експериментальні	2	32
	Вірусологія	3	-
	Імунологія	5	-
	Клініка	-	16
	Лікування	11	40
Трансплантологія		10	58
Цироз печінки та його ускладнення		9	65
Пухлини печінки		8	27
Молекулярна та клітинна біологія	Регулювання клітинного циклу/апоптоз	17	21
	Патофізіологія біліарного тракту	-	18
	Фіброз	8	31
	Регенерація печінки та експериментальна онкологія	-	33
	Генна передача та генна терапія	-	13
Автоімунні та хронічні холестатичні хвороби печінки		-	19
Алкогольні та медикаментозні хвороби печінки		-	90
Дитяча гепатологія		-	11
Інше		31	19

неінвазивним методам оцінки фіброзу печінки та HIV/HCV коінфекції. Понад 40 презентацій, представлених на конгресі, стосувалися нових противірусних препаратів, що перебувають на завершальних стадіях клінічних досліджень. Показово, що більшість з цих препаратів, навіть на доклінічному етапі, досліджувались як компоненти комбінованої терапії з метою виключення можливої шкідливої взаємодії чи сумарної токсичності. Адже вже зараз зрозуміло, що уникнути резистентності до цих засобів можна лише комбінуючи препарати з різним механізмом дії.

Найбільш очікувані та інтригуючі дані прозвучали у доповіді R. Ralston, який представив результати дослідження препарату з групи інгібіторів протеїнази – SCH 503034. Цей препарат, що був анонсований ще на попередніх гепатологічних форумах і отримав назву боцепревір, апробували *in vitro* у комбінації з нуклеозидним інгібітором полімерази NM 107, активним попередником валопіцитабіну. У моделі реплікону HCV 1b генотипу комбінація двох препаратів приводила до значно потужнішої інгібіції реплікації HCV порівняно з ефектом кожного з окремо узятих препаратів. Ця комбінація також знижувала частоту резистентності до цих засобів, що є поширеним обмеженням для препаратів прямої противірусної дії. Інші автори, проф. R.A. Preston з колегами, розпочавши клінічні дослідження, повідомили, що при дослідженні фармакокінетики боцепревіру (у дозі 400 мг) виявився безпечним у хворих із м'яким, середнім і тяжким ураженням печінки.

Результати клінічної апробації ще одного препарату з групи інгібіторів протеїнази, теллапревіру (VX-950), були представлені J.G. McNutchison. ІІб фаза дослідження PROVE 1 включала 250 хворих на ХГС 1-го генотипу, яким рандомізовано призначався теллапревір у дозі 750 мг кожні 8 год або плацебо у комбінації з 2 α -інтерфероном і 1000-1200 мг/добу рибавіріну протягом 12 тиж. 79 % хворих, які отримували теллапревір, досягли швидкої вірусологічної відповіді (RVR) на 4-му тижні лікування, а на 12-му тижні 70 % таких осіб залишалися HCV-RNA-негативними. І, хоча стійку вірусологічну відповідь (SVR) прийнято оцінювати на 24-му тижні після лікування, отримані попередні результати є багатообіцяючими і свідчать, що використання теллапревіру у комбінованій терапії може дозволити скоротити тривалість терапії для деяких хворих з 1-м генотипом ХГС. Розробники цього препарату Vertex Tibotec планують розпочати ІІІ фазу клінічних досліджень у четвертому кварталі 2007 р.

