

3'2008

- Кір в Україні
- ВІЛ-інфекція/СНІД
- Токсоплазмоз
- Герпетичні інфекції
- Кашлюк
- Туберкульоз
- Вісцеральний
лейшманіоз

3'2008

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,
Ю.І. Фещенко,
О.О. Ярош.*

*І.В. Богадельніков (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.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),
М.С. Суремєнко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Широбоков (Київ).*

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

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

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

Розповсюдження журналу
за передплатою.

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

Дизайн, верстка Ярослав Теслюк
Друк видавництво «УКРМЕДКНИГА»
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 1 від 27.08.2008 р.).

Підписано до друку 1.09.2008 р.

За зміст рекламних матеріалів
відповідальність несе рекламодавець.
При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
посилення на журнал обов’язкове.

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Чудна Л.М., Мойсеева Г.В., Красюк Л.С., Маричев І.Л., Вашека Л.Н. (Київ)
Сучасні проблеми елімінації кору в Україні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пукіш Н.С., Щербінська А.М., Поліщук В.П. (Київ)
Вплив АРВ-профілактики на рівень вертикальної трансмісії ВІЛ в Україні

Задорожний А.М. (Львів)
Специфічна діагностика токсоплазмозу у хворих з проявами дієнцефального синдрому

Руденко А.О., Марієвський В.Ф., Андреева О.Г., Муравська Л.В., Панасюк О.Л., Рибчук В.О., Пархомець Б.А., Сидорова Ж.П. (Київ)
Вплив лективіру на імунологічні показники хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи

Бакалець О.В. (Тернопіль)
Особливості перебігу алергічних дерматозів на тлі цитомегаловірусної інфекції

Подаваленко А.П., Головчак Г.С., Карлова Т.О., Федорова Л.Г. (Харків)
Кашлюк: особливості епідемічного процесу в Харківській області

Валецький Ю.М., Загорулько В.М., Валецька Р.О., Дорецький В.В. (Львів, Луцьк)
Поширеність цукрового діабету у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання

П'ятночка І.Т., Корнага С.І. (Тернопіль)
Серцево-судинна система при побічних реакціях у процесі хіміотерапії хворих на туберкульоз легень

Грищук Л.А., Господарський І.Я., Самогальська О.Є., Ярема Н.І., Білик С.О., Грищук О.Л., Кравченко Є.Я. (Тернопіль)
Лікування остеопенічного синдрому у хворих зі специфічним ураженням легень

Бобровицька А.І., Юрінок Н.В., Кучеренко Н.П., Заяць С.П. (Донецьк)
Стан імунної системи і мікробіоценоз товстої кишки у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби

CONTENTS

EDITORIAL

Chudna L.M., Moyseyeva H.V., Krasyyuk L.S., Marychev I.L., Vasheka L.N. (Kyiv)
5 Modern Problems of Measles Eradication in Ukraine

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Pukish N.S., Shcherbinska A.M., Polishchuk V.P. (Kyiv)
14 Influence of ARV-Prophylaxis Upon the Level of HIV Vertical Transmission in Ukraine

Zadorozhny A.M. (Lviv)
17 Specific Diagnostics of Toxoplasmosis in Patients with Signs of Diencephalic Syndrome

Rudenko A.O., Mariyevsky V.F., Andreyeva O.H., Muravska L.V., Panasyuk O.L., Rybchuk V.O., Parkhomets B.A., Sydorova Zh.P. (Kyiv)
20 Lectivir Vinfluence Upon Immunological Parameters of Patients with Herpes-Virus Injuries of Nervous System

Bakalets O.V. (Ternopil)
25 Features of Allergic Dermatoses Course Against a Background of Cytomegalovirus Infection

Podavalenko A.P., Holovchak H.S., Karlova T.O., Fedorova L.H. (Kharkiv)
30 Pertussis: Features of Epidemic Process in Kharkiv Region

Valecky Yu.M., Zagorulko V.M., Valetska R.O., Doretsky V.V. (Lviv, Lutsk)
35 Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with First Diagnosed Tuberculosis of Respiratory Organs

Pyatnochka I.T., Kornaha S.I. (Ternopil)
37 Cardiovascular System at Side Reactions in the Process of Chemotherapy of Lung Tuberculosis Patients

Hryshchuk L.A., Hospodarsky I.Ya., Samogalska O.Ye., Yarema N.I., Bilyk S.O., Hryshchuk O.L., Kravcheniuk Ye.Ya. (Ternopil)
41 Treatment of Osteopenic Syndrome at Patients with Specific Injury of Lungs

Bobrovytska A.I., Yurinok N.V., Kucherenko N.P., Zayats S.P. (Donetsk)
45 Condition of Immune System and Microbiocenosis of Thick Intestines at Often Ill Children with Curve of Tuberculin Test

ЗМІСТ

Мощик О.П. (Київ)
Клінічна ефективність рекомбінантного
інтерферону при ГКІ у дітей

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)
Сепсис: розпізнавання і лікування

Телегін Д.Є. (Львів)
Поліетіологічні форми хронічних вірусних
гепатитів – від патогенезу до терапії

Бондаренко А.М. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)
Сучасна діагностика і терапія вісцераль-
ного лейшманіозу

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Андрейчин М.А. (Тернопіль)
Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії
та реалії

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Чемич М.Д., Троцька І.О., Сніцарь А.О., Христен-
ко Г.І. (Суми)
Холера в Україні – випадковість чи зако-
номірність?

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Світлій пам'яті Зиновія Йосиповича Красно-
вицького – видатного лікаря, вченого, пе-
дагога, людини

Малий В.П., Лядова Т.І. (Харків)
Науково-практична конференція з міжна-
родною участю: «Інфекції в практиці клініцис-
та. Антибактерійна та антивірусна терапія на
догоспітальному і госпітальному етапах»

РЕЦЕНЗІЇ

Нікітін Є.В. (Одеса)
Андрейчин М., Копча В. Біотероризм: Ме-
дична протидія. – Тернопіль: Укрмедкни-
га, 2005. – 300 с.

CONTENTS

Moshchych O.P. (Kyiv)
Clinical Effectiveness of Recombined
Interferon at Acute Children's Intestinal
Infections

REVIEWS AND LECTURES

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)
Sepsis: Recognition and Treatment

Telehin D.Ye. (Lviv)
Polyetiologic Forms of Chronic Virus Hepatitis
– from Pathogenesis to Therapy

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih, Dnipropetrovsk Region)
Modern Diagnostics and Treatment of Visceral
Leishmaniasis

DISCUSSION AND REFLECTION

Andreychyn M.A. (Ternopil)
Infectious Morbidity in Ukraine: Illusions or
Realities

BRIEF REPORTS

Chemych M.D., Trotska I.O., Snitsar A.O., Khrysten-
ko H.I. (Sumy)
Cholera in Ukraine – Accident or Regularity?

JUBILEES AND EVENTS

To the Long Memory of Zinoviy Joseph
Krasovytsky – Prominent Doctor, Scientist,
Teacher, Man

Maly V.P., Lyadova T.I. (Kharkiv)
Scientific-Practical Conference with
International Participation: «Infections in
Practice of Clinician. Antibacterial and Antivirus
Therapy on Pre-hospital and Hospital Stages»

BOOK REVIEWS

Nikitin Ye.V. (Odesa)
Andreychyn M., Kopcha V. Bioterrorism:
Medical antiaction. – Ternopil: Ukrmedknyha,
2005. – 300 p.

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.915+632.931.4:"312"(477)

Л.М. Чудна, Г.В. Мойсеева, Л.С. Красюк, І.Л. Маричев, Л.Н. Вашека

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЕЛІМІНАЦІЇ КОРУ В УКРАЇНІ

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України",
Центр імунобіологічних препаратів, Центральна санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України



Наведені результати вивчення захворюваності на кір в Україні за 1996–2007 рр. Останній підйом захворюваності почався з грудня 2005 р. та досягнув свого максимуму в лютому 2006 р. (> 8000 випадків), після чого спостерігалось поступове зниження кількості випадків кору. Проведений аналіз щодо причини зростання захворюваності показав, що серед хворих на кір у 2005 р. в Україні 41,6 % не були щеплені, у 2006 – 47,9 %. Вивчення популяційного імунітету в різних вікових групах дозволило встановити кореляційний зв'язок з рівнем захворюваності на кір.

Ключові слова: епідемічний процес, вакцинація, кір, популяційний імунітет, захворюваність, вакцинопрофілактика.

Кір протягом багатьох десятиліть був однією з найбільш розповсюджених дитячих захворювань у світі. Він реєструвався повсюди – як в Європі, так і на інших континентах. Від кору були вільні лише віддалені малонаселені регіони, здебільшого за полярним колом.

При заносі кору до місцевості, де до того багато років його не було, хворіли звичайно всі мешканці [1], виникали епідемії. Проте в більшості країн захворюваність на кір спостерігалась у вигляді постійно існуючої дитячої інфекції. У першій половині XX сторіччя вона становила близько

25 % всієї інфекційної захворюваності. На кір у світі хворіло щорічно понад 130 млн осіб, з яких помирало від 7 до 8 млн [2].

Здорове вірусоносійство при кору не існує. Сприйнятливість вважається загальною. Захворюваність має характер періодично виникаючих підйомів та спадів. Механізм цього явища пояснюється особливостями поширення крапельних інфекцій, що супроводжуються масовим захворюванням сприйнятливих осіб. Це, у свою чергу, призводить до накопичення імунних контингентів, серед яких хвороба не може розповсюджуватись. Настає період низької захворюваності, знову зростає кількість сприйнятливих і все знову повторюється. Тривалість періодів спаду не перевищувала 3 років. За цей час кількість сприйнятливих осіб встигала збільшитись до рівня, необхідного, щоб знову виник спалах.

Захворюваність на кір в 20-25 % випадків супроводжувалась виникненням тяжких ускладнень, найчастіше з боку органів дихання. Пневмонія – одне з найчастіших ускладнень, яке зумовило біля 90 % всіх летальних вислідів. Корова інфекція, крім безпосередніх ускладнень, значно ослаблює опірність дітей до інших захворювань, зокрема, активує перебіг туберкульозу, знижує імунітет до дифтерії.

На початку XX сторіччя вірусна етіологія кору вже була визнана більшістю дослідників. Вірус кору належить до групи міксовірусів, що містять РНК. За антигенним складом вірус вважається однорідним. Проте, останнім часом на основі вивчення молекулярно-генетичної характеристики штамів вірусу кору отримані нові результати.

В 1998 р. на нараді ВООЗ було заявлено, що секвенування геному корових ізолятів дає змогу більш детально зрозуміти епідеміологію кору, а саме – шляхи циркуляції вірусів. Ще в 1991 р. М. Taylor зі співавт. на основі проведеного секвенування 16 штамів вірусу кору показали, що серед населення циркулює декілька генетичних ліній вірусу. Інші дослідники в 1996 р. (Bartz R. et

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

al., Zecontrier V., Fayolle J. et al.) поділили всі виділені штами вірусу кору на 15 генотипів – А, D 1, 2, 3, 4, 5, 6; С 1, 2; В 1, 2; Н, F, E, G.

Результати секвенування дозволили встановити одночасну циркуляцію генетично різних штамів вірусу кору. Штами цього вірусу, що на сьогодні спричиняють захворювання, нейтралізуються вакциноіндукованими антитілами, існуючі вакцини дозволяють ефективно боротися з кором. Проте не можна теоретично виключити, що в майбутньому кількість амінокислотних змін досягне такого рівня, коли вакциноіндуковані антитіла не зможуть блокувати циркулюючий вірус кору [3].

Вивчення штамів вірусу кору на молекулярно-генетичному рівні дозволяє удосконалювати епідеміологічний нагляд за кором. За допомогою цих методів можна контролювати циркуляцію деяких штамів вірусу кору, визначити джерело та шляхи трансмісії вірусу. Це наочно підтверджують окремі спалахи кору, що виникають у різних країнах.

Так, в окремому регіоні Мадрида в лютому 2006 р. було зареєстровано два випадки кору у підлітків, які перед тим їздили до Великобританії, де незадовго до цього виділявся вірус кору – генотип В2. Після цих двох випадків захворіло ще багато осіб з їх оточення. Всього було зареєстровано 198 випадків, з яких 94 % були зумовлені генотипом В2. Це дозволило стверджувати, що вірус кору до Іспанії потрапив саме з Великобританії. Серед захворілих більше 80 % були не щеплені [4]. У Португалії випадки кору виникли у дітей, що прибули з Румунії, де перед тим мав місце великий спалах кору. Діагноз був підтверджений лабораторно, від хворих виділявся вірус генотипу D4. Саме цей генотип зумовив захворюваність у Румунії [5].

Всю історію захворювання на кір можна поділити на період до вакцинації та після цього. В довакцинальний період кір становив значну проблему для всього людства. Зважаючи на широке розповсюдження та наявність ускладнень кір відігравав суттєву роль у дитячій смертності. Навіть при середній летальності в 1 % у світі щорічно від кору помирали мільйони дітей.

Довгий час основними заходами запобігання кору були виявлення хворого, карантинування, застосування гамма-глобуліну. Ці заходи були ефективними в межах родини, одного будинку або дитячого закладу, але не могли вирішити в цілому питання боротьби з кором. Потрібні були більш радикальні заходи, а саме – вакцинація. Вчені багатьох країн працювали над створенням вакцини.

Найбільш плідний період цієї роботи почався з 1954 р., коли була розроблена нова методика виділення вірусу кору на клітинах нирок людини та мавпи [6]. Завдяки роботам Enders із співавт. розвинувся такий перспективний напрямок у розробці корової вакцини, як тканинна вакцина. В результаті кропітких 4-річних досліджень був створений перший атенуйований варіант вірусу кору – штам Едмонстон. Саме з цього штаму після додаткової атенуації були створені перші ефективні протикорові вакцини. З 1962 по 1966 рр. з різних лабораторій були отримані повідомлення щодо створення протикорових вакцин або з інших штамів, або з більш атенуйованого штаму Едмонстон. Найбільш успішними були дослідження Шварца із співробітниками. Для зменшення реактогенності корової вакцини була проведена подальша атенуація вірусу шляхом тривалого пасування штаму Едмонстон при температурі 32 °C [7]. Серологічні дослідження показали появу антитіл у 95-100 % щеплених дітей. Вакцина зі штаму Шварца знайшла широке застосування у США, Великобританії, Франції та інших державах.

В Радянському Союзі також проводили дослідження щодо створення корової вакцини. Найбільш перспективним для створення вакцини виявився штам Л-16, отриманий в 1960 р. Л.Ю. Тарос від хворої на кір дитини [8]. Штам Л-16 був виділений на первинній культурі нирок мурчаків і після 16-22 пасажів на цій тканині отримав ознаки добре атенуйованого вакцинного штаму.

В Україні окремі спроби активної імунізації проти кору були розпочаті в 1961 р. Для цього використовували вакцини із штамів Л-4, ЕШЧ, Л-16. Це були контрольовані програми щодо вивчення реактогенності, імуногенності та епідеміологічної ефективності цих препаратів. Планову вакцинопрофілактику кору в Україні почали проводити з 1967-1968 рр. І вже в 1969 р. захворюваність на кір в Україні зменшилась порівняно з 1958-1967 рр. у 9 разів. На сьогодні від початку проведення вакцинопрофілактики в Україні минуло вже близько 40 років. Спочатку щеплення проводили моновакциною переважно із штаму Л-16. Починаючи з 1998 р., щеплення почали робити багатокомпонентними вакцинами – кір, краснуха, епідемічний паротит. Здебільшого це вакцини Пріорікс та Тримовакс.

Вакцинація проти кору нині проводиться фактично в усіх країнах світу згідно з прийнятою ВООЗ в 1974 р. «Розширеною програмою імунізації» (РПІ). Введення в життя РПІ дозволило вже в кінці 80-х

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

років минулого століття в країнах, що розвивалися, запобігти понад 750 000 летальних випадків щорічно. В країнах з низьким рівнем вакцинопрофілактики захворюваність на кір, як і раніше, залишається високою і епідемічний процес зберігає всі характерні особливості: періодичність, сезонність, віковий розподіл і т. ін.

У той же час в США протикорова імунізація, що була розпочата в 1968 р., проводилась інтенсивно і цілеспрямовано. Затверджувались і реалізовувались програми щодо елімінації кору. І хоча кір у США продовжував реєструватися, проте успіхи були значними. Якщо до імунізації в країні щороку на кір хворіло 400-500 тис. осіб, то в 1972 р. їх було 145 тис. З метою подальшої боротьби з кором у багатьох штатах США з 1977 р. до школи приймали лише вакцинованих проти кору дітей. Крім того, була прийнята програма, що включала три основні положення: досягнення та підтримка високого рівня імунізації, ефективний епідеміологічний нагляд і швидке реагування на кожен випадок недуги. Виконання програми привело до подальшого значного зменшення кількості випадків кору. Проте окремі спалахи кору продовжували виникати. Вважається, що хоча корова вакцина достатньо ефективна, вона не забезпечує 100 % вироблення імунітету. Імунізація живою коровою вакциною захищає 90-95 % щеплених, крім того завжди залишаються нещеплені діти. Все це зумовлює наявність близько 10 % сприйнятливих до кору дітей.