Корпорацією Idenix розробляється оральний інгібітор NS5B полімерази вірусу гепатиту С – валопіцитабін (NM283). N. Afdhal доповів про результати ІІб фази дослідження, яке включало 178 нон-респондентів на по-

переднє лікування з 1-м генотипом. Хворим було призначено валопіцитабін у дозах від 400 до 800 мг/добу у комбінації з 2 α -інтерфероном або без нього; однак, згодом усім пацієнтам дозу було знижено до 400 мг через гастроінтестинальні побічні ефекти. Контрольна група отримувала стандартну терапію з 2 α -інтерфероном плюс 1000-1200 мг/добу рибавіріну. Лікування тривало 9 міс. після досягнення авіремії, максимум – до 72 тиж.; монотерапія валопіцитабіном була швидко припинена через низьку ефективність. На 48-му тижні від HCV RNA звільнились як ті хворі, що отримували комбінацію валопіцитабін/пегасис/рибавірін, так і ті, хто лікувався за стандартною схемою практично в однакових пропорціях (15-20 проти 24 %), демонструючи

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

складність досягнення повної супресії HCV у первинних нон-респондентів. В іншому дослідженні IIb стадії, виконаному E. Lawitz з колегами, де валопіцитабін був використаний у попередньо не лікованих хворих, він показав свою ефективність. Ці дані свідчать, що для деяких первинно лікованих хворих валопіцитабін може бути використаний у комбінації з пегільованим інтерфероном замість рибавіріну, однак це припущення повинно бути підтверджено ще і стійкою вірусологічною відповіддю (SVR).

HCV-796 – це нуклеозидний інгібітор полімерази NS5B вірусу HCV, що в режимі монотерапії продемонстрував високу противірусну активність проти усіх генотипів HCV. S.A. Villano з колегами представили дані дослідження 65 нелікованих хворих (близько 65 % з 1-м генотипом), які рандомізовано отримували оральні форми HCV-796 (у дозах 100, 250, 500 або 1000 мг) що 12 год або плацебо у комбінації з пегільованим інтерфероном α -2b (ПегІнtron); ніхто з них не отримував рибавірін. При усіх дозових режимах HCV-796 плюс ПегІнtron спостерігалось значніше зниження вірусного навантаження, ніж при монотерапії ПегІнтроном (3.3-3.5 log проти 1.6 log). При цьому не доводилось знижувати дозу HCV-796 через побічні ефекти.

Активним метаболітом целгосивіру (MX-3253) є кастаноспермін – потужний інгібітор α -глюкозидази, ферменту, необхідного для зборки HCV та його виходу з клітини. K. Kaita з колегами повідомили про другу фазу подвійного сліпого дослідження целгосивіру серед 57 хворих з 1-м генотипом, серед яких було 36 первинних нон-респондентів та 21 неповний респондент. Трьом групам хворих рандомізовано призначали целгосивір у дозі 400 мг 1 раз на день у комбінації з пегінтроном і рибавірином, без рибавіріну та стандартну пегінтрон/рибавірін терапію. Згідно з отриманими результатами, у 42 % хворих, які отримували целгосивір/пегінтрон/рибавірін, досягнуто ранню вірусологічну відповідь (EVR – зниження вірусного навантаження щонайменше на 2 log на 12-му тижні лікування), проти 10 % хворих, які отримували стандартну (пегінтрон/рибавірін) терапію. Лікування добре переносилось, найбільш поширеними побічними ефектами целгосивіру були помірні гастроінтестинальні симптоми.

У трьох окремих доповідях, представлених S. Zeuzem, A.U. Neumann та V.G. Bain, повідомлялось про успішне завершення другої стадії клінічних досліджень нової фармакологічної форми пролонгованого інтерферону. Це α 2 β -інтерферон, генетично поєднаний з білком людського альбуміну, що суттєво змінює його фармакодинаміку, подовжуючи термін противірусної активності у 2-4 рази, водночас зменшуючи побічні ефекти. З отриманих авторами результатів випливає,

що застосування альбуферону 1 раз на 2 тижні у комбінації з рибавірином є не менш ефективним щодо ранньої (EVR) та стійкої (SVR) вірусологічної відповіді порівняно з щотижневим призначенням пегільованих форм інтерферону. Подальші дослідження препарату мають на меті встановити його ефективність при схемі введення 1 раз на 4 тижні. Обнадійливі попередні результати отримано також при апробації омега-інтерферону, який має 60 % гомології з α і 30 % з β -інтерфероном. Однак малі терміни дослідження ще не дозволяють оцінити частоту стійкої вірусологічної відповіді.