Серед захворілих на кір були діти та підлітки, які раніше отримали щеплення. Проведені дослідження встановили, що одноразове щеплення не забезпечує наявності імунітету на все життя. Це привело до висновку про необхідність робити ревакцинацію, що й було запропоновано у 80-ті роки 20-го століття.

У США протягом 2001 р. зареєстровано всього 95 випадків захворювань на кір, а у 2004 р. їх було лише 37. Більшість випадків, що реєструвались протягом останніх років, були завезені за рахунок міграції населення з інших країн [9].

У 2000 р. Європейське регіональне бюро ВООЗ прийняло документ «Здоров'я - XXI», де у завданні поставлено мету – довести рівень захворюваності на кір до показника менше за 1,0 на 100 000 населення до 2010 р.

На теперішній час нагляд за захворюваністю на кір налагоджено у всіх країнах Європейського союзу. Протягом 2006 р. у цих країнах було зареєстровано 7 826 випадків кору, що становить

1,35 на 100 000 населення. В Чехії, Фінляндії, Ірландії, Норвегії та Португалії випадки кору в 2006 р. не зареєстровані.

До країн з високим рівнем захворюваності (>1 на 100 тис. населення) належать Естонія, Німеччина, Греція, Люксембург, Румунія та Великобританія. Найвищі показники захворюваності серед країн Європи спостерігалися в Німеччині (2,76 на 100 тис. населення), Греції (4,60), Румунії (14,65) та Люксембурзі (1,49). В Німеччині та Греції 75 % спалахів класифіковані як імпортовані з інших країн. З цих 75 % – 51 % були завезені з деяких Європейських країн, 49 % – з інших країн світу. Найбільша кількість захворілих реєструвалась серед вікової групи 1-4 роки. Вакцинальний статус з'ясовано у 87 % захворілих, 72 % серед яких не були вакциновані [10]. Порівняно з 2005 р. кількість захворілих на кір в країнах ЄС зменшилась на 41 %.

Незважаючи на достатньо високі рівні захворюваності на кір, що реєструються протягом останніх років в деяких країнах Європи, вважається, що в Європейському регіоні вдасться здійснити елімінацію кору до 2010 р. Для цього в країнах Європи з високим рівнем захворюваності на кір ВООЗ організовано і проведено кампанії масової вакцинації проти кору (Румунія, Албанія, Молдова) [11]. Проте, не завжди ця акція забезпечує значний та довгостроковий успіх. Так, в 1998 р. у Румунії була проведена компанія масової вакцинації проти кору. Незважаючи на це, в 2006 р. там захворіло на кір більше 3 тис. осіб і показник був 14,65 на 100 тис. населення [12], мабуть, найвищий в Європі.

Програма елімінації кору в Російській Федерації була прийнята в 2002 р. із строком її виконання до 2010 р. У 2005 р. захворюваність становила 0,39 на 100 тис. населення, в 2006 р. – 0,78 на 100 тис. Серед захворілих 75 % було нещеплених, 9,1 % отримали лише одне щеплення. Два значних спалахи захворюваності виникли у вищих навчальних закладах [13].

У Сербії також прийнято рішення щодо елімінації кору. Однак його виконання видалося більш складним, ніж передбачалось. За період з 1999 по 2005 рр. в Сербії (без Косово) зареєстровано 362 випадки кору, з них 75 % становили нещеплені діти [14].

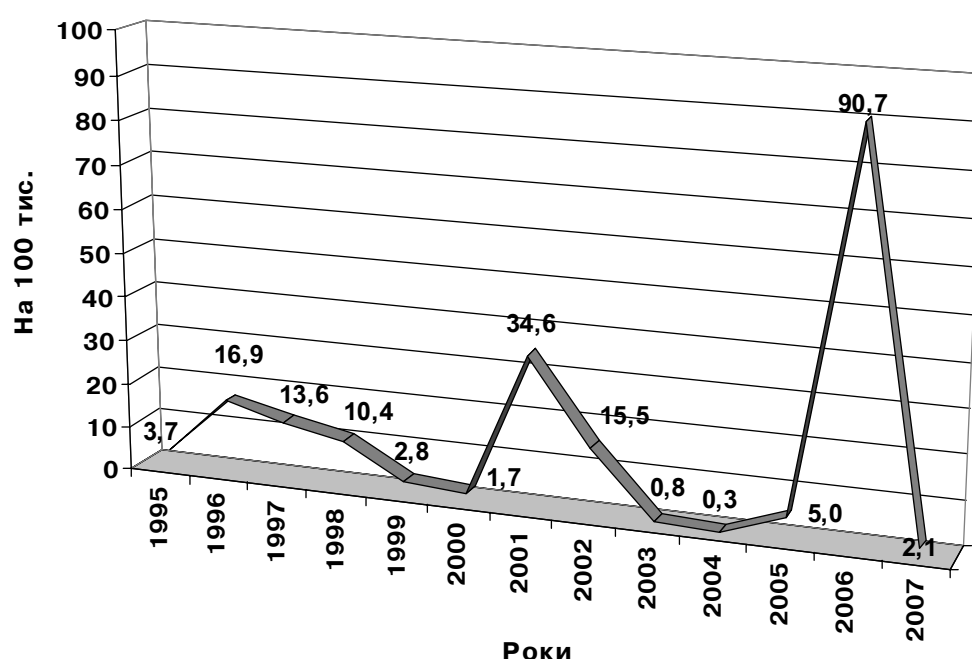
Таким чином, досвід багатьох країн свідчить, що спалахи кору протягом останніх десятиліть були спровоковані нещепленими особами. І там, де щеплення дійсно були проведені без пору-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

шень, розповсюдження хвороби не спостерігалось, навіть при її заносі ззовні. Так, високий рівень серопозитивного населення, зумовлений вакцинопрофілактикою, перешкодив у Португалії розповсюдженню кору при заносі його з Румунії [11]. Багаторічний досвід проведення планової вакцинації проти кору підтверджує її ефективність.

Обов'язкові щеплення проти кору в Україні проводять понад 40 років. Протягом 1996-2000 рр. захворюваність на кір в Україні реєструвалась в межах 16,9-1,7 на 100 тис. населення.

Починаючи з 1996 до 2000 року, тобто протягом 5 років, спостерігалось стабільне зниження захворюваності на кір. Загальна захворюваність за цей період знизилась в 10 разів (мал. 1).



Мал. 1. Захворюваність на кір населення України за 1995-2007 рр. (в інтенсивних показниках на 100 тис. населення).

Здавалось, що Україна поступово наближалася до спорадичного рівня захворюваності, але з року в рік за наявності низького рівня захворюваності і не завжди успішного (з різних причин) проведення щеплень, накопичувалась кількість сприйнятливих до кору осіб.

Збільшення кількості серонегативних осіб почало відмічатись в 1998-1999 рр., частка яких в 2000-2001 рр. збільшилась на 3-5 %, тобто поступово створювались умови для зростання захворюваності на кір в усіх вікових групах, що й відбулося наприкінці 2000 р.

Підвищення захворюваності почалося з грудня 2000 р. із західних областей з поступовим розповсюдженням на всю територію України. В 2001 р. захворюваність зросла в 20 разів порівняно з попереднім роком. Найвищий показник був зареєстрований серед дітей віком до 2 років. Кількість серонегативних дітей в цій віковій групі за останні 10 років зросла у 2 рази і досягла в 2000 р. 35 %.

Таке становище було зумовлено тим, що 51 % малюків віком 6 місяців вже не мали пасивного імунітету, а в 1 рік далеко не всі своєчасно були щеплені. І тільки у віці 2 років (2 роки 11 міс. 29 днів) кількість серонегативних дітей знижувалась до 8 %.

Після спалаху кору в 2001 р. дещо поліпшилось проведення щеплень, а також відбулось бустерне проепідемічування населення. Проте і в 2002 р. кількість серонегативних дітей віком до 2 років все ще залишалась високою – 32 %. І навіть у 2003 р. серед дітей цієї вікової групи 20 % було серонегативних.

В Європейському регіоні кількість зареєстрованих випадків кору також значно зменшувалась. Це дозволило Європейському Бюро ВООЗ сформулювати стратегічний план елімінації кору в регіоні до 2007 р. згідно з програмою «Здоров'я для всіх». Проте існуюча в регіоні епідемічна ситуація не дозволила досягти цієї мети до 2007 р., і тому був запропонований інший термін – 2010 р. [15].

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

За визначенням ВООЗ, елімінація кору – це ситуація, яка складається на великих географічних територіях, де припинена ендемічна циркуляція вірусу кору, а після завозу інфекції ззовні не відбувається її розповсюдження.

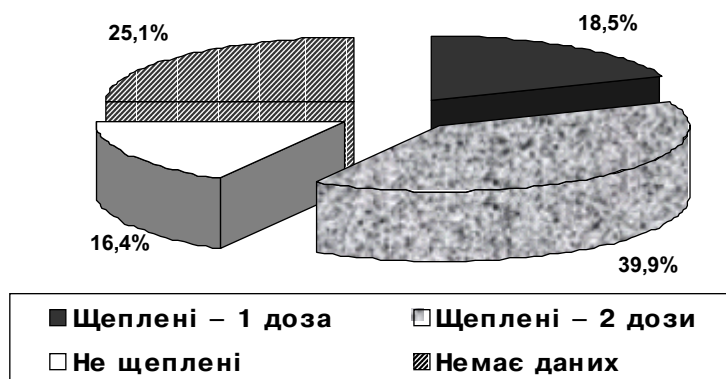
Загальні завдання, передбачені стратегічним планом до 2010 р., наступні:

- досягнення високого рівня охоплення дітей щепленнями першою дозою корової вакцини шляхом проведення високоякісної планової імунізації;
- проведення додаткових заходів щодо імунізації в осередках населення, сприйнятливо до кору;
- удосконалення системи епідеміологічного нагляду шляхом проведення ретельного епідеміологічного розслідування кожного випадку кору із залученням лабораторного підтвердження;
- розробка управлінських рішень на основі епідеміологічного нагляду за кором. Контроль виконання прийнятих рішень.

В Україні в 2003-2004 рр. відбулось подальше зниження захворюваності до 0,8 та 0,3 на 100 тис. відповідно. І знову здавалось, що Україна наближалась до вимог ВООЗ щодо елімінації кору. Це дозволило в 2005 р. затвердити план елімінації кору на 2005-2010 рр.

Та вже восени 2005 р. захворюваність почала підвищуватися переважно в м. Києві, Київській, Житомирській, Тернопільській областях і зросла в 17 разів порівняно з 2004 р. Це свідчить про недоліки в проведенні епідеміологічного нагляду та профілактичної роботи, що й призвело до зміни тенденції перебігу епідемічного процесу: майже після трьох років (2002-2004 рр.) зниження захворюваності на кір вона знову зростає.

Проведений аналіз щодо причин зростання захворюваності показав, що серед хворих на кір в 2005 р. в Україні 16,4 % не були щеплені, 18,5 % щеплені одноразово, 39,9 % – дворазово. У 25,1 % захворілих щепний анамнез невідомий (мал. 2).



Мал. 2. Частка щеплених і не щеплених серед захворілих на кір у 2005 р.

У 2005 р. серед захворілих у віці від 10 до 20 років 7 % були взагалі не щеплені, 15 % щеплені одноразово, в 11 % дані про щеплення відсутні. Таким чином, серед хворих на кір у цьому віці лише 67 % були щеплені згідно з календарем.

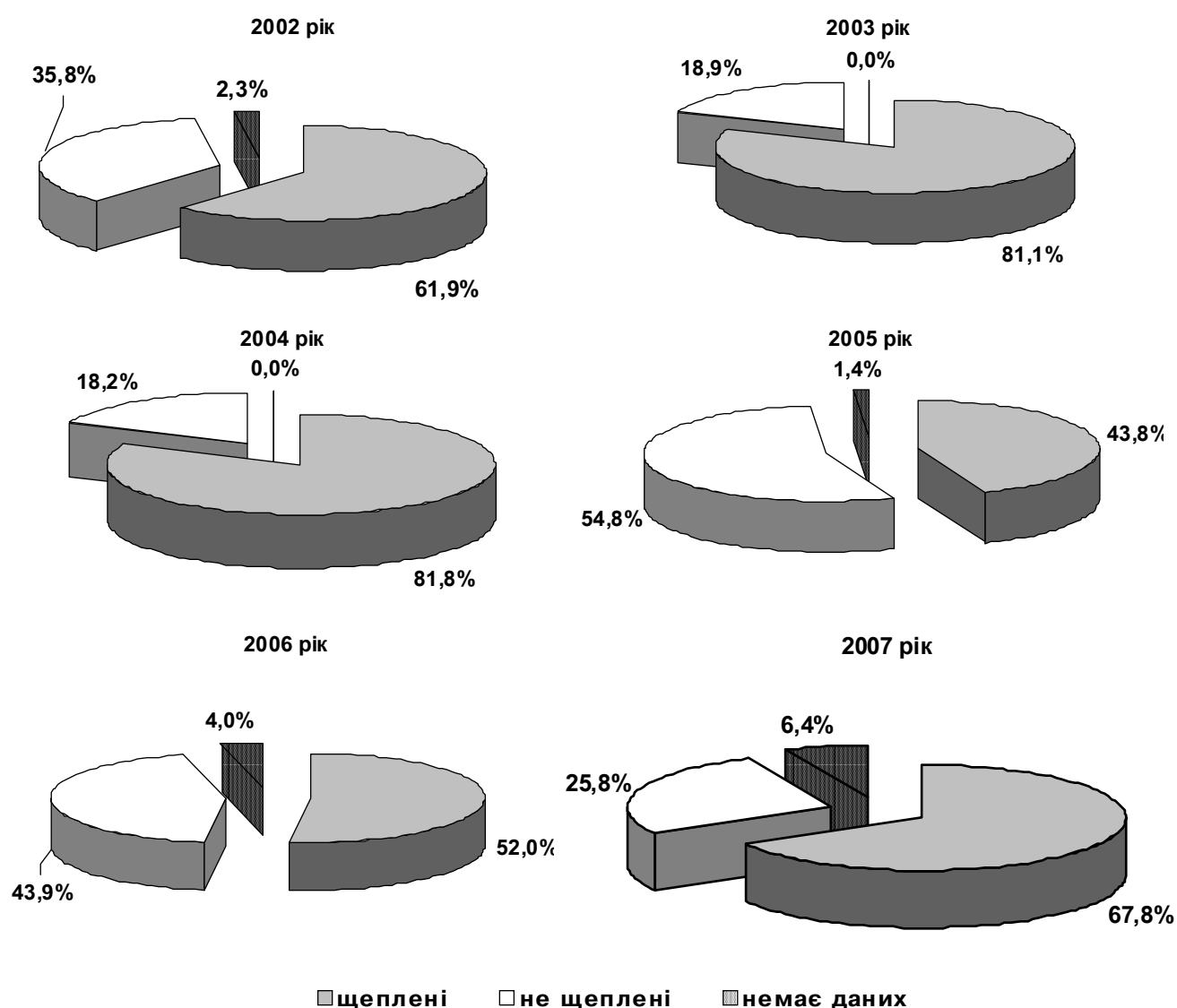
У 2000-2001 рр. в Україні рівень охоплення щепленнями проти кору дітей 2-го року життя, згідно зі звітністю МОЗ, становив відповідно 95,4 та 98,7 %; у 2002-2003 рр. – 98,9 та 100 %; в 2004-2007 рр. – 98,4-99,0 %. Друге щеплення проти кору (6 років) також отримали більше ніж 95-99 %.

Таким чином, в Україні частка щеплених проти кору начебто перевищує навіть рекомендації ВООЗ – 95 %, проте високий рівень не щеплених серед хворих дітей є незрозумілим і викликає занепокоєння.

При аналізі захворюваності та щепленості отримані такі дані: в 2002 р. серед захворілих на кір у віковій групі від 1 до 4 років було 35,8 % не щеплених проти кору, хоча в цьому віці вони мали бути щепленими; в 2003 р. – 18,9 %; в 2004 р. – 18,2 %; в 2005 р. стан погіршився і кількість не щеплених серед захворілих у цій віковій групі склала вже 54,8 %, у 2006 р. їх було 43,9 %, у 2007 р. не щеплені склали 25,8 % (мал. 3).

Лабораторно підтверджувати діагноз «кір» в Україні офіційно почали в 2003 р., коли була створена лабораторна мережа з діагностики кору та краснухи у складі центральної СЕС і двох регіональних лабораторій (Донецька, Одеська, обласні СЕС). У 2003 р. діагноз «кір» в Україні був підтверджений лабораторно у 4,3 % хворих; у 2004 р. – у

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 3. Частка щеплених та не щеплених серед захворілих на кір у віковій групі 1-4 роки в 2002-2007 рр.

14,2 %; у 2005 р. – у 44,4 %; у 2006 р. – лише у 4,1 % осіб. Серологічна діагностика майже не проводилась у зв'язку з відсутністю необхідної кількості тест-систем. У 2007 р. ситуація дещо покращилась – у 23,5 % захворілих діагноз підтверджено.