На ранніх етапах випробувань перебувають противірусні препарати, що належать до зовсім нових класів сполук. DEBIO-025 – оральний інгібітор циклофіліну, в режимі монотерапії був апробований на HCV-HIV коінфікованих хворих з досягненням швидкого (14-й день лікування) і потужного (на 3,6 lg) зниження віремії. ACH-806, що належить до класу малих молекул-блокаторів NS3-протеази і формування функціональних комплексів реплікації, знижував віремію на 2,38 lg вже на 5-му дні лікування. Узагальнити представлені на конгресі дані щодо нових противірусних засобів можна в таблиці 2.

Крім повідомлень про нові противірусні засоби, неабияку цікавість і жваве обговорення викликали доповіді, що стосувались оптимізації існуючих стандартних схем терапії ХГС. Протягом року, що минув з часу останньої конференції EASL, світовий гепатологічний досвід збагатився розумінням діагностичної цінності нового прогностичного критерію ефективності противірусної терапії (ПВТ) – швидкої вірусологічної відповіді (Rapid Virological Response, RVR). Перші публікації на цю тему з'являлись ще у 2004-2005 рр. Та лише на Барселонському форумі несміливі припущення змогли прозвучати як достовірні та статистично обґрунтовані результати, що претендують на внесення у стандарти протоколів Європейського консенсусу. Помічено, що близько 30 % пацієнтів, які розпочали ПВТ, демонструють RVR (припинення віремії на 4-му тижні лікування). Найчастіше це хворі із початково низьким вірусним навантаженням (LVL), менше 600 тис. МО/мл. У численних роботах, виконаних на великій кількості хворих, доведено: у таких «супер-респондерів» ефективність 24-тижневого курсу ПВТ при 1-му генотипі та 14-тижневого курсу – при 2, 3-му генотипах статистично не відрізняється від ефективності стандартних 48- та 24-тижневих курсів. Відтак автори роблять висновок, що тривалість лікування у разі отримання RVR може бути скорочена удвічі. Зокрема, E. Zehnter з колегами, які представляють провідні гепатологічні центри Німеччини, показали, що близько 90 % хворих з 2/3 генотипом і 70 % з 1/4 генотипом, в яких відбулась RVR, досягають SVR. На думку авторів, стандартні 24- або 48-тижневі

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Таблиця 2

Противірусні засоби прямої дії для лікування ХГС, що перебувають на різних стадіях випробувань

Препарат	Механізм дії	Стадія
Боцепревір (SCH 503034, Schering-Plough)	Інгібітори протеази	Фаза II
Телапревір (VX-950, Vertex/J&J)		Фаза II
ITMN-191 (Intermune/Roche)		Фаза I
MK-0608 (Merck)	Нуклеозидні інгібітори полімерази	Доклінічна
PSI-6130 (Pharmasset/Roche)		Фаза I
R1626 (Roche)		Фаза II
Валопіцитабін (NM107, NM283, Idenix/Novartis)		Фаза II
A-837093 (Abbott)	Ненуклеозидні інгібітори полімерази	Доклінічна
HCV-796 (ViroPharma/Wyeth)		Фаза II
Celgosivir (MX-3253, Migenix Inc./Schering-Plough)	Інгібітор α -глюкозидази	Доклінічна
DEBIO-025	Інгібітори циклофіліну	Фаза I
ACH-806	Малі молекули – блокатори NS3 протеази	Фаза Ib/II
Albinterferon Alfa-2b	Нові інтерферони	Фаза II
IFN Omega		Фаза II
Taribavirin	Попередник рибавіріну	Фаза II