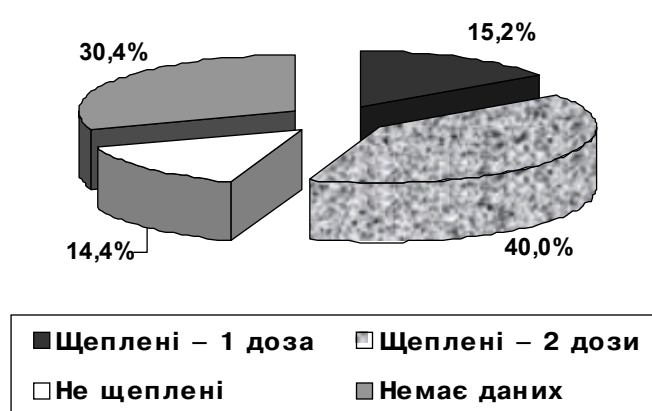
Згідно з отриманими даними, у 2002 р. було госпіталізовано 42 % хворих, у 2003 – 34 %, у 2004 – 31,3 %, у 2005 – 72,6 %; у 2006 р. – 53,4 %, в 2007 р. – 67,0 %. Найбільшу кількість госпіталізованих становили діти до 1 року: 63 % – у 2002 р.; 54 % – у 2003 р., 80 % – у 2007 р.

Найвищий відсоток госпіталізованих (80 %) склали діти вікової групи до 1 року та 1-4 роки, що вказує на тяжкий перебіг недуги у них.

У 2006 р. порівняно з аналогічним періодом 2005 р. показник захворюваності на кір всього населення України збільшився з 5,0 до 90,7 на 100 тис. (у 18 разів). Серед дітей до 14 років показник захворюваності також зріс у 27 разів, серед дорослих – у 16 разів.

Щодо причини зростання захворюваності на кір, проведений аналіз показав, що серед захворілих на кір у 2006 р. в Україні 14,4 % не були щеплені, 15,2 % – щеплені одноразово, 40 % – дворазово. У 30,4 % щепного анамнезу взагалі не було, що звичайно свідчить про відсутність щеплень (мал. 4).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 4. Частка щеплених та не щеплених серед захворілих на кір у 2006 р.

Найбільш ураженою групою серед захворілих на кір у 2006 р. були, як і раніше, діти віком до 2 років, де показник захворюваності досяг 259,2 на 100 тис. відповідного віку. Це корелює з кількістю серонегативних у цьому віці – 26 % в 2005 р. Серед дітей 3-6 років показник захворюваності в 2006 р. становив 103,8 на 100 тис., а серед дітей 7-14 років – 108,5 на 100 тис. Показники захворюваності вказують, що провідну роль у розвитку епідемічного процесу при кору відіграє дитяче населення.

За даними аналізу вікової захворюваності, відзначається активне залучення до епідемічного процесу дітей віком до 1 року. Захворіло 1 814 дітей, з них 73,3 % були госпіталізовані. Причиною цього явища може бути зниження рівнів специфічного імунітету у жінок дітородного віку та, як наслідок, відповідних материнських антитіл у новонароджених.

У віковій групі 1-4 роки серед захворілих на кір 51,0 % отримали 1 щеплення, 43,9 % були не щеплені, у 4,0 % захворілих щепний анамнез невідомий. Отже, такі результати свідчать про недостатню захищеність дітей цього віку від захворювання на кір. Згідно з отриманими даними, в цій віковій групі 58,5 % були госпіталізовані, що вказує на досить тяжкий перебіг недуги.

У віковій групі 15-19 років серед хворих лише 68,8 % були щеплені дворазово, 12,5 % – одноразово та 5,7 % – не щеплені, у 13,0 % відсутні дані про щеплення, хоча всі вони мали бути імунізовані дворазово. Найбільш висока захворюваність серед дорослого населення реєструється в віковій групі 20-29 років – захворіло 14 994 (35,1 % від загальної захворюваності в Україні). Серед хворих 15,7 % були щеплені одноразово,

29,0 % мали 2 щеплення, 8,1 % не були щеплені, а у 47,1 % відсутні дані про щеплення. Це викликає певне занепокоєння, бо в дорослому віці є висока загроза виникнення тяжких ускладнень, які супроводжують корову інфекцію та можуть призвести до летальних вислідів.

У 2007 р. порівняно з 2006 р. в Україні спостерігається значне зниження захворюваності на кір як серед дітей, так і серед дорослого населення – в 23 та 55 разів відповідно.

Підсумовуючи вищевказане, можна вважати, що спалах захворюваності на кір виник у зв'язку з несвоєчасним і не в повному обсязі проведенням щеплень проти кору.

Як кількість не щеплених серед захворілих, так і серологічні дослідження популяційного імунітету свідчать, що рівень захищених від кору осіб значно нижчий, ніж рівень щеплених за документацією (згідно з даними МОЗ, кількість щеплених в останні роки дорівнює 90-95 % і більше). Це вказує або на недостатню імунологічну ефективність вакцин, або на порушення при проведенні вакцинопрофілактики, або, скоріше за все, на некоректні дані звітів.

В Україні з 1985 р. проводиться визначення рівня колективного імунітету до кору. Дослідження проводяться на різних територіях у вікових групах від 3 місяців до 60 років за методом випадкової вибірки. Серологічне обстеження є об'єктивним елементом епідеміологічного нагляду, який дозволяє оцінювати епідпроцес корової інфекції, ефективність проведеної вакцинопрофілактики та визначати майбутній розвиток епідемічного процесу.

Загальноприйнято, що при кору незахищеними є тільки серонегативні особи і від прошарку таких осіб залежить розвиток епідемічного процесу. Був проведений аналіз стану популяційного імунітету до кору в Україні за 2003-2007 рр. За цей період в областях серологічно обстежено в РПГА 102 567 сироваток крові у населення різного віку.

Вивчення популяційного корового імунітету (табл. 1) показало, що прошарок серонегативних, тобто незахищених від кору осіб, у 2003 р. становив 16,3 %, у тому числі серед дітей до 14 років – 16,1 %, у підлітків (15-17 років) – 18,9 %, у дорослих (18-58 років і старше) – 14,3 %. На цьому фоні відбулося подальше зниження захворюваності на кір (0,8 на 100 тис. населення). Найбільша кількість серонегативних дітей була виявлена у віковій групі 1 рік – 20,1 %, що вказує на несвоєчасне

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 1

Частка не захищених проти кору серед обстежених в Україні (2003-2007 рр.), %

Роки	Всього серонегативних	Вік обстежених					
		1 рік	2 роки	7 років	0-14 років	15-17 років	Дорослі
2003	16,3	20,1	8,8	11,2	16,1	18,9	14,3
2004	15,2	25,5	12,9	9,7	15,4	19,0	13,3
2005	14,7	26,4	9,5	11,6	15,3	17,0	12,7
2006	15,0	18,5	12,3	13,6	14,5	17,4	14,3
2007	15,5	28,2	12,4	14,3	17,4	16,3	13,3

проведення щеплень. У віці 2 років кількість серонегативних дітей знижується в 2003 р. до 8,8 %.

Прошарок серонегативних, тобто не захищених від кору осіб у 2004 р. в Україні становив 15,2 %, серед дітей до 14 років – 15,4 %, у підлітків (15-17 років) – 19,0 %, у дорослих (18-58 років і старше) – 13,3 %. Найбільша кількість серонегативних дітей, які мали бути щепленими, виявлена у віковій групі 1 рік – 25,5 %, що вказує на не своєчасне проведення щеплень. У 2005 р. кількість серонегативних серед всього населення – 14,7 %, серед дітей до 14 років – 15,3 %, у підлітків і дорослих цей показник знижується (17,0 та 12,7 %). Як і в попередні роки, найбільша кількість незахищених дітей у віковій групі до 2 р. становила 26,4 %, що призвело до зростання захворюваності у 2006 р. в цій віковій групі, де показник захворюваності досяг 259,2 на 100 тис. відповідного віку. В 2007 р. кількість серонегативних у віці 1 рік збільшилась до 28,2 %. Прошарок серонегативних в 2006 р. в Україні серед всього населення залишається практично на тому ж рівні, що і в попередні роки (табл. 1): серед дітей до 14 років – 14,5, у підлітків і дорослих – 17,4 та 14,3 %.

Кількість дітей до 14 років з низькими титрами антитіл у 2003-2006 рр. залишається високою (60,6-56,6 %), у віковій групі дітей 0-2 роки вона також досить висока (52,0-44,3 %), а серед дорослих – 55,7-48,0 %. Така кількість осіб з низьким рівнем протикорового імунітету свідчить про недостатній рівень імунітету.

Отже, одержані дані визначають вплив як вакцинації, так і ревакцинації на стан захворюваності та колективного імунітету і свідчать про те, що порушення планового проведення вакцинопрофілактики кору обумовлює зростання прошарку неімунних до цієї інфекції і загрозу зростання рівня захворюваності в майбутньому.

Таким чином, лише серологічне обстеження населення та рівень не щеплених серед хворих на кір дозволяє об'єктивно оцінити ступінь захищеності від кору, і тільки при таких обстеженнях

можливо виявити вікові або територіальні групи ризику і провести додаткові профілактичні заходи.

Для зниження захворюваності на кір необхідно рекомендувати:

- створити ефективні методи контролю за проведенням планової вакцинації дітей згідно з календарем щеплень;
- щепити проти кору групи ризику у віці до 35 років;
- контролювати щепний анамнез при вступу до школи та середніх і вищих навчальних закладів і проводити щеплення в разі відсутності даних про їх наявність;
- вивчити причини значної кількості сприйнятливих до кору щеплених осіб (щеплення отримують 95 %);
- провести додаткову імунізацію проти кору осіб: з груп ризику; без даних про щеплення; тих, хто не отримав ревакцинацію згідно з віком.

Висновки

1. Підвищення захворюваності на кір в Україні в 2006 р. відбулося за рахунок нещеплених осіб: не отримали щеплення – 14,4 %, отримали одне щеплення – 15,2 %, у 30,4 % щепного анамнезу взагалі не було; таким чином лише 55,2 % серед захворілих були щеплені згідно з документацією.

2. Встановлено зв'язок між рівнями колективного імунітету до кору та захворюваності: найвищий показник серонегативних серед дітей віком до 2 років збігався з найвищим рівнем захворюваності в цій віковій групі, що було зумовлено не своєчасним проведенням вакцинації.

3. За даними аналізу вікової захворюваності на кір, проведеного в регіонах, було виявлено залучення до епідемічного процесу дітей віком до 1 року, що вказує на зниження рівня материнських антитіл у новонароджених.

4. Значна кількість осіб з низькими показниками протикорового імунітету свідчить про недостатній рівень проведення в Україні профілактичної роботи щодо захворюваності на кір.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

5. Не відповідають дійсності надані статистичні дані про щепленість проти кору на рівні більше 98 % у віковій групі до 2 років і ревакцинації – більше 97 %. У зв'язку з цим необхідно удосконалити на місцях контроль за своєчасним проведенням вакцинації та ревакцинації і достовірним веденням звітності.

6. Імунологічний моніторинг дозволяє своєчасно виявляти прошарок неімунних осіб, що формують «групи ризику» щодо захворювання на кір.

7. Щоб досягти елімінації кору в Україні, необхідно покращити роботу: з проведення щеплень, із своєчасної діагностики, з профілактичної роботи в осередках захворювання, з достовірності відомостей про щеплення, з покращення умов «холодового ланцюга» при зберіганні вакцини.

Література

1. Громашевский Л., Вайндрах Г. Частная эпидемиология. – М.: Медгиз, 1947. – 699 с.
2. Measles // Immunization: one of the greatest achievements of the 20th century. – Aventis Pasteur, 2000. – P. 107.
3. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса кори / Журавлева Ю.Н., Мамаева Т.А. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 8. – С. 42-45.
4. Garcia-Comas L., Ordobas Gavin M., Rodero-Garduno I. Measles outbreak in the autonomous region of Madrid's, Spain 2006 // 25th Annual meeting of European Society for paediatric Infectious Diseases: Abstracts. – Porto, Portugal, May 2-4, 2007. – P. 144.
5. Teixeira A., Fernandes A., Macedo Z. et al. Imported Measles outbreak in Portugal // Ibid. – Porto, Portugal, May 2-4, 2007. – P. 215.
6. Enders J.F. The future of virus studies in tissue culture // J. Mat. Cancer Inst. – 1957. – V. 19, N 4. – P. 735-752.
7. Schwarz A., Andersen J. Immunization with a futherer attenuated live measles vaccine // Arch. Des. Virusforsch. – 1965. – V. 16, N 1-5. – P. 273-278.
8. Тарос Л.Ю., Смородинцев А.А. Реактогенные и иммуногенные свойства живой вакцины Ленинград-16 // Проблема ликвидации кори: Тр. Ленинградского ИЭМ им. Пастера. – Л., 1968. – Т. 34. – С. 49-67.

9. CDC. Measles – United States 2004. // J. MMWR. – 2005. – V. 54. – P. 1229-1231.

10. A surveillance Community Network for vaccine Preventable Infections Diseases // Measles surveillance annual report 2006. – www.euvac.net.

11. CDC. Update: global measles control and mortality reduction – worldwide 1991-2001 // MMWR. – 2003. – V. 52. – P. 471-475.

12. Why immunization must remain a priority in the WHO European region? // Fact sheet EURO/07/05. – Informs P. – European Immunization Week, 17-23 October 2005. – WHO. – www.who.int.

13. Tikhonova N.T., Tsvikun O.V., Gerasimova A.G. Measles epidemic process in the Russian Federation during the elimination stage // 25th Annual meeting of European Society for paediatric Infectious Diseases : Abstracts. – Porto, Portugal, May 2-4, 2007. – P. 340.

14. Dimitrijevic D., Danilovic M. Measles epidemiology and vaccination in Serbia.: // Ibid. – 2007. – P. 292.

15. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции // Стратегический план Европейского региона ВОЗ (2005-2010 гг.). – ВОЗ. – Европа.

MEASLES PROBLEMS AND MEASLES ERADICATION IN UKRAINE

L.M. Chudna, H.V. Moyseyeva, L.S. Krasnyuk, I.L. Marychev, L.N. Vasheka

SUMMARY. *The results of study of measles morbidity rate in Ukraine during 1996-2007 are adduced. The last raising of morbidity rate began in December 2005 and reached its maximum level in February 2006 (more than 8 000 cases), after which was observed a gradual decline of measles cases. The conducted analysis of causes of morbidity increasing showed that among patients with measles in 2005 in Ukraine, 41,6 % were not vaccinated, in 2006 – 47,9 %. The analysis of population immunity in different age groups allowed to determine the correlation with the level of measles morbidity.*

Key words: *epidemic process, vaccination, measles, population immunity, morbidity, vaccine-prophylaxis.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Пукіш Н.С., Щербінська А.М., Поліщук В.П., 2008
УДК 587.828

Н.С. Пукіш, А.М. Щербінська, В.П. Поліщук

ВПЛИВАРВ-ПРОФІЛАКТИКИНАРІВЕНЬВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇВІЛВУКРАЇНІ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Український центр профілактики та боротьби зі СНІДом (Київ)

Вперше в Україні проведено широкомасштабну ранню діагностику ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців. Це дослідження дозволило проаналізувати ті схеми АРВ-профілактики, що використовуються в Україні з метою профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ.

Ключові слова: азидотимідин (AZT), вірус імунодефіциту людини-1, вертикальна трансмісія ВІЛ, антиретровірусна профілактика ВІЛ-1, високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), невірапін (NVP).

ЮНЕЙДС та ВООЗ характеризують ситуацію з ВІЛ-інфекцією/СНІДом у світі як пандемію, яка має катастрофічні демографічні наслідки для багатьох країн світу [1].

З 1997 р. відмічається процес фемінізації епідемії ВІЛ/СНІДу [2]. Це стало причиною поступового збільшення кількості ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку і, відповідно, вагітних жінок та дітей, народжених ними. На кінець 2006 р. на планеті було виявлено 2,3 млн дітей, інфікованих ВІЛ, серед яких майже 90 % інфікувались внутрішньоутробно [1].

За даними Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом (УкрЦентрСНІД), за період епідемії ВІЛ-інфікованими жінками в Україні народжено близько 17 000 дітей, у т.ч. на диспансерному обліку перебувало 7 450 дітей ще з невстановленим діагнозом. Кількість дітей з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції становить 1 624. Спостерігається постійна тенденція росту кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями: якщо в 1997 р. було виявлено 196 таких дітей, то в 2007 р. – вже 3 430 [3].

Сьогодні можна говорити про те, що діти – це найбільш уразлива група населення щодо ВІЛ-інфекції/СНІДу через високу смертність ВІЛ-інфікованих новонароджених дітей [4]. За даними УкрЦентрСНІДу, тільки в 2005 р. в Україні померло 120 дітей, інфікованих ВІЛ, 84 з них – до 18 місяців, у тому числі – 69 до 1 року.

Раннє та своєчасне встановлення діагнозу у дітей, об'єктивна оцінка рівня вертикальної трансмісії ВІЛ дозволять оцінити ефективність тих заходів, які проводяться в країні щодо запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини; правильно підібрана схема антиретровірусної профілактики (АРВ-профілактика) та аналіз обмежень деяких схем дають змогу знизити ризик передачі вірусу і, відповідно, рівень інфікованості ВІЛ та смертності дітей.

Метою роботи було оцінити ефективність різних схем АРВ-профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ, які використовуються в Україні, та місце методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) для діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених дітей.

Матеріали і методи

У період з 2005 по 2007 рр. методом ПЛР було проаналізовано 3 049 зразків крові дітей віком до 18 місяців, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, із різних регіонів України.

Виявлення провірусної ДНК ВІЛ у цільній крові дітей проводили з використанням тест-систем фірми «Биофарма-АмплиСенс ДНК-ВИЧ-96М», Росія, з двома парами неконкуруючих праймерів для гену *pol* ВІЛ-1 та клітинного гену глобіну як контролю. Ампліфікацію цільового фрагмента ДНК ВІЛ проводили на ампліфікаторі 2700 *Thermal Cycler*, фірми *Applied Biosystems*. Облік отриманих результатів проводили методом гібридаційно-ферментного аналізу на спектрофотометрі *SUNRISE*, фірми *TECAN*.

Результати досліджень та їх обговорення

За допомогою методу ПЛР було визначено, що серед 3049 обстежених дітей, народжених у період 2005-2007 рр., 314 дітей були інфіковані ВІЛ внутрішньоутробно чи під час пологів. Рівень вертикальної трансмісії склав $(10,3 \pm 0,5) \%$. У той же час, за даними УкрЦентрСНІДу, відсоток інфікуван-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня дітей ВІЛ в Україні, встановлений імуноферментним аналізом (ІФА), склав близько 8 %. Ця різниця може пояснюватись тим, що за допомогою ІФА діти обстежуються на виявлення антитіл до ВІЛ у віці після 18 місяців. Частина дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, не доживають до цього віку через розвиток маніфестних форм ВІЛ-інфекції та опортуністичних захворювань у новонароджених дітей та дітей молодшого віку, і вони не ввійшли в систему офіційної реєстрації.

Метод ПЛР дозволяє виявити ВІЛ-інфекцію на ранніх етапах розвитку дитини (віком до 1 місяця життя та пізніше), що дає можливість зупинити активне розмноження вірусу при своєчасному призначенні антиретровірусної терапії (АРТ) і, таким чином, відвернути високу смертність дітей та точніше визначати рівень їх інфікованості ВІЛ для оцінки ефективності тих профілактичних заходів, що застосовуються в країні.

Всі обстежені діти були розділені на три групи. У першу групу (291 дитина) ввійшли діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, які не отримували профілактичного лікування під час вагітності та пологів, їх діти не отримували АРВ-профілактики після народження. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ у цій групі склав $(28,2 \pm 2,6) \%$ (табл. 1). Отримані дані збігаються з відомими в літературі: рівень вертикальної трансмісії у випадку відсутності АРВ-профілактики складає 15-25 % у Західній Європі, 16-30 % в США, 25-40 % в Африці та 13-48 % у Південній та Південно-Східній Азії [5].

У другу групу ввійшли 460 дітей, які отримували АРВ-профілактику після народження, хоча матері їй не отримували. Показник передачі ВІЛ від матері до дитини (ПМД) у цій групі склав $(17,3 \pm 1,8) \%$. Спостерігалась деяка залежність рівня вертикальної трансмісії ВІЛ від схеми профілактики, яку отримували новонароджені діти (табл. 1). Найменший ризик трансмісії ВІЛ спостерігався у випадку прийому дитиною двох препаратів, а саме азидотимідину (AZT) і невірапіну (NVP), що діють комплексно на ВІЛ, коли ризик трансмісії високий через можливість контакту плоду з кров'ю ВІЛ-інфікованої матері [6]. Використання тільки NVP було найменш ефективним. Деякі дослідження показали, що значно рідше спостерігається розвиток резистентності ВІЛ до NVP при застосуванні його в комплексі з AZT (у 27 % випадків) порівняно з використанням тільки NVP (у 74 % випадків) [5]. У майбутньому розвиток резистентних штамів ВІЛ у дітей може призвести до зниження ефективності терапії та потребувати

виключення нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази зі схеми лікування.

Деяке зниження показника ПМД ($17,3 \%$), що відмічене у другій групі порівняно з першою ($28,2 \%$), підтверджує необхідність АРВ-профілактики під час вагітності ВІЛ-інфікованої матері.

У третю групу ввійшли 2 317 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, які отримували АРВ-профілактику за різними схемами. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ склав $(6,6 \pm 0,5) \%$ і був достовірно нижчим, ніж показники двох попередніх груп.

Однією з найбільш ефективних для відвернення вертикальної трансмісії ВІЛ виявилась схема, згідно з якою вагітна приймала високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) (комбінація невірапіну, азидотимідину та ламівудину) з 28-го тижня вагітності, а дитина отримувала AZT протягом 7 днів після народження. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ у цій групі склав $(1,2 \pm 0,8) \%$ (табл. 1). У розвинених країнах правильний підхід до вибору схеми профілактики під час вагітності ВІЛ-інфікованої жінки (прийом ВААРТ), застосування Кесаревого розтину під час пологів і штучне вигодовування дітей дозволило знизити загальний рівень вертикальної трансмісії до 2 % [7]. Проте, оскільки в Україні ВААРТ широко не застосовується для профілактики вертикальної трансмісії, необхідним є аналіз інших схем, що використовуються для запобігання передачі вірусу від матері до дитини.

Схема, при якій ВІЛ-інфікована жінка приймала AZT з 28-го тижня вагітності, а дитина протягом 7 днів після народження, дозволила знизити рівень передачі вірусу до $(6,6 \pm 0,6) \%$. Ця схема виявилась достатньо ефективною в Україні для запобігання вертикальної трансмісії ВІЛ, хоч деякі дослідження показали нижчий рівень передачі вірусу при застосуванні такої ж схеми – 5,6 % [7]. Крім цього відомо, що прийом AZT вагітною рідше призводить до формування резистентних штамів ВІЛ, що важливо при наступному плануванні схем АРВ-терапії для ВІЛ-інфікованих дітей та їх матерів [8].

Якщо ВІЛ-інфікована жінка розпочинала прийом AZT після 32-го тижня вагітності, а діти приймали AZT протягом 7 днів після народження, показник ПМД склав $(10,7 \pm 3,1) \%$ і був вищим порівняно з попередньою підгрупою (табл. 1). Отримані результати збігаються з відомими в літературі даними: передача ВІЛ від матері до дитини при прийомі короткого курсу AZT ВІЛ-інфікованими жінками (з 36-го тижня вагітності) становить 10,5 % [7].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Залежність рівня вертикальної трансмісії ВІЛ від схем АРВ-профілактики ВІЛ-інфікованої матері та дитини

Група дітей	Схема АРВ-профілактики матері та дитини	Абс. кількість дітей	Кількість ВІЛ-інфікованих дітей	% вертикальної трансмісії
1	Мати – не приймала АРВП дитина – не приймала АРВП	291	82	28,2±2,6
2	Мати – не приймала АРВП Дитина – різні схеми АРВП	460	80	17,3±1,8
2.1	Мати – не приймала АРВП дитина – AZT 7 днів після народження	172	32	18,6±3,0
2.2	Мати – не приймала АРВП дитина – NVP протягом 72 год після народження	30	8	26,6±8,1
2.3	Мати – не приймала АРВП дитина – NVP протягом 72 год після народження +AZT 7 днів	258	40	15,5±2,3
3	Мати – різні схеми АРВП дитина – різні схеми АРВП	2 317	152	6,6±0,5
3.1	Мати – ВААРТ (невірапін+ азидотимідин+ ламівудин) з 28-го тижня вагітності дитина – AZT 7 днів	169	2	1,2±0,8
3.2	Мати – AZT з 28-го тижня вагітності дитина – AZT 7 днів	1 932	128	6,6±0,6
3.3	Мати – AZT після 32-го тижня вагітності дитина – AZT 7 днів	112	12	10,7±3,1
3.4	Мати – NVP +AZT з 28-го тижня вагітності дитина – NVP +AZT 7 днів	50	1	2,0±2,0
3.5	Мати – одноразова доза NVP під час пологів дитина – одноразова доза NVP протягом 72 год життя	35	9	25,7±7,4
Всього		3 049	314	10,3

Хоча в літературі є дані про те, що ймовірність вертикальної трансмісії ВІЛ при використанні як матерями під час пологів, так і дітьми протягом перших 72 год життя однократної дози NVP становить 10,8-16,0 % [9], ефективність цієї схеми в Україні виявилась найнижчою. Показник ПМД склав (25,7±7,4) %.

Високу противірусну дію показала схема, при якій до повного курсу профілактики AZT із 28-го тижня вагітності для матері та 7 днів для новонародженої дитини додавали однократну дозу NVP – як матері під час пологів, так і дитині під час перших 72 год життя. Із 50 обстежених дітей тільки одна дитина була інфікованою ВІЛ. Показник ПМД склав (2,0±2,0) %. Хоча й інші дослідження показують також високу ефективність зазначеної схеми профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ [10], відомо, що при її застосуванні резистентність до NVP формується у дітей у 87 % випадків та у матерів у 65 чи 44 %, що може негативно відобразитися при наступному лікуванні ВІЛ-інфікованих

дітей та матерів нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ-1 [8, 11].

Таким чином, вперше в Україні була проведена широкомасштабна рання діагностика ВІЛ-інфекції серед новонароджених дітей та дітей молодшого віку, проаналізована ефективність різних схем профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ, що використовуються в Україні.

Висновки

1. Аналіз схем профілактики вертикальної трансмісії, що застосовуються в Україні, показав, що найефективнішою виявилась схема, при якій ВІЛ-інфікована вагітна приймала ВААРТ з 28-го тижня вагітності, а дитина – AZT протягом 7 днів після народження.
2. Призначення повного курсу AZT з 28-го тижня вагітності матері з додаванням однократної дози NVP також дозволило значно знизити показник ПМД, проте при використанні цієї схеми потрібно враховувати високу ймовірність формуван-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня резистентних штамів ВІЛ як у дитини, так і у матері до групи нуклеозидних інгібіторів транскриптази ВІЛ-1.

3. Достатньо ефективною виявилась схема профілактики з використанням повного курсу AZT для матері та дитини. Враховуючи низький рівень формування резистентних штамів ВІЛ, така схема досить широко застосовується в Україні для відвернення вертикальної трансмісії ВІЛ-1.

4. Можливість виявлення ВІЛ-інфікованих дітей у ранньому віці (до 18 місяців життя) методом ПЛР дає можливість запобігти швидкому розмноженню вірусу в організмі дитини, розвитку опортуністичних захворювань при своєчасному призначенні коректного АРВ лікування і, таким чином, дозволяє знизити смертність дітей від ВІЛ-інфекції і покращує здоров'я нації.

Література

1. Развитие эпидемии СПИДа. Специальный доклад, посвященный профилактике ВИЧ. – ВОЗ, ЮНЕЙДС, 2006. – 95 с.
2. Saloojee Haroon, Violari Avy. HIV infection in children // BMJ. – 2001. – V. 323. – P. 670-674.
3. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 29. – Київ, 2008.
4. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Вишневская М.В. ВИЧ-инфекция у детей // Медицинская кафедра. – 2004. – № 7. – С. 2-6.
5. Muchedzi A, Tshimanga M. Effectiveness of nevirapin in reducing mother-to-child transmission of HIV in non-clinical trial settings // XVI International AIDS Conference: Proc. (Toronto, Canada, 26-28 September 2006). – Toronto, 2006. – P. 1832-1833.
6. Kourtis A., Bulterus M., Neshaim R., Lee F. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant // JAMA. – 2001. – V. 285. – P. 709-712.

7. Lallémant M. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV type 1 // NEJM. – 2000. – V. 343. – P. 982-991.

8. Johnson J., Morris L. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 192. – P. 256-262.

9. Moodley D. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of HIV type 1 // JID. – 2003. – V. 187. – P. 725-735.

10. Профілактика ВІЛ-інфекції серед новонароджених: документування та вивчення досвіду України. – UNICEF, 2007. – 95 с.

11. Shapiro R., Thior I., Gilbert P., Lockman S. Maternal single-dose nevirapin may not be needed to reduce mother-to-child HIV transmission in the setting of maternal and infant zidovudine and infant single-dose nevirapine // XVI International AIDS Conference: Proc. (Toronto, Canada, 26-28 September 2006). – Toronto, 2006. – P. 1552-1553.

INFLUENCE OF ARV-PROPHYLAXIS UPON THE LEVEL OF HIV VERTICAL TRANSMISSION IN UKRAINE

N.S. Pukish, A.M. Shcherbinska, V.P. Polishchuk

SUMMARY. The wide-scale early diagnostics of HIV-infection in children aged up to 18 months has been carried out in Ukraine for the first time. This research allowed to analyse the schemes of ARV-prophylaxis which are used in Ukraine with the purpose of prophylaxis of HIV vertical transmission.

Key words: azidotymidine (AZT), human immune-deficit virus-1, HIV vertical transmission, antiretrovirus prophylaxis of HIV-1, high-active antiretrovirus therapy (HAART), nevirapin (NVP).

© Задорожний А.М., 2008
УДК 616.993.192.1-06:616.831.4]-079

А.М. Задорожний

СПЕЦИФІЧНА ДІАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ХВОРИХ З ПРОЯВАМИ ДІЄНЦЕФАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Встановлено наявність змін на ЕЕГ, що свідчать про переважно стовбурову локалізацію

дифузних змін біоелектричної активності головного мозку у хворих на хронічний набутий токсо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

плазмоз з переважанням проявів дієнцефального синдрому.

Визначення рівня сенсibilізації до антигенів токсоплазм є додатковим показником, що має важливе діагностичне значення, особливо у хворих із помірним або низьким вмістом *anti-toxo IgG*.

Ключові слова: токсоплазмоз, дієнцефальний синдром, сенсibilізація, *anti-toxo IgG*.

Загальноновизнано, що для хронічного набутого токсоплазмозу особливо характерні різноманітні ураження нервової системи, зумовлені тривалою персистенцією цист токсоплазм у тканині мозку [1, 2]. Однак діагностика токсоплазмозу у хворих з нервово-психічними розладами є складною проблемою. У пергу чергу, це зумовлено інтенсивним поширенням захворювання (у різних регіонах світу інфіковано від 20 до 90 % населення). У наших дослідженнях антитіла до токсоплазмозного антигену виявлені у 76 % «здорових» донорів крові [3]. До того ж немає типової локалізації токсоплазмозної інфекції: уражатися можуть всі відділи нервової системи: головний та спинний мозок, периферична та вегетативна нервова системи. Страждає кора, підкоркові вузли, гіпофіз, довгастий мозок та ін. Все це призводить до гіпердіагностики у хворих з антитілами до токсоплазм або, навпаки, пацієнти з ураженням ЦНС токсоплазмозної природи не отримують відповідного лікування.

Метою дослідження було вдосконалення діагностики токсоплазмозу у хворих з проявами дієнцефального синдрому, головна увага приділялась оптимізації імунологічних діагностичних критеріїв.

Матеріали і методи

Було обстежено 39 хворих з проявами дієнцефального синдрому віком від 20 до 48 років; серед них жінок – 26, чоловіків – 13. Наші дані збігаються з даними літератури щодо омолодження категорії уражених осіб та частішого виявлення цієї нозології в жінок [4, 5].

Дієнцефальний синдром діагностували на підставі даних вивчення стану центральної нервової системи. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження, проводили електроенцефалографію за допомогою програмно-апаратного комплексу DX-NT32 з програмним забезпеченням «*DX-Complexes*» (Ltd., Харків, Україна) і використанням методу комп'ютерної обробки ЕЕГ. Застосування комп'ютерного аналізу ЕЕГ зменшує суб'єктивізм в інтерпретації біоелектричної активності, а використання в системі методу томографічної ЕЕГ

дозволяє оцінити просторову локалізацію вогнища патологічної активності.

Для діагностики токсоплазмозу у хворих з проявами дієнцефального синдрому визначали антитіла класів IgG та IgM до токсоплазм методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи «Вектор-Бест», частину пацієнтів (28) обстежували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

У 17 хворих із *anti-toxo IgG* визначали сенсibilізацію до антигенів токсоплазм за синтезом фактору некрозу пухлин α (ФНП- α) у культурі лейкоцитів, стимульованій рекомбінантним антигеном на твердій фазі. Метод побудований на здатності культивованих лейкоцитів під впливом антигену, до якого вони сенсibilізовані, синтезувати цитокіни, зокрема ФНП- α . Культивування лейкоцитів, виділених з венозної крові, здійснювали при 37 °С в атмосфері CO₂, на середовищі № 199 [6].

ФНП- α визначали на третій день культивування методом ІФА з використанням тест-системи для наукових досліджень виробництва ТзОВ «Протеиновый контур», що дозволяють кількісно визначати ФНП- α у крові та культуральній рідині.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх обстежених на ЕЕГ виявляли дифузні зміни біоелектричної активності різного ступеня з перевагою середньоамплітудної повільно хвильової активності у лобно- та/або тім'яно-скроневих відведеннях. У 9 (29,1 %) хворих після гіпервентиляції виявлена зацікавленість медіобазальних структур головного мозку у вигляді спалахів гострих хвиль, що відповідає згадуванню у літературі ураженням дієнцефальної ділянки [7]. У 2 (5,1 %) хворих була зареєстрована пароксизмальна активність у вигляді комплексів гостра-повільна хвиля у лобно-скроневих відведеннях.