курси противірусної терапії є надто тривалими для більшості хворих з RVR. Однак, скорочення терапії може відбуватись лише за умови використання високочутливих методів індикації віремії та з урахуванням інших прогностичних ознак (стать, вік, тривалість хвороби, ступінь фіброзу, обмін заліза та ін.). Аналогічної позиції дотримуються дослідники із Скандинавії на чолі з проф. кафедри інфекційних хвороб університету м. Осло (Норвегія) О. Dalgard, повідомляючи, що в рамках дослідження «NORTH-C» серед 428 хворих з 2/3 генотипом ХГС, які показали RVR при лікуванні пегінтроном з ребетолом, різниця в ефективності 14- та 24-тижневих курсів ПВТ щодо досягнення SVR є статистично недовірною і складає відповідно 91 проти 95 %. Ці факти дозволяють оптимізувати схеми ПВТ хворих із сприятливим вірусологічним прогнозом через скорочення термінів лікування, уникнення більшості побічних ефектів ПВТ та зайвих матеріальних витрат при збереженні аналогічної ефективності. Деякі автори, погоджуючись із скороченими курсами ПВТ, наполягають не на 14-, а на 16-тижневій схемі для супер-респондерів з 2/3 генотипом.

З іншого боку на шляхи оптимізації ПВТ ХГС подивились дослідники, які спостерігали за хворими із запізнілою або неповною вірусологічною відповіддю. Так, велика міжнародна дослідницька група (США, Канада, Франція, Німеччина, Іспанія) під керівництвом проф. В. Willems повідомляє про суттєве зростання ефективності ПВТ хворих з 1-м та 2/3 генотипами ХГС (77 та 76 % відповідно) за умови продовження лікування тих хворих, рання вірусологічна відповідь (EVR) яких виявилась неповною, тобто у термін 12 тиж. віремія не припини-

лась, а лише знизилась на 2 і більше логарифми. Згідно з наведених авторами даних, 48-тижнева терапія пегасисом та копегусом (який слід використовувати у вищих дозах – 1000-1200 мг/добу) хворих з 2/3 генотипом, які не досягли RVR, є ефективнішою, ніж стандартна, 24-тижнева (76 проти 67 %).

Таким чином, узагальнюючи наведені дані, можна виділити наступні нові рекомендації EASL з оптимізації ПВТ:

- для хворих з 2/3 генотипом HCV та швидкою вірусологічною відповіддю (RVR) – лікування протягом 12-16 тиж.;
- для хворих з 1 генотипом HCV, низьким вірусним навантаженням (LVL) та RVR – лікування протягом 24 тиж.;
- з 4 генотипом HCV та RVR – лікування протягом 24 тиж.;
- з 4 генотипом HCV – лікування протягом 36-48 тиж.;
- з 1 генотипом HCV – лікування протягом 48 тиж.;
- з 1 генотипом HCV та повільною вірусологічною відповіддю – лікування протягом 72 тиж.;
- для нон-респондентів – припинення терапії на 12 тиж. лікування.

Прогнозувати ймовірність SVR можна не лише за вірусологічними показниками. Французькі дослідники під керівництвом проф. М. Maunard встановили прогностичну цінність визначення плазменної концентрації рибавіріну на 4-му тижні ПВТ. При значеннях 2 мг/л і більше SVR сягає 86 %, тоді як при концентрації менше 2 мг/л SVR не перевищує 27 %. А німецьким вченим вдалось виявити прямий зв'язок SVR з рівнем гломе-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

рулярної фільтрації. Щоправда автори визнають, що зниження гломерулярної фільтрації часто супроводжувалось анемією, яка вимагала зниження дози рибавіріну, а це, в свою чергу, безумовно, могло впливати на ефективність терапії.

Оприлюднені професором M.G. Swain (Канада) результати багаторічного мультицентрового вивчення критеріїв видужання від ХГС остаточно розвіяли сумніви щодо можливості повної ерадикації вірусу HCV засобами сучасної ПБТ і щодо реальної тривалості SVR. 5-річне спостереження за 1000 хворих із SVR дозволило констатувати відсутність віремії у 99 % пацієнтів. Цей факт беззаперечно свідчить, що SVR може розглядатись як повне видужання, а не лише як тимчасове зниження реплікативної активності HCV.