Виявлені зміни на ЕЕГ свідчать про переважно стовбурову локалізацію дифузних змін біоелектричної активності головного мозку та окреслюють нерівномірність і незбалансованість активуючих впливів у різних підсистемах дієнцефальних структур у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз з переважанням проявів дієнцефального синдрому.

У значної частини хворих з дієнцефальним синдромом виявлені антитіла до антигенів токсоплазм класу IgG (25; 64 %), при тому вміст антитіл у концентрації >100 МО/мл мали 17 (44 %) із 39 обстежених. Само по собі це ще не є підставою для діагностики токсоплазмозу, бо подібні показники встановлені і при обстеженні «здорових» донорів крові (табл. 1). Однак, серед донорів було

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

значно менше осіб із вмістом anti-toxo понад 100 МО/мл (14 – 28 %; P>0,1) і зовсім не було осіб із вмістом anti-toxo IgG понад 200 МО/мл, в той час як серед хворих з проявами дієнцефального синдрому їх було 5 (13 %; P>0,01).

У 13 (33 %) пацієнтів з вегето-судинною дис-тонією з числа тих, що мали anti-toxo, їх концент-рація була меншою за 50 МО/мл, що розцінюєть-ся як показник, який не має клінічного значення, а у решти – визначались у межах від 50 до 200 МО/мл і більше (табл. 1).

Таблиця 1
Вміст anti-toxo IgG у хворих з дієнцефальним синдромом

Вміст anti-toxo IgG, МО/мл	Хворі з дієнцефальним синдромом (n=39)	Донори (n=50)
0-50	13 (33 %)	30 (60 %)
51-100	9 (23 %)	6 (12 %)
101-150	5 (13 %)	14 (28 %)
151-200	7 (18 %)	0
>200	5 (13 %)	0

Щодо визначення сенсифілізації до антигену токсоплазм, то реакція була позитивною у 100 % хворих із дієнцефальним синдромом і в донорів крові, що мали у крові anti-toxo IgG.

Проте показники сенсифілізації до антигенів токсоплазм суттєво відрізнялися. Так, у 17 хворих із дієнцефальним синдромом, що мали у сироватці крові anti-toxo IgG, синтез ФНП-α у культурі лейкоцитів, стимульованій антигеном токсоплазм, коливався у межах від 50 до 1100 пг/мл, в той час як у групі зіставлення (донори крові), неза-лежно від титру anti-toxo IgG, синтез ФНП-α не перевищував 70 пг/мл. Особливо важливим є те, що інтенсивна сенсифілізація встановлена і у хво-рих з дієнцефальним синдромом із низьким вмістом anti-toxo IgG. Так, у 2 із 5 таких пацієнтів

вміст ФНП-α у супернатанті стимульованих анти-геном лейкоцитів відповідно становив 275 та 420 пг/мл. Це дає підстави вважати, що рівень сен-сифілізації до антигенів токсоплазм є додатковим показником, що має важливе діагностичне зна-чення, особливо у хворих із помірним або низь-ким вмістом anti-toxo IgG.

У хворих із проявами дієнцефального синд-рому і наявністю anti-toxo IgG ми в жодному разі не отримали позитивного результату ПЛР (це збігається з даними літератури, згідно з якими ПЛР має важливе значення лише для діагности-ки гострого токсоплазмозу). Це дає підстави вва-жати, що у патогенезі вторинного (набутого) хро-нічного токсоплазмозу важливу роль відіграє рівень сенсифілізації до антигенів збудника (у тому числі ймовірно і продуктів обміну, що проду-куються збудником). Негативні результати ПЛР у хворих, на нашу думку, можна пояснити лише рівнем сенсифілізації, відображенням якої є син-тез цитокінів у стимульованій антигеном культурі лейкоцитів.

Результати специфічної терапії хронічного на-бутого токсоплазмозу також вказують на зв'язок між рівнем сенсифілізації і особливостями клінічного перебігу дієнцефального синдрому, спричиненого токсоплазмозом. Так, лікування специфічним імуноглобуліном у складі комплек-сної терапії токсоплазмозу привело до розвитку стійкої ремісії у 7 із 12 пролікованих таким чином хворих (58,9 %). У всіх осіб з позитивними ре-зультатами лікування спостерігалось зменшення рівня сенсифілізації до антигенів токсоплазм (за інтенсивністю синтезу ФНП-α у культурі лейко-цитів; табл. 2), у той час як у пацієнтів, в яких не вдалося досягнути лікувального ефекту, сенси-білізація зберігалася без суттєвих змін протягом тривалого часу (табл. 2.)

Таблиця 2
Показники сенсифілізації (рівень ФНП-α, пг/мл) в різні терміни після специфічної терапії хронічного токсоплазмозу

Хворі з позитивним ефектом від лікування, пг/мл (n=7)			Хворі з відсутністю ефекту від лікування, пг/мл (n=5)		
Термін обстеження					
До лікування	Через 3 міс. після лікування	Через 6-9 міс. після лікування	До лікування	Через 3 міс. після лікування	Через 6-9 міс. після лікування
180	125	50	220	260	250
300	127	10	190	175	180
120	31	22	310	250	360
440	110	60	260	300	250
641	145	30	1100	990	1130
275	96	72			
420	75	33			

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Отримані дані вказують на те, що визначення anti-toxo IgG не завжди є ефективним методом діагностики токсоплазмозу у хворих із дієнцефальним синдромом, що може призводити до гіпердіагностики хвороби, особливо при незначному або помірному вмісті антитіл у сироватці крові.
2. Визначення специфічної реактивності імуніцитів з використанням культури лейкоцитів, стимульованих токсоплазмозним антигеном, є високоефективним методом специфічної діагностики токсоплазмозу, який до того ж дозволяє оцінювати ефективність специфічної терапії.
3. Запропонований метод має ряд переваг перед діагностичним використанням внутрішньошкірного алергену, бо позбавлений можливого негативного впливу (загроза загострень, особливо у хворих із токсоплазмозним ураженням очей) та дозволяє стандартизувати облік результатів за інтенсивністю синтезу цитокіну у культурі лейкоцитів (кількісна оцінка рівня сенсibilізації).

Література

1. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. – Л., 1985. – 168 с.
2. Токсоплазмоз / Под ред. Ю.В. Лобзина, А.Ф. Никитенко. – СПб., 1998. – 135 с.
3. Герасун Б.А., Задорожний А.М. Особливості вегето-судинної дистонії у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз // Практична медицина. – 2007. – № 3. – С. 62-64.

4. Бодня Е.И., Марченко В.Г., Нестеренко И.Б. Токсоплазмоз в клинике нервных болезней // Эпидемиология, экология и гигиена: Матер. 5-й итоговой рег. научн.-практ. конф. – Харьков, 2002. – С. 65-68.

5. Липковська І.В. Клініко-патогенетичні аспекти токсоплазмозу // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 61-65.

6. Пат. 26600 Україна, МПК G01N33/50. Спосіб визначення сенсibilізації при інфекційних хворобах / О.Б. Герасун, А.М. Задорожний, О.М. Зінчук. – № 200706475; Заявлено 11.06.2007; Опубл. 25.09.2007, Бюл. № 15.

7. Гершман Р.Н. Клиника и диагностика нейротоксоплазмоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1971. – 54 с.

SPECIFIC DIAGNOSTICS OF TRUNK PLASMOSIS IN PATIENTS WITH SINGLES OF DIENCEPHALIC SYNDROME

A.M. Zadorozhny

SUMMARY. Presense of EEG changes which testify to mainly brain trunk localizations of diffusive changes of bioelectric activity of brain in the patient with chronic acquired toxoplasmosis with prevalence of manifestations of diencephalic syndrome was established.

Determination of level of sensitizing to antigens of toxoplasmas is an additional index which has an important diagnostic significance, especially in patients with moderate or low level of anti-toxo IgG.

Key words: toxoplasmosis, diencephalic syndrome, sensitizing, anti-toxo IgG.

© Колектив авторів, 2008
УДК 612.017+616.97/578.825+616.8-009]:632.953

**А.О. Руденко, В.Ф. Марієвський, О.Г. Андрєєва, Л.В. Муравська,
О.Л. Панасюк, В.О. Рибчук, Б.А. Пархомець, Ж.П. Сидорова**

ВПЛИВЛЕКТИВІРУНАІМУНОЛОГІЧНІПОКАЗНИКИ ХВОРИХЗГЕРПЕСВІРУСНИМУРАЖЕННЯМНЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» (Київ)

Обстежено 50 хворих на герпесвірусні ураження нервової системи. Встановлені складні вірусіндуковані імунологічні зрушення, які проявляються в

кількісній та функціональній недостатності клітинної ланки імунітету й розвитку нейроавтоімунних реакцій. Проведено порівняльний аналіз динаміки імуно-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гічних показників між групами хворих з призначенням лективіру як монотерапії, разом зі специфічними противірусними препаратами та без нього. Встановлено, що новий вітчизняний препарат лективір має помірні імуномодуючі властивості, що залежить від схеми лікування. Значніші позитивні зміни в імунному статусі спостерігались у пацієнтів, які отримували лективір у вигляді монотерапії.

Ключові слова: лективір, герпесвірусні ураження нервової системи, імунологічні показники.

У сучасній інфектології герпесвірусні інфекції (ГВІ) посідають одне з провідних місць як за різноманітністю клінічних форм, так і за складністю діагностики і лікування. З понад 100 відомих нині типів герпесвірусів (ГВ) для людини патогенними є 8 типів: віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (HSV1, HSV2), варіцелла-зостер (VZV), Епштейна-Барр (EBV), цитомегаловірус (CMV), герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів (HHV6, HHV7, HHV8) [1].

За даними ВООЗ, від 65 до 90 % населення Землі інфіковано одним або кількома типами ГВ, а від герпесвірусних хвороб з рецидивами потерпають в різних країнах від 2 до 12 % людей [2, 3-5]. За даними зарубіжних дослідників [3, 5], кількість потенційних пацієнтів, що потребують профілактики і лікування ГВІ, в розвинених країнах світу становить 5-8 %, а в слаборозвинених – до 15 % від загальної кількості населення. Інфікованість і захворюваність на ГВІ щороку зростають. Подібна несприятлива тенденція помічена і в Україні.

Лікування герпетичної інфекції лишається досі складною проблемою. Тривалий хронічний процес призводить до негативної імунної перебудови організму. Спостерігається розвиток вторинної імунної недостатності, пригнічення реакцій клітинного імунітету, зниження неспецифічного захисту організму, що виражається у зниженій здатності лейкоцитів синтезувати α - та γ -інтерферони (ІФН), гіпоімуноглобулінемії, сенсibiliзації до вірусних антигенів [6-11].

У 2006 р. в Україні був зареєстрований вітчизняний препарат лективір (виробник ТОВ «Фарма Старт») для лікування інфекцій, спричинених вірусами герпесу. Лективір є глікопротеїном. Механізм дії препарату реалізується за рахунок інгібіції рецепторів адсорбції та злиття вірусу герпесу шляхом взаємодії сіалоспецифічних глікокон'югатів із специфічними NaNa α 2,3-Gal зв'язками лективіру та поверхневими пептидами віру-

су герпесу, а також індукції ІФН *in vivo* при герпесвірусній інфекції [12-14]. Противірусна активність і клінічна ефективність цього препарату були підтверджені нашими попередніми дослідженнями, але деякі особливості впливу лективіру на імунну систему, можливість комбінованої терапії вивчені не достатньо. Метою дослідження було вивчення впливу лективіру на показники імунного статусу у хворих на герпесвірусні ураження нервової системи.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 50 пацієнтів з герпесвірусним ураженням нервової системи. Етіологія захворювання встановлювалася шляхом виявлення методами ПЛР, ІФА маркерів реплікативної активності герпесвірусів у крові та лікворі. Визначальним вважалося виявлення фрагментів ДНК вірусів у лікворі і крові та/чи специфічних антитіл класу IgM до герпесвірусів у діагностичних титрах, за умови наступної сероконверсії. Враховувалося також виявлення в лікворі підвищених (більш 1:10) титрів антитіл класу IgG до ГВ, за умови наявності відповідних клініко-неврологічних проявів.

Серед досліджуваних 40 хворих одержували в комплексі лікувальних заходів лективір, за характером терапії вони були розподілені на дві групи.

Перша дослідна група включала 20 хворих (16 жінок, 4 чоловіки) з ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології на фоні персистуючої герпесвірусної інфекції. Вони одержували лективір без застосування противірусних препаратів. Етіологічними чинниками у цій групі були: HSV 1/2 – 2, CMV – 2, EBV – 4, HSV+HHV6 – 2, EBV+CMV – 4, EBV+HSV1/2 – 4, CMV+HSV1/2+EBV – 1, CMV+HSV1/2+HHV6 – 1. У 10 хворих віруси перебували в стадії активації та у 10 – персистенції.

Другу дослідну групу склали 20 хворих (6 жінок, 14 чоловіків) з герпесвірусними ураженнями нервової системи в стадії активації, яким паралельно з лективіром призначали противірусну терапію. В етіології захворювання доведена роль: HSV 1/2 – 7, HHV6 – 2, CMV – 4, VZV – 1, EBV – 2, HSV1/2+HHV6 – 2, EBV+HHV6 – 2.

Групу зіставлення склали 10 хворих (6 жінок, 4 чоловіки) на герпесвірусні ураження нервової системи в стадії активації, які не приймали лективіру та отримували базисну терапію з включенням противірусних препаратів (ацикловір, ганцикловір). В етіології недуги у пацієнтів цієї групи брали участь: CMV – 1, HSV – 5, EBV – 2, EBV+HSV – 1, HSV+CMV – 1.

Розподіл хворих у групах за діагнозами представлено у таблиці 1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Клінічні діагнози, що були встановлені в обстежуваних пацієнтів

Діагноз	Група					
	I дослідна, n=20		II дослідна, n=20		зіставлення, n=10	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Арахноенцефаліт	9	45,0±11,4	6	30,0±10,5	3	30,0±15,3
Енцефалополірадикулоневрит	0	0	0	0	2	20,0±13,3
Розсіяний енцефаломієліт	6	30,0±10,5	6	30,0±10,5	2	20,0±13,3
Енцефаліт	1	5,0±5,0	0	0	1	10,0±10,0
Арахноїдит	4	20,0±9,2	6	30,0±10,5	2	20,0±13,3
Полінейропатія	0	0	1	5,0±5,0	0	0
Тригемініт	0	0	1	5,0±5,0	0	0

Під час дослідження в усіх групах зі схем терапії були виключені препарати, які могли вдіяти на показники імунного статусу.

Імунологічні дослідження виконувалися у відділі нейроімунології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України (зав. лабораторією д.м.н. проф. Лисяний М.І.). Об’єм імунологічного дослідження включав визначення кількісних показників Т- (CD3), В-лімфоцитів (CD20), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4), Т-супресорів (CD8), натуральних кілерів (CD16) методом імунофлюоресцентної мікроскопії з використанням набору моноклональних антитіл виробництва «Клоноспектр» (Росія). Функціональну активність імунних клітин визначали за показниками проліферативної активності лімфоцитів у реакції бластної трансформації (РБТЛ) різними мітогенами, цитотоксичної активності мононуклеарів (спонтанної і антитілозалежної), фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тест). Рівень ЦІК визначали методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5 % розчином поліетиленгліколю, рівень автоімунних реакцій до нейроспецифічних антигенів (ЗБМ, NSE) – методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп’ютерної програми «Statistica». Залежно від завдання дослідження і типу даних були застосовані наступні статистичні методи: описової статистики – шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильних інтервалів (LQ, UQ) і пропорцій; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою – за критерієм Манна-Уїтні, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовіца, χ^2 , точним критерієм Фішера; порівняння трьох незалежних груп за однією кількісною ознакою – методом ANOVA за Краскелом-Уолісом, медіанним критерієм, критерієм χ^2 .

Результати досліджень та їх обговорення

У процесі дослідження було встановлено, що у пацієнтів з герпесвірусними ураженнями нервової системи спостерігаються складні вірусіндуковані імунологічні зрушення, які максимально про-

являються в кількісній та функціональній недостатності клітинної ланки імунітету та в розвитку нейроавтоімунних реакцій.

Для всіх пацієнтів з герпесвірусним ураженням нервової системи до початку терапії було характерним підвищення більш ніж у 2 рази наступних імунологічних показників: спонтанної проліферації лімфоцитів у РБТЛ, рівня циркулюючих імунних комплексів, сенсibiliзації нейтрофілів до альбуміну та нейроспецифічних білків (ЗБМ, HSE), незначне (на 10 %) збільшення кількості В-лімфоцитів (CD20), при паралельному зниженні вмісту натуральних кілерів (CD16) на 20 % (від нижньої границі норми). Одночасно відзначалось зниження спонтанної цитотоксичності мононуклеарів на 20 % від нижньої границі норми, антитілозалежної цитотоксичності мононуклеарів – на 35 %, індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів – на 9 %. Значних відхилень від норми кількості лімфоцитів з маркерами CD4, CD8, імуnoreгуляторного індексу не виявлено. Статистично значущих відмінностей в імунологічних показниках пацієнтів у двох групах до початку терапії не було виявлено ($P_1>0,05$).

Під час повторного дослідження після проведеного лікування у пацієнтів I та II груп в імунному статусі спостерігалась позитивна динаміка, вона була схожою у вигляді: тенденції ($P>0,05$) до збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3), Т-лімфоцитів хелперів (CD4) (табл. 2).

Але, незважаючи на вказану загальну позитивну динаміку, після закінчення курсу лікування були виявлені статистично значимі відмінності між імунологічними показниками пацієнтів I та II груп.

У I групі, пацієнти якої приймали лективір у вигляді монотерапії, відмічена значніша позитивна динаміка як у клітинних, так і в гуморальних імунологічних показниках. Так, у цій групі пацієнтів при повторному імунологічному дослідженні спо-

Таблиця 2

Динаміка імунологічних показників на фоні терапії лективіром																								
Імунологічний показник, од. виміру		N	І група, n=20										P _I	ІІ група, n=20										P _{II}
			до лікування					після лікування						до лікування					після лікування					
			Me	Нк	Вк	Me	Нк	Вк	Me	Нк	Вк	Me	Нк	Вк	Me	Нк	Вк	Me	Нк	Вк	Me	Нк	Вк	
Лімфоцити, %		30-36	32,4	29,0	34,0	31,7	28,0	36,0	0,2	0,9	0,2	0,9	31,7	28,0	36,0	33,0	27,0	37,0	1,0	1,0	37,0	1,0		
CD3, %		56-65	60,9	52,3	68,5	64,5	58,6	70,0	0,1	0,8	0,1	0,8	60,0	52,3	65,6	64,4	53,5	71,2	0,8	0,8	71,2	0,8		
CD4, %		25-35	35,0	31,9	38,3	36,6	27,4	46,7	0,8	0,6	0,8	0,6	36,3	32,4	42,3	36,6	29,9	45,0	0,3	0,3	45,0	0,3		
CD8, %		22-26	24,7	22,3	27,0	26,6	21,7	31,1	0,8	0,6	0,8	0,6	24,7	20,7	28,1	26,1	21,4	30,8	0,2	0,2	30,8	0,2		
IP1		1,2-1,4	1,5	1,3	1,6	1,6	1,1	1,7	0,5	0,7	0,5	0,7	1,5	1,3	1,8	1,4	1,1	1,7	0,4	0,4	1,7	0,4		
CD20, %		8-10	11,5	8,3	13,7	9,8	8,3	10,4	0,8	0,5	0,8	0,5	10,9	8,6	13,3	10,9	9,4	11,4	0,8	0,8	11,4	0,8		
CD16, %		17-20	13,7	10,0	16,2	13,0	9,7	16,3	0,5	0,9	0,5	0,9	14,5	10,1	18,5	12,9	9,2	15,4	0,8	0,8	15,4	0,8		
Спонтанна проліферація лімфоцитів у РБТЛ, %		0-2	5,4	2,0	6,0	6,0	3,0	10,0	0,3	0,1	0,3	0,1	3,0	1,0	5,0	6,3	2,0	9,0	0,0	0,0	9,0	0,0		
Т-мітогенна проліферація лімфоцитів, %		55-65	61,4	49,0	74,5	48,0	39,0	53,0	0,8	0,2	0,8	0,2	54,6	50,0	62,0	52,4	42,0	65,0	1,0	1,0	65,0	1,0		
Простагландинзалежна проліферація лімфоцитів, %		65-75	66,1	53,0	79,0	68,0	54,0	72,0	0,8	0,3	0,8	0,3	61,7	52,0	67,0	61,7	57,0	69,0	0,9	0,9	69,0	0,9		
В-мітогенна проліферація лімфоцитів, %		30-45	54,9	48,0	64,0	52,9	46,5	66,0	0,7	0,9	0,7	0,9	55,4	44,0	31,0	59,3	51,0	69,0	1,0	1,0	69,0	1,0		
Спонтанна цитотоксичність мононуклеарів, %		26-34	25,6	19,0	34,5	29,6	24,5	37,5	0,2	0,2	0,2	0,2	22,7	13,0	31,0	22,4	9,0	25,0	0,2	0,2	25,0	0,2		
Антитілозалежна цитотоксичність мононуклеарів, %		42-50	31,3	19,0	38,0	30,7	20,0	41,0	0,3	0,9	0,3	0,9	31,4	14,0	42,0	32,5	21,0	44,0	0,4	0,4	44,0	0,4		
Спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів, ум.од.		255,0	274,0	256,0	297,0	254,0	224,0	282,0	0,8	0,9	0,8	0,9	271,0	251,0	298,0	286,0	268,0	301,0	0,4	0,4	301,0	0,4		
Індукована фагоцитарна активність нейтрофілів, %		60-70	55,0	48,7	59,6	55,0	50,5	60,9	0,8	0,5	0,8	0,5	53,7	46,5	59,7	53,8	49,0	60,4	0,8	0,8	60,4	0,8		
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %		50-70	50,2	46,0	67,0	55,7	30,0	64,0	0,3	0,9	0,3	0,9	47,9	48,0	65,0	46,9	36,7	71,0	0,8	0,8	71,0	0,8		
Фагоцитарне число, м/кл		2,0-4,0	1,9	1,0	3,2	2,3	1,0	2,7	0,1	0,9	0,1	0,9	2,9	2,0	2,7	2,8	1,0	3,4	1,0	1,0	3,4	1,0		
Адгезивна активність нейтрофілів, %		35-55	40,9	29,0	53,0	50,3	42,0	59,0	0,3	0,5	0,3	0,5	47,5	39,0	58,0	43,9	37,0	55,0	0,6	0,6	55,0	0,6		
ЦІК, ум.од.		70-80	118,0	100,0	125,0	120	95,0	150,0	1,0	0,2	1,0	0,2	124,0	110	145,0	126,0	125	155,0	0,9	0,9	155,0	0,9		
IgA, г/л		1,3-2,5	1,5	1,1	2,7	1,9	1,4	2,4	1,0	0,7	1,0	0,7	1,6	1,3	2,2	1,7	1,2	2,0	0,6	0,6	2,0	0,6		
IgM, г/л		0,7-1,7	1,0	0,5	1,4	1,4	1,2	1,6	0,02	0,2	1,2	0,2	1,2	1,0	1,5	1,4	1,4	1,6	0,0	0,0	1,6	0,0		
IgG, г/л		7,5-15,5	8,3	7,5	11,8	10,9	10,6	12,5	0,8	0,1	0,8	0,1	10,3	8,4	13,8	11,0	9,5	13,0	0,4	0,4	13,0	0,4		
Автоантиген (ЗБМ)-індукована проліферація в РБТЛ, %		0-3	4,6	2,0	8,0	5,7	2,0	12,0	0,4	0,5	0,4	0,5	5,7	3,0	9,0	6,4	3,0	12,0	0,4	0,4	12,0	0,4		
Сенсибілізація нейтрофілів альбуміном, %		5-10	22,6	14,0	27,0	15,7	8,0	23,5	0,01	0,4	0,01	0,4	19,7	7,0	29,0	20,1	9,0	27,0	0,4	0,4	27,0	0,4		
Сенсибілізація до ЗБМ, %		5-7	19,5	11,0	24,0	13,5	4,0	19,5	0,1	0,1	0,1	0,1	13,7	4,0	20,0	17,8	10,0	25,0	0,8	0,8	25,0	0,8		
Сенсибілізація до NSE, %		3-6	19,9	7,0	29,0	13,7	5,0	20,5	0,8	0,6	0,8	0,6	16,7	6,0	25,0	20,6	12,5	40,0	0,4	0,4	40,0	0,4		
ІФА рівень автоантитіл (ЗБМ), ум.од.		25-27	22,1	18,6	25,4	24,1	17,3	32,0	0,8	0,1	0,8	0,1	21,4	16,9	25,5	22,7	16,3	29,4	0,4	0,4	29,4	0,4		

Примітки: N – показник норми, Me – медіана, Нк – нижній квартиль, Вк – верхній квартиль, P_I, P_{II} – статистична значущість (зміни показників у I та II групах у процесі лікування розраховували за методом Вілкосона); P_I – статистична значущість показників між групами до лікування, P₂ – після лікування (розраховували за методом Манна-Уїтні з поправкою Бонферрон).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стерігались: статистично значиме ($P < 0,05$) зниження сенсibilізації нейтрофілів до альбуміну (на 43 % від початкового рівня), нормалізація спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів ($P < 0,01$), тенденція до підвищення спонтанної цитотоксичності моноклеарів ($P > 0,05$), фагоцитарної активності нейтрофілів (на 11 %), збільшення фагоцитарного числа, підвищення адгезивної активності нейтрофілів (на 18 %), незначного наростання рівня Ig і зниження активності нейроавтоімунних реакцій. Одержані результати свідчать про наявність у I групі чіткої тенденції до нормалізації клітинної та гуморальної ланок імунітету на тлі монотерапії лективіром.

На фоні терапії лективіром у поєднанні з нуклеозидними протівірусними препаратами у пацієнтів II групи було відмічено значне ($P < 0,05$) підвищення, більш ніж в 2 рази, спонтанної проліферації лімфоцитів в РБТЛ, незначне ($P > 0,05$) наростання титрів IgM (на 14 %) та IgG (на 9 %). Виявлені також тенденції ($P > 0,05$): до зниження на 15 % кількості натуральних кілерів (CD16), пригнічення функціональної активності моноклеарів і нейтрофілів (спонтанної цитотоксичності моноклеарів, адгезивної активності нейтрофілів), що можна розцінити, можливо, як імунодепресивну дію протівірусних препаратів на клітинні елементи. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів, нейроавтоімунних реакцій при цьому суттєво не змінились ($P > 0,05$).

Порівняльний аналіз імунного статусу пацієнтів двох груп дозволив виявити статистично значиме зниження спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів і стабілізації нейтрофілів до NSE тільки в I групі ($P < 0,05$).

Для повнішої оцінки впливу різних схем терапії на імунний статус пацієнтів провели порівняльний аналіз динаміки імунологічних показників між досліджуваними групами (I, II) та групою зіставлення.

Незважаючи на загальні позитивні тенденції на фоні терапії, в імунологічних показниках пацієнтів трьох груп спостерігаються статистично значні відмінності (PI, PII, P зіставлення $< 0,05$). Так, у групі зіставлення на фоні терапії спостерігається тенденція (PI, II, зіставлення $> 0,05$) до зниження кількісних і функціональних показників клітинної ланки імунітету (зниження кількості натуральних кілерів (CD16) на 16 %, пригнічення спонтанної, адгезивної цитотоксичності моноклеарів, при одночасному незначному (PI, II, зіставлення $> 0,05$) підвищенні фагоцитарної активності нейтрофілів на 13 % щодо початкового рівня. У

групі зіставлення, на відміну від I групи, після закінчення курсу терапії, відмічено статистично значиме (PI, P зіставлення $< 0,05$) зниження фагоцитарного числа, адгезивної активності нейтрофілів (на 16 % від початкового рівня), тенденції (PI, P зіставлення $> 0,05$) підвищення загального числа Т-лімфоцитів (CD3), зниження рівня В-лімфоцитів (CD20) і натуральних кілерів (CD16) (на 40 %), підвищення активності нейроавтоімунних реакцій та недостатності імуноглобулінів, що свідчить про недостатню вибіркoву корекцію імунологічних порушень у цій групі та можливу токсичну дію протівірусних препаратів. Така схема терапії у групі зіставлення, на відміну від I, II груп, безумовно потребує додаткової корекції із залученням імуотропних, органопротекторних препаратів.

Висновки

1. Представлені дані свідчать про те, що у хворих з герпесвірусною інфекцією на тлі застосування лективіру відбуваються помірні позитивні зміни в імунному статусі, які залежать від схеми терапії. Значніші позитивні зміни спостерігались у пацієнтів, які одержували лективір у вигляді монотерапії (зниження сенсibilізації нейтрофілів на 43 %, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів на 11 %, адгезивної активності нейтрофілів – на 18 %). Цей факт можна віднести до нових фармакологічних якостей зазначеного препарату.

2. У разі поєднання лективіру з нуклеозидними протівірусними препаратами, спостерігається депресивна дія на функціональні показники клітинної ланки імунітету, що, можливо, пов'язано з токсичним впливом ациклічних нуклеозидів, зокрема ганцикловіру. Проте цей факт, безумовно, потребує не тільки подальшого вивчення зазначеного феномену, але й диференційованого підходу у виборі схеми терапії препаратом, особливо у пацієнтів з вірусіндукованим імунодефіцитним станом.

Література

1. Исаков В.А., Борисова В.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. – СПб: Лань, 1999. – 192 с.
2. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – Москва., Триада-Х, 2004. – 80 с.
3. Inhibition of human herpes simplex virus type 2 by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase / Adams O., Besken K., Oberdorfer C. et al. // Microbes Infect. – 2004. – V. 6, N 9. – P. 806-812.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen and E-selectin ligand by circulating human memory CD4+ T lymphocytes specific for herpes simplex virus type / Gonzalez J.C., Kwok W.W., Wald A. et al. // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 191, N 2. – P. 243-254.

5. Proteins of purified Epstein-Barr virus / Johannsen E., Luftig M., Chase M.R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V. 101, N 46. – P. 16286-16291.

6. Инактивированная специфическая вакцина как средство иммунопрофилактики при хронических вирусных инфекциях / Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др. // Биопрепараты. – 2002. – № 2 (6). – С. 18-21.

7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 264 с.

8. Состояние вегетативной нервной и иммунной систем у инфицированных вирусом простого герпеса / Малышева О.А., Ширинский В.С., Кожевников В.С. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 3. – С. 37-40.

9. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – М.: Мед. литература, 2003. – 264 с.

10. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Майлян Э.А. Применение индукторов интерферона с целью снижения вирусоразделения при цитомегаловирусной инфекции // Имунологія та алергологія. – 2004. – № 2. – С. 7-8.

11. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция (диагностика, клиника, лечение). – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 120 с.

12. Новий вітчизняний протівірусний препарат «Лективір» в лікуванні герпесу простого / Андреева О.Г., Руденко А.О., Рибалко С.Л., Дядюн С.Т. // Вчення Л.В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу (до 120-ліття від дня народження): Матер. наук.-практ. конф. (9-10 жовтня 2007 р.). – Київ, 2007. – С. 55-61.

13. Лективір у лікуванні хворих з герпесвірусними ураженнями центральної та периферичної нервової системи / Руденко А.О., Андреева О.Г., Муравська Л.В., Пархомець Б.А. // Досягнення і проблеми клінічної інфектології: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21-22 травня 2008 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 141-143.

14. Применение препарата лективир в лечении больных с поражением нервной системы на фоне герпесвирусной инфекции / Руденко А.А., Андреева Е.Г., Муравская Л.В. и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии: Матер. международ. Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням (5-6 июня 2008 г.). – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 240-241.

LECTIVIR VINFLUENCE UPON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH HERPES-VIRUS INJURIES OF NERVOUS SYSTEM

A.O. Rudenko, V.F. Mariyevsky, O.H. Andreyeva, L.V. Muravska, O.L. Panasyuk, V.O. Rybchuk, B.A. Parkhomets, Zh.P. Sydorova

SUMMARY. 50 patients with herpes-virus injuries of nervous system have been examined. There have been revealed complicated virus-induced immunological violations which are manifested in quantitative and functional insufficiency of cellular link of immunity and development of neuroautoimmune reactions. It has been carried out the comparative analysis of dynamics of immunological parameters between the groups of patients who were prescribed lectivir as monotherapy, together with specific antiviral medication and without it. A new Ukrainian remedy lectivir has been established to have moderate immune-modulation features depending on the treatment scheme. More significant positive changes in the immune status have been observed in the patients who received lectivir as monotherapy.

Key words: lectivir, herpes-virus injuries of nervous system, immunological parameters.

© Бакалець О.В., 2008
УДК 616.98:578.825.12-06:616.5-002-056.9

О.В. Бакалець

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати обстеження хворих на алергічні дерматози (АД). Виявлено тяжкий клінічний

перебіг у хворих із супутньою цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) у вигляді збільшення площі шкірного

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ураження, інтенсивності висипки, набряку оточуючих тканин, лімфаденопатії, сіалоаденіту, субфебрилітету, болю голови. У всіх хворих посилена деструкція колагенових волокон сполучної тканини, що проявляється збільшенням концентрації загального оксипроліну у сироватці крові. Використання у комплексній терапії хворих на АД із ЦМВІ противірусного та імуноотропного препаратів (ацикловіру і гропрінозину) підвищує ефективність лікування таких хворих.

Ключові слова: алергічні дерматози, цитомегаловірусна інфекція, комплексна терапія.