Не менш актуальною, ніж проблема ХГС, на 42-й зустрічі EASL була і проблема ХГВ. 51 представлена робота в той чи інший спосіб стосувалась нових засобів етіотропної терапії HBV-інфекції. Узагальнюючи усі представлені матеріали з цього питання, можна сформулювати наступну концепцію сучасних стандартів і перспективних напрямків терапії ХГВ. Показання до ПБТ ХГВ залишаються незмінними: реплікативні форми HBV-інфекції з високим вірусним навантаженням, вираженим цитолітичним синдромом (АлАт>2N) та гістологічними ознаками некротично-запальних і фібротичних змін. Метою ПБТ є зменшення стадії фіброзу та запалення, запобігання розвитку ЦП та ГЦК завдяки противірусній та антифібротичній дії специфічної терапії. Препаратами вибору для ПБТ ХГВ є рекомбінантні інтерферони, особливо їх пегільовані форми, а також засоби прямої противірусної дії – нуклеозидні інгібітори полімерази (адефовір, ентекавір). Оптимальною вважається комбінована терапія. Використання ламівудину – єдиного аналогу нуклеозидів, що сьогодні зареєстрований в Україні для лікування ХГВ, є обмеженим через сформовану резистентність до нього вірусу HBV (до 70 % на 4-й рік терапії). Найближчі сподівання на підвищення ефективності ПБТ ХГВ пов'язані з відносно новим препаратом – ентекавіром. У березні 2005 р. він був схвалений управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (*Food and Drug Administration – FDA*) для лікування ХГВ. Можна сподіватись, що невдовзі ентекавір з'явиться і в Україні: 12 квітня цього року до Фармкомітету України подано заявку про його реєстрацію під торговою назвою «Бараклюд» (Брістол-Майєрс Сквибб Компані, США). Ентекавір у добовій дозі 0,5 мг використовується для лікування як HBeAg-позитивних, так і HBeAg-негативних форм хронічного гепатиту В. Клінічні дослідження продемонстрували швидшу вірусологічну, гістологічну та біохімічну відповідь порівняно з ламівудином і, що не менш

важливо, не виявили жодного випадку розвитку резистентності до препарату протягом 48 та 96 тиж. лікування. Вважається, що завдяки високій внутрішньоклітинній концентрації ентекавіру відбувається швидке та стійке пригнічення вірусної реплікації, що унеможливорює розвиток резистентності.

Значно більше робіт стосувалось іншого засобу ПБТ ХГВ – адефовіру (всього 29 доповідей). Адже препарат з'явився раніше, і досвід його використання багатший. Попри непоганий профіль безпеки та високу противірусну активність, дослідники визнають його меншу ефективність порівняно з ентекавіром. Монотерапія адефовіром, як правило, не використовувалась, найбільш поширеними комбінаціями є адефовір-ламівудин, адефовір- α 2-інтерферон. Резистентність до адефовіру спостерігалась значно менше, ніж до ламівудину, однак достовірно частіше, ніж до ентекавіру. Поширеність адефовіррезистентних мутацій збільшувалась пропорційно термінам лікування (0, 3, 11, 18 і 29 % за 1, 2, 3, 4 і 5 років відповідно), найчастіше розвивалась N236T мутація. З побічних ефектів описано порушення функції нирок, розвиток креатинінемії.

На різних стадіях клінічних випробовувань перебувають інші препарати для лікування ХГВ: телбівудин, тенофовір, емтрицитабін, клевудин, прадефовір та валторцитабін. Вже сьогодні, по завершенні другого року третьої фази дослідження GLOBE, можна говорити про високу ефективність та перспективність телбівудину.