Алергічний процес трактується як набута здатність організму специфічно реагувати на різноманітні чужорідні речовини зовнішнього середовища або власні змінені високомолекулярні речовини та клітини [1, 2]. Загалом алергічна реакція несе в собі елементи захисного механізму, оскільки вона намагається локалізувати інфекційні алергени, що потрапили в організм, утворення імунних комплексів сприяє видаленню антигену з крові і т.п. Разом з тим, алергічні реакції викликають пошкодження власних тканин, а це, у свою чергу, призводить до розвитку алергічних захворювань [1].

Згідно з повідомленнями вітчизняних авторів, алергічні недуги складають від 12 до 43 % всіх захворювань шкіри [3, 4]. За даними епідеміологічних досліджень, хоча б один випадок алергічного дерматозу (АД) протягом всього життя відмічено у 10-20 % населення [5].

За тривалості захворювання більше 5-7 років часто приєднуються вірусні, грибкові інфекції, дисбактеріоз, піодермії, що вказує на формування вторинної імунної недостатності [5-7].

Однією з опортуністичних хвороб є цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ). Особливе її значення при алергічній патології полягає в тому, що вона не тільки здатна приєднуватись на тлі існуючої імунної недостатності, але, у свою чергу, поглиблює зміни імунної системи та може індукувати гіперчутливість уповільненого типу, формуючи синдром взаємного обтяження [1, 2, 8].

Метою дослідження було вивчити стан обміну білків сполучної тканини і клінічні особливості АД у поєднанні з ЦМВІ та вдосконалити їх комплексну терапію.

Матеріали і методи

Проведено обстеження та лікування 114 хворих віком від 18 до 61 року, з них 86 жінок і 28 чоловіків. 80 осіб мали хронічну рецидивну ідіопатичну кропив'янку,

34 – інші хронічні алергодерматози (кропив'янку, спричинену дією низької або високої температур, сонячну кропив'янку, поширений або локалізований atopічний дерматит).

Оскільки зміни показників, що вивчались, були ідентичними у хворих з хронічною ідіопатичною кропив'янкою та іншими алергодерматозами, їх об'єднали в одну групу.

Для виявлення цитомегаловірусного інфікування проводили кількісне визначення у сироватці крові специфічних до ЦМВ імуноглобулінів класів М та G методом твердофазного ензимного імуноаналізу типу ELISA на тест-системах UBI MAGIWELL™. ДНК ЦМВ визначали у сироватці крові та слині методом полімеразної ланцюгової реакції, перевагою якого є можливість виявляти ранні стадії патологічного процесу, латентну та персистуючу інфекцію.

Вміст оксипроліну в сироватці крові визначали колориметрично за методикою Bergman та Loxley в модифікації Осадчук М.А. [9], що ґрунтується на здатності його гідролізату утворювати забарвлений комплекс при взаємодії з парадиметиламінобензальдегідом.

Клінічні об'єктивні та суб'єктивні симптоми оцінювали за бальною системою (0 – відсутнє, 1 – слабо виражене, 2 – помірно виражене, 3 – сильно виражене) для різних видів кропив'янки та за шкалою SCORAD для atopічного дерматиту (АтД).

Всі хворі отримували антиалергічну терапію. Серопозитивні до ЦМВ пацієнти були поділені на 2 підгрупи: 1-а з них отримувала лише загальноприйняте протиалергічне лікування, до лікування хворих 2-ї підгрупи були приєднані противірусний та імуноотропний препарати. В якості противірусного засобу використовували ацикловір у таблетках по 200 мг 5 разів на добу курсом 12 днів, з імуноотропною метою призначали гропрінозин з розрахунку 50 мг/кг/добу 30 днів поспіль.

При проведенні статистичної обробки використовували параметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (σ), вірогідність різниці результатів дослідження (Р), критерій Ст'юдента (t).

Результати досліджень та їх обговорення

Із 114 хворих з АД у 89 (78,1 %) виявлено антитіла IgM і/або IgG до ЦМВ у титрі, який відповідає наявності інфекції. Реплікація вірусу підтверджена виявленням його ДНК у 69,6 % (у 40,4 % – у слині, у 21,3 % – у крові та у 7,9 % – і у крові, і у слині). У серонегативних хворих на АД ДНК ЦМВ було виявлено в 1 пацієнта в крові та в 1 – у слині, причому при повторному обстеженні результат був негативним, тому цей факт можна вважати тимчасовим вірусноносійством.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При вивченні зв'язку анамнестичних фактів ризику з розвитком алергічного процесу встановлено, що кількість серонегативних жінок у 2,1 разу переважала серонегативних чоловіків (P<0,001), а серопозитивних – у 3,4 разу (P<0,01). Це може бути пов'язано з тим, що жіночі статеві гормони сприяють розвитку алергічного процесу. Крім того, доведено, що естрогени у високих дозах пригнічують мітози в імунокомпетентних клітинах, знижують їх відповідь на фітогемаглютиніни, гальмують активність НК-клітин, пригнічують функцію Т-супресорів. У той же час тестостерон у різних умовах може підвищувати або знижувати гуморальний імунітет, а проліферативна здатність Т-клітин при цьому не змінюється [2]. Цим же можна пояснити посилення клініки у жінок у передменструальний період.

Більшість серонегативних до ЦМВ хворих на хронічні алергічні дерматози складають особи віком 30-44 роки (P<0,05), тоді як серед хворих, інфікованих ЦМВ, переважають особи молодого віку.

Обтяжена спадковість визначається у 23,6 % серед серопозитивних хворих та 44,0 % серед неінфікованих ЦМВ, що у 1,9 разу частіше (P<0,05).

За даними літератури, ЦМВ здатний викликати алергози шкіри на антибіотики [2], можливо,

саме цим пояснюється той факт, що алергічні реакції на введення медикаментів у 2 рази частіше виявляються у хворих з ЦМВІ (P<0,05). Причому, в структурі цих реакцій перевага належить кропив'янці на антибактерійні препарати пеніцилінового ряду (12,4 %).

У серопозитивних хворих на АД висипка підсилювалась (або з'являлась) у 2,7 разу (P<0,05) частіше від дії фізичних факторів – найбільший вплив мало зниження температури зовнішнього середовища (32,6 %). У 2,2 разу (P<0,05) була більша частота появи шкірного синдрому після стресових ситуацій.

Клінічно (табл. 1) кропив'янка, незалежно від етіологічного чинника, проявляється появою на шкірі специфічних елементів – уртикаріїв, що мають схильність як до швидкого виникнення, так і до швидкої регресії. Вони утворюються за рахунок набряку сосочкового шару шкіри. При хронічній формі спостерігається трансформація уртикарних елементів у папульозні. АтД характеризується появою еритеми, з папулами і пухирцями в гострій стадії та ліхеніфікацією у хронічній з типовою локалізацією та розвитком вторинних елементів. Невід'ємним супутником цих захворювань є свербіж, який нерідко стає нестерпним.

Таблиця 1

Особливості висипки у хворих на АД за наявності ЦМВІ або без неї (M±m)

Показник	Серопозитивні хворі (n=89)		Серонегативні хворі (n=25)	
	частота, %	виразність, бали	частота, %	виразність, бали
	на різні види кропив'янки			
	n=76		n=21	
Поширення	98,70±1,37	3,62±0,36	95,65±4,16	4,39±1,31
Інтенсивність	98,07±1,37	1,84±0,08*	95,65±4,16	1,52±0,13
Злиття елементів	59,20±5,60**	1,71±0,12*	23,80±9,30	1,20±0,20
Свербіння	98,70±1,37	2,35±0,08*	95,65±4,16	2,67±0,14
Набряк оточуючих тканин	50,00±5,70	1,15±0,07*	33,30±10,30	1,00±0,10
Час виникнення після впливу, год #	18,40±4,40	1,15±0,26	38,10±10,60	1,07±0,48
Тривалість	98,70±1,37	7,50±0,90	95,65±4,16	9,60±1,10
	на АтД			
	n=13		n=4	
Поширення	93,33±6,24	37,38±3,12*	83,33±14,09	22,50±6,09
Інтенсивність	93,33±6,24	11,31±0,82*	83,33±14,09	9,00±0,70
Суб'єктивні симптоми	93,33±6,24	8,50±0,61**	83,33±14,09	13,50±1,50
SCORAD	93,33±6,24	54,62±2,67	83,33±14,09	49,50±3,78

Примітки: # – при АД з відомим етіологічним чинником; * – P<0,05; ** – P<0,01 порівняно із серонегативними хворими.

Одним з критеріїв функціонального стану обміну білків сполучної тканини в організмі людини є рівень оксипроліну (ОП). Останній міститься виключно в колагені й практично в жодних тварин-

них білках не виявляється. При порушенні мікроциркуляції настає деструкція сполучної тканини, активуються макрофаги. З прогресуванням патологічного процесу ці початкові прояви реакції

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сполучної тканини переходять в її повне руйнування. В експерименті доведено, що деструкція колагену в зоні порушеного кровоплину обумовлена активацією лізосомальних ферментів. Останні в умовах ацидозу призводять до розпаду колагену на низькомолекулярні пептиди. Дистрофія і наступна загибель колагеносинтезуючих клітин ведуть до зниження концентрації ОП в ішемізованій тканині. Продукти розпаду колагену, в першу чергу ОП, резорбуються в кровоплин. Деструктивні процеси в основній речовині сполучної тканини проходять паралельно з розпадом колагену, вони реалізуються нейтральними протеазами поліморфноядерних лейкоцитів, які руйнують глікопротеїни та поліглікани [9-11].

Рівень ОП у хворих з алергічною патологією шкіри залежить від ступеня патологічного процесу. Підвищення його вмісту в плазмі свідчить про активацію обміну колагену (в період

клінічного видужання він має тенденцію до нормалізації) [12].

Нами встановлено, що незалежно від наявності ЦМВІ рівень ОП значно зростає (табл. 2): в 1,6 разу серед інфікованих та в 1,8 разу у неінфікованих порівняно зі здоровими, але у серонегативних він був на 14,7 % вище (P<0,05). Крім того, у серопозитивних пацієнтів відмічалась стійка тенденція до зростання концентрації ОП залежно від виявлених специфічних до ЦМВ антитіл: найнижча в осіб з анти-ЦМВ IgM, найвища – з IgG. Тобто, рівень ОП зростає відповідно до тривалості та активності інфекційного процесу, що відповідає науковим даним про те, що практично всі варіанти запалення при ЦМВІ супроводжуються ураженням стромальних структур. Тому стан основної речовини та волокнистих структур використовується як критерій оцінки ступеня активності патологічного процесу [10].

Таблиця 2
Вплив ЦМВ-інфікування на вміст оксипроліну у хворих на АД (M±m)

Показник	Здорові (n=15)	Серопозитивні до ЦМВ хворі				Серонегативні до ЦМВ (n=25)
		разом (n=89)	IgM (n=5)	IgG (n=38)	IgM і IgG (n=46)	
ОП, мкмоль/л	29,5±1,5	46,04±1,86**# К	37,78±2,02*	48,92±3,62**#	44,85±2,10**К	53,96±2,77**#

Примітки: ОП – оксипролін; * – P<0,01, ** – P<0,001 порівняно зі здоровими людьми; # – P<0,05 порівняно із хворими, в яких виявлено IgM до ЦМВ; К – P<0,05 порівняно із серонегативними хворими на АД.

На вміст ОП незалежно від інфікування ЦМВ має вплив тривалість хвороби (максимальні показники при тривалості АД понад 6 років в обох групах). Тяжкість перебігу АД впливала на концентрацію ОП лише у неінфікованих ЦМВ хворих (мал. 1), що свідчить про активацію процесів обміну колагену в даній групі хворих і збігається з науковими даними в літературі [12].

Лікування алергічного процесу у хворих без супутньої вірусної патології веде до зменшення деструкції колагенових волокон сполучної тканини, за що свідчить зниження рівня загального ОП на 43,3 % (P<0,001). При аналогічному лікуванні хворих з ЦМВІ його концентрація не змінюється. Використання в комплексному лікуванні ацикловіру та гропринозину в хворих з ЦМВІ веде до зменшення вмісту оксипроліну на 25,6 % (P<0,05).

Антиалергічне лікування у 60,0 % неінфікованих ЦМВ хворих на алергічні кропив'янки призводить до стійкої клінічної ремісії, у решти – висипка значно зменшується: поширення – в 11,9 разу, інтенсивність – у 2,1 разу, тривалість – у 3,1 разу,

повністю відсутні злиття її елементів та набряк оточуючих тканин (P<0,01-0,001). Свербіння зменшується на 24,7 % (P<0,05). Подібні зміни відбуваються у хворих на АтД: у половини досліджених настає стійка ремісія, в інших показник SCORAD зменшується на 54 % (P<0,01), переважно за рахунок об'єктивних симптомів.

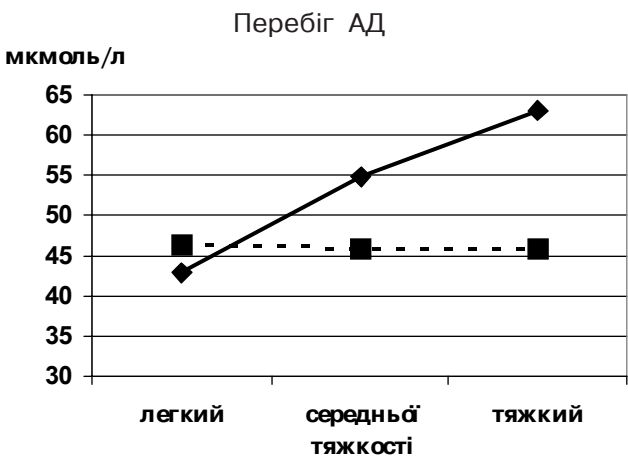
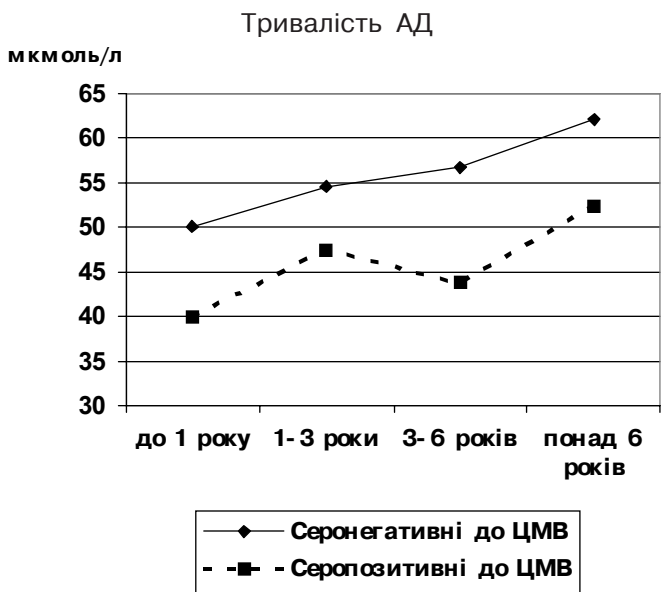
Загальноприйняте протиалергічне лікування хворих із супутньою ЦМВІ недостатньо ефективне, стійка ремісія досягається лише у 30,0 % випадків. Істотна позитивна динаміка шкірного синдрому стосується лише інтенсивності висипки, яка зменшується на 23,7 % (P<0,05), тоді як набряк оточуючих тканин зростає в 1,7 разу (P<0,01). У хворих на АтД зменшується поширення висипки на 38,2 %, а суб'єктивні симптоми практично не змінюються, внаслідок цього істотних змін показника SCORAD не відбувається.

У серопозитивних до ЦМВ хворих на кропив'янку використання протівірусного та імунотропного лікування призвело до стійкої ремісії в 63,6 % випадків, а у решти зменшувалась площа

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шкірного ураження на 68,6 % ($P<0,001$), схильність до злиття елементів висипки на 53,3 % ($P<0,001$), їх тривалість на 60,1 % ($P<0,001$), інші симптоми також мали тенденцію до зменшення. У хворих на

АтД в 62,5 % ($P<0,001$) досягнута стійка ремісія, у решти – на 52,2 % ($P<0,001$) знижувався показник SCORAD за рахунок позитивної динаміки як об'єктивних, так й суб'єктивних симптомів.



Мал. 1. Вплив тривалості та тяжкості АД на вміст загального оксипроліну в сироватці крові.

Подібні зміни відбувались стосовно клінічних ознак ураження інших органів і систем. В осіб із супутньою ЦМВІ за умов використання такого лікування зменшувалась частота виявлення в 4,7 разу лімфаденопатії, у 3,6 разу сіалоаденіту, у 2,5 разу субфебрилітету, у 3,7 разу болю голови ($P<0,05-0,001$). При застосуванні стандартних протиалергічних методів лікування серопозитивних до ЦМВ осіб такого ефекту не відмічалось.

Висновки

1. У хворих на АД із ЦМВІ, на відміну від серонегативних, більша площа шкірного ураження, висипка має більшу інтенсивність, значніший набряк оточуючих тканин, інтенсивніше злиття елементів висипки, також мають місце такі симптоми, як лімфаденопатія, сіалоаденіт, субфебрилітет, біль голови.
2. У хворих на АД рівень загального оксипроліну значно перевищує показники норми та залежить від активності вірусного процесу, ступеня тяжкості і тривалості алергодерматозу.
3. На тлі стандартної антиалергічної терапії АД у хворих із супутньою цитомегаловірусною інфекцією не нормалізується рівень оксипроліну, а клінічна ремісія спостерігається лише в 30,0 %

хворих на кропив'янку та 40,0 % – на atopічний дерматит.