Однак успішність лікування хронічних гепатитів визначається не лише ефективністю противірусного засобу. Практичний досвід свідчить, що і найкращі препарати можуть бути дискредитовані через порушення протоколу їх призначення, найчастіше, внаслідок діагностичних помилок. Напевно, саме тому цьогорічні тематичні курси Європейської гепатологічної асоціації були присвячені сучасним засадам діагностики гепатитів, а їх назва «З мікроскопом біля ліжка хворого» відображала важливість саме морфологічних методів діагностики. Лідери провідних європейських клінік та університетів, що є визнаними авторитетами у світовій гепатології, поділились своїми поглядами на патоморфологічні особливості гепатитів різної етіології, презентували досвід використання новітніх неінвазивних методів діагностики фіброзу та гістологічної активності при хронічних гепатитах.

Професор P. Bedossa, завідувач патологоанатомічним відділенням клініки Божон (Франція), у своєму виступі сформулював три нагальних питання практичної гепатології: як, для чого і в який спосіб визначати стадію ХГС? У своїх міркуваннях автор доходить висновку, що визначення стадії хвороби та ступеня фіброзу є обов'язковим для усіх хворих на ХГС: для тих, хто почи-

нає лікування, хто пролікувався і видужав або не досягнув стійкої вірусологічної відповіді, а також для пацієнтів, які підлягають лише спостереженню з відстроченням ПБТ. Водночас автор відмічає неспроможність сучасної гепатології дати однозначну відповідь на питання, в який спосіб слід визначати стадію хвороби та ступінь фіброзу: шляхом пункційної біопсії чи неінвазивними методами? Узагальнивши усі «за» і «проти», він зазначив, що питання полягає не в тому, чи зможуть неінвазивні методи замінити біопсію, а в тому, чи залежить спосіб лікування від ступеня ураження печінки і якщо так, то з якою точністю слід визначати цей ступінь ураження? Пошук відповіді на це питання і формулювання рекомендацій консенсусу є першочерговим завданням EASL.

Більш категоричною щодо необхідності пункційної біопсії була доповідь професора Падуанського університету M. Guido. Вона наголосила, що предметом дослідження під час пункційної біопсії є не лише ступінь фіброзу та некротично-запальних змін. Вагомий вплив на перебіг ХГС і прогноз ПБТ мають такі патологічні ознаки, як стеатоз та перевантаження залізом. Автор ґрунтовно проаналізувала зв'язок порушень в накопиченні заліза із різними ланками патогенезу ХГС (від некротично-запальних змін та фіброгенезу до ГЦК), розглянула можливі механізми впливу стеатозу на резистентність до ПБТ. Особливу увагу привернули представлені у доповіді нові морфологічні предиктори прогресування HCV-індукованого цирозу печінки. Це так звана дуктулярна реакція – збільшення популяції епітеліальних клітин у жовчних каналцях і протоках на проміжку від гепатоцитів до власне біліарного дерева, а також активація зірчастих ретикулоендотеліоцитів у перипортальній зоні, що виявляється у звичайному препараті після нанесення імунної мітки α -гладком'язового актину. Такі знахідки є достовірними ознаками несприятливого розвитку фіброзу та формування цирозу печінки і, відповідно, можуть розглядатись як вагомий аргумент щодо показань для ПБТ.

Тема діагностики синдрому перевантаження залізом у хворих на ХГС, в тому числі при спадковому гемохроматозі, прозвучала ще у трьох доповідях. С. Camaschella з Міланського університету презентувала можливість генетичної діагностики гемохроматозу шляхом виявлення мутацій C282Y, H63D та S65C у гені гемохроматозу хворих на ХГС.

Професор кафедри клінічної патології медичного університету з Ньюкастлу A.D. Burt, Великобританія, навів сучасну класифікацію, основні схеми патогенезу та способи діагностики синдрому перевантаження залізом.

Крім зв'язку з фіброгенезом та впливу на ефективність ПБТ, характер відкладення заліза може бути важливим гістологічним предиктором розвитку гепато-

целюлярної карциноми. Помічено, що так звані вільні від заліза фокуси у гістологічному препараті печінки характеризуються високою проліферативною активністю та часто пов'язані з дисплазією гепатоцитів. На думку авторів, виявлення таких фокусів вимагає поглибленого серологічного та інструментального обстеження пацієнта в напрямку ранньої діагностики ГЦК.

Професор Y.M. Deugnier з Національного інституту здоров'я та медичних досліджень, Франція, окреслив загальні засади ведення хворих із синдромом перевантаження залізом: від рутинних клінічних і біохімічних досліджень до генетичного аналізу, пункційної біопсії та магнітнорезонансної томографії. На його думку, в осіб, які є гомозиготами з мутації C282Y (найвищий ризик гемохроматозу), а також мають підвищений вміст феритину, діагноз гемохроматозу є вже достатньо обґрунтованим і не потребує морфологічного підтвердження. Аналогічно автор вважає необґрунтованим проведення біопсії гомозиготам з мутації C282Y, з відсутністю гепатомегалії, вмістом феритину у плазмі менше 1000 ng/ml та при нормальних значеннях АсАТ, оскільки поєднання таких ознак ніколи не супроводжується фіброзом вище м'якого ступеня. І навіть у випадках, коли зміни з боку вищеназваних констант дозволяють припускати середній або високий ступінь фіброзу, автор віддає перевагу неінвазивним методам оцінки фіброзу як альтернативі пункційній біопсії.

Оптимізм професора Y.M. Deugnier щодо неінвазивних методів оцінки фіброзу поділяють також проф. W.M.C. Rosenberg з університету Соутхемптона (Великобританія) та професор відділення гепатології університету м. Бордо L. Castera. Їх доповіді присвячені можливостям оцінки стадії фіброзу методом еластометрії – «Фіброскан» та з використанням біохімічних маркерів – «Фібротест». Основна думка цих доповідей може бути представлена у вигляді 8 основних тез:

- 1) визначення стадії фіброзу за біохімічними маркерами можливе лише при комплексній оцінці низки маркерів, а не окремих показників;
- 2) біохімічні маркери мають переваги над біопсією печінки:
 - а) можливість оцінки динаміки фіброгенезу, на відміну від статичних результатів пункційної біопсії;
 - б) вищий ступінь точності та відтворюваності, менша залежність від суб'єктивних чинників та професіоналізму патологоанатомів;
- 3) вивчення валідності біохімічних маркерів для оцінки стадії фіброзу та прогнозу перебігу хронічних гепатитів показало аналогічні або кращі результати порівняно з біопсією;
- 4) біохімічні маркери можуть бути використані для оцінки стадії фіброзу та активності хронічних гепатитів,

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

але ніколи не зможуть замінити біопсію у діапазоні і комплексності гістологічного дослідження;

5) діагностична достовірність еластографії (фіброскан) є еквівалентною методу оцінки фіброзу за біохімічними маркерами (фібротест);

6) комбінування цих двох методів (фіброскан і фібротест) дозволяє уникнути пункційної біопсії у більшості хворих на ХГС;

7) еластографія на сьогодні є найкращим способом ранньої діагностики цирозу печінки і має прогностичну цінність щодо прогресування цирозу;

8) завдяки прекрасній переносності еластометрія може використовуватись для моніторингу фіброзу та потребує визначення показань для використання у клінічній практиці.

Таким чином, новий погляд на сьогодення і майбутнє гепатології, представлений на 42-й зустрічі EASL в Барселоні, безперечно, відкриває й орієнтири для практичної роботи і натхнення для вдосконалення існуючих стандартів лікування. В міру накопичення досвіду використання противірусних засобів ця терапія стає максимально індивідуалізованою і наближеною до конкретного пацієнта, що дозволяє підвищувати її ефективність, уникаючи небажаних побічних ефектів і знижуючи вартість лікування. Поступ гепатології та суміжних наук озброює нас значно безпечнішими і достовірнішими способами обстеження хворих. Усе це разом вселяє надію та те, що мрія людства про перемогу над гепатитами поступово здійснюється.



Европейський Конгрес з клінічної мікробіології та інфекційних захворювань
18-й Конгрес з клінічної мікробіології та інфекційних захворювань
18-й Конгрес з клінічної мікробіології та інфекційних захворювань