4. Використання противірусної та імунотропної терапії (ацикловір і гропрінозин) призводить до стійкої ремісії у 63,3 % хворих на кропив'янку та 62,5 % – на atopічний дерматит. У решти пролікованих відбувається істотне зменшення як об'єктивних, так і суб'єктивних клінічних симптомів АД, значно знижується кількість оксипроліну.

Література

1. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 370 с.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: [учебник для студентов медицинских вузов]. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 604 с.
3. Бородай Я.А. Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 6. – С. 20-22.
4. Клинико-иммунологические подтипы atopического дерматита / Курамшина Д.В., Сенников С.В., Старостина Н.М. и др. // Алергологія і імунологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 33-36.
5. Феденко Е.С. Современные представления о крапивнице // Проблемы медицины. – 2001. – № 7-8. – С. 15.
6. Beltrani V.S. The clinical spectrum of atopіc dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – V. 104, N 3. – P. 87-98.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Kaplan A.P. Chronic urticaria : pathogenesis and treatment // Ibid. – 2004. – V. 114, N 3. – P. 465-474.
8. Wedi B., Raap U., Kapp A. Chronic urticaria and infections // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – V. 4, N 5. – P. 387-396.
9. Осадчук М.А. Методы исследования оксипролина в крови и моче // Лабор. дело. – 1979. – № 8. – С. 456-458.
10. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией / Ожегов А.М., Мансурова Е.Т., Шараев Г.Н., Мякишева Л.С. // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 33-37.
11. Показатели обмена соединительной ткани при псориатической болезни / Загртдитова Р.М., Шараев П.Н., Колясева Н.А. и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 5. – С. 47-48.
12. Шаробаро В.Е. Содержание оксипролина в плазме крови и моче у детей, страдающих аллергическим (экссудативно-катаральным) диатезом // Педиатрия. – 1980. – № 8. – С. 41-42.

FEATURES OF ALLERGIC DERMATOSES COURSE AGAINST A BACKGROUND OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

O.V. Bakalets

SUMMARY. The results of examination of patient with allergic dermatoses (AD) have been adduced. It has been revealed more severe clinical course in patients with contaminant cytomegalovirus infection (CMVI) which is manifested in increase of skin injury area, eruption intensiveness, edema of surrounding tissues, lymphadenopathy, sialoadenitis, subfebrilitis, headache. In all the patients was revealed the increased destruction of collagen fibres of connective tissue which is manifested in increased concentration of general oxiprolin in blood serum. Application of antiviral and immunotropic medications (acyclovir and gropyrynosine) in complex therapy of patient with AD and CNVI improves the efficacy of treatment of such patients.

Key words: allergic dermatoses, cytomegalovirus infection, complex therapy.

© Подаваленко А.П., Головчак Г.С., Карлова Т.О., Федорова Л.Г., 2008
УДК 616.921.8-036.22(477.54)

А.П. Подаваленко, Г.С. Головчак, Т.О. Карлова, Л.Г. Федорова

КАШЛЮК:ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти, обласна санітарно-епідеміологічна станція

Сучасний перебіг епідемічного процесу кашлюку характеризується тенденцією до зниження захворюваності, при цьому підйоми та спади відзначаються через кожні 1-2 роки. Реєструються в основному середньотяжкі форми хвороби, що може свідчити про наявність стертих та атипичних форм, які не виявляються через недосконалу лабораторну діагностику. Очевидна необхідність прийняття заходів щодо покращання діагностики кашлюкової інфекції як важливого елементу епідеміологічного нагляду, а також підвищення імуногенності препаратів, що застосовуються з метою специфічної профілактики кашлюку.

Ключові слова: кашлюк, епідемічний процес, специфічна профілактика, лабораторна діагностика.

Багаторічна специфічна профілактика кашлюку в практиці охорони здоров'я привела до значних змін характеру епідемічного процесу та клінічного перебігу цієї інфекції. Захворюваність на кашлюк, порівняно з довакцинальним періодом, знизилася у десятки разів. Із циркуляції практично зникли збудники високовірулентних штамів, внаслідок чого збільшилося число випадків з легким перебігом хвороби. Одним з найбільш важливих досягнень активної імунізації дітей стало значне зниження показників летальності [1, 2]. Проте досі не вдалося досягти спорадичного рівня захворюваності, майже не змінилася вікова структура хворих. Незважаючи на тривалу пла-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нову імунізацію, кашлюк залишається дитячою інфекцією. В останні роки спостерігається зростання осередковості, маніфестності клінічних форм кашлюку та висока захворюваність на кашлюк серед дітей раннього віку, реєструються летальні випадки [3]. Відбулася зміна серотипового пейзажу збудника кашлюку, відзначається домінування більш вірулентного та токсигенного сероваріанту 1.2.3. *B. pertussis* [4].

З метою виявлення в сучасних умовах особливостей епідемічного процесу кашлюку був проведений ретроспективний аналіз захворюваності на кашлюк у Харківській області за період з 1989 по 2007 роки.

Матеріали і методи

Епідеміологічний аналіз проводили з використанням інформаційно-статистичних матеріалів Харківської обласної санітарно-епідеміологічної станції: форми обліку інфекційної захворюваності (ф. № 1-місячна, ф. № 2-річна); форми річної звітності бактеріологічної лабораторії (ф. № 40-здоров); карти епідеміологічного обстеження осередку інфекційного захворювання (ф.

№ 357/о); звіти про контингенти дітей і підлітків, яким проводилися профілактичні щеплення (ф. № 6/о). Статистична обробка результатів проведена з використанням програми *Statgraphics*.

Результати досліджень та їх обговорення

Захворюваність на кашлюк у Харківській області була проаналізована за останні 19 років (мал. 1), середні показники в Україні та області склали 5,0 та 5,4 на 100 тис. населення відповідно. У багаторічній динаміці захворюваності на кашлюк епідемічна тенденція характеризується зниженням як по Україні, так і в області, хоча з меншою інтенсивністю, про що свідчить розрахована лінія тенденції. За період спостереження показники захворюваності коливалися в межах 10,4 на 100 тис. населення (1993 р.) та 0,4 (2002 р.), при цьому мали місце епідемічні підйоми захворюваності, серед яких найбільш суттєві були в 1989-1990 рр. (7,3-8,0 на 100 тис. населення); 1993 р. (10,4); 2000 р. (7,0); 2004 р. (7,2) та 2006-2007 рр. (9,0). За останні 10 років періодичні підйоми та спади захворюваності спостерігалися через кожні 1-2 роки.



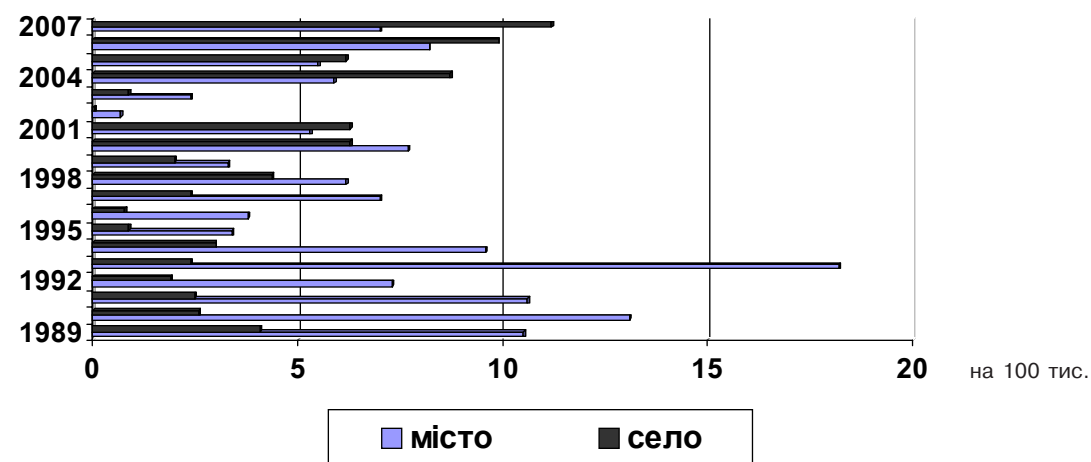
Мал. 1. Динаміка захворюваності на кашлюк в Україні та Харківській області (теоретичні лінії тенденції побудовані за методом найменших квадратів).

На малюнку 2 представлена захворюваність на кашлюк міського та сільського населення. Середні показники захворюваності мешканців міста склали 7,1 на 100 тис. цієї категорії населення та 4,0 – мешканців села. Більш якісна клінічна та лабораторна діагностика у місті в основному визначила різницю у показниках захворюваності.

Проте слід відзначити, що з 2004 р. щорічно показники захворюваності на кашлюк серед мешканців села дещо перевищували показники серед міського населення.

Розподіл хворих на кашлюк за віковою структурою показав, що в сучасних умовах, незважаючи на тривалий період вакцинації дітей, кашлюк

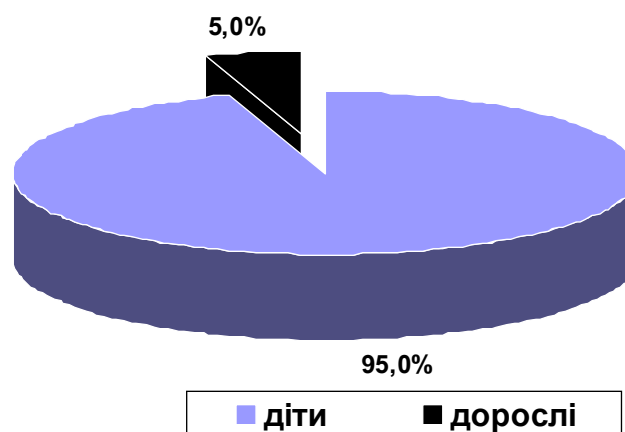
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Захворюваність на кашлюк сільських і міських жителів у Харківській області.

залишається дитячою інфекцією (мал. 3). Із 3 208 осіб, які перехворіли на кашлюк за період спостереження, 3 045 (95,0 %) припадало на дітей віком до 14 років. Середні показники захворюваності дітей склали 33,4 на 100 тис. цієї вікової групи, дорослих – 0,28 на 100 тис. населення відповідного віку. Це може свідчити про низьку сприйнятливість дорослих до кашлюку або низький рівень реєстрації кашлюку серед цієї віко-

вої групи за рахунок переважно легкого перебігу інфекції, при якому дорослі не звертаються за медичною допомогою. Серед дітей до 14 років найбільш ураженою виявилася вікова група від 0 до 2 років, при цьому показник захворюваності склав 122,8 на 100 тис. дітей цієї вікової групи, а серед дітей віком від 3 до 6 років та від 7 до 14 років ці показники були 46,6 та 15,8 на 100 тис. зазначених вікових груп відповідно.



Мал. 3. Захворюваність на кашлюк різних вікових груп населення у Харківській області (1989-2007 рр.).

Як свідчать результати аналізу клінічного перебігу хвороби за останні 8 років (мал. 4), серед хворих переважали особи із середньотяжкими формами інфекції – (84,3±1,0) %, на частку тяжких форм припадало (7,0±0,7) %, з легкими формами було зареєстровано (8,7±0,7) % осіб.

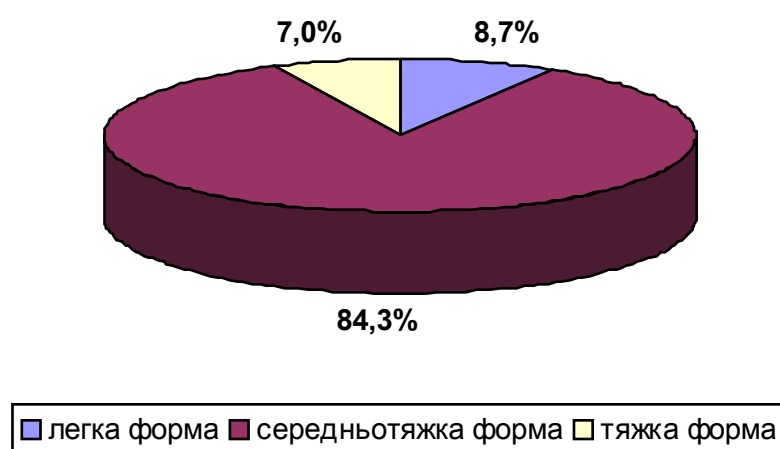
Важливо відзначити, що серед дітей до 14 років (мал. 5) тяжкі форми кашлюку частіше реєструвалися у віковій групі першого року життя –

(13,5±2,3) %, тоді як у вікових групах від 1 до 6 років та від 7 до 14 років частка дітей з тяжким перебігом виявилася значно меншою – (3,7±0,9) % та (2,3±1,0) % відповідно. При цьому число дітей з легким ступенем хвороби у вікових групах від 1 до 6 років та від 7 до 14 років було у 2-3 рази більше, ніж дітей до одного року. Висока сприйнятливість до кашлюку дітей раннього віку обумовлена нетривалим, а, можливо, і відсутнім,

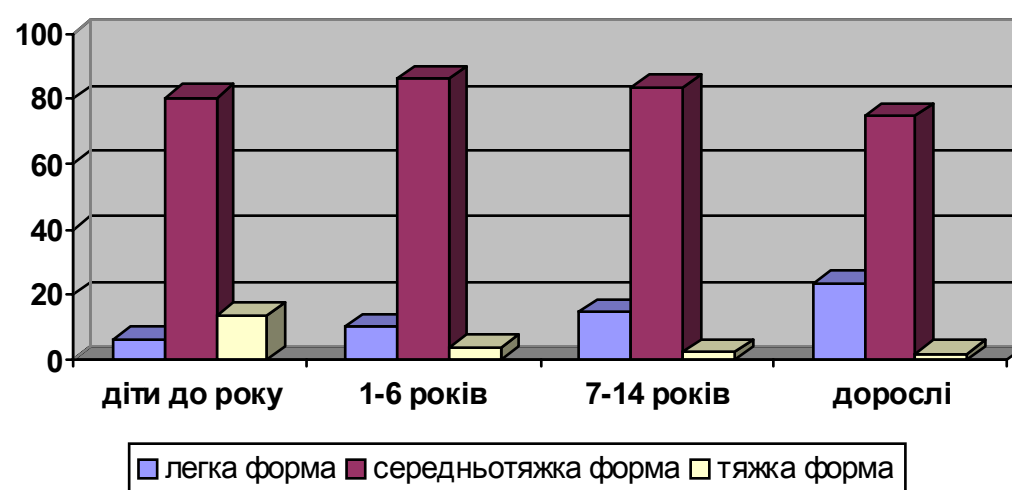
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

материнським протикашлюковим імунітетом у не-щеплених дітей або неефективністю профілактич-

них щеплень через незавершену схему імунізації проти кашлюку дітей цього віку.



Мал. 4. Клінічні форми та ступінь тяжкості кашлюку в Харківській області (2001-2007 рр.).



Мал. 5. Клінічні форми та ступінь тяжкості кашлюку серед різних вікових груп у Харківській області (2001-2007 рр.).

Проведений аналіз щепленості проти кашлюку дитячого населення показав, що у 90-ті роки в середньому близько 90 % дітей віком до 2 років були щеплені за схемою імунізації згідно з чинним Календарем профілактичних щеплень. Причиною низької частки щепленості дітей були необґрунтовані протипоказання та відмови від планових щеплень. Нині цей показник серед дітей віком до 2 років сягає 95 %, але число не щеплених дітей серед хворих не зменшується і становить 32,5 %, з яких більше половини не щеплюється через наявність протипоказань. На фоні високих показників щепленості, в середньому близько 48,0 % осіб серед хворих на кашлюк мають в анам-

незі вакцинацію та ревакцинацію, близько 20,0 % осіб – тільки вакцинацію.

Однією з найскладніших проблем є діагностика стертих і легких форм захворювання на кашлюк. Сучасна діагностика особливо важлива на ранніх стадіях недуги, оскільки від правильно поставленого діагнозу залежить ефективність лікування. Провідним методом діагностики є бактеріологічний, але через недостатню чутливість середовища культивування КВА (казеїново-вугільний агар), трудомісткість такого дослідження – ефективність цього методу не висока. Крім цього, висока вартість КВА не дозволяє у найближчий час розраховувати на їхнє широке використання.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цілком обґрунтовано постає проблема удосконалення лабораторної діагностики кашлюку, зокрема, з використанням експрес-методів і серологічних досліджень.

В області все частіше разом з бактеріологічним методом почали використовувати реакцію аглютинації з метою ретроспективної діагностики. З 2001 р. серологічно було обстежено 23,1 % від загальної кількості хворих на кашлюк. Згідно з результатами проведених серологічних досліджень на кашлюк, діагноз був підтверджений у 67,3 % обстежених. Проте застосування цих досліджень потребує перегляду й усунення недоліків, які пов'язані з якістю діагностикумів та кваліфікацією лаборантів.

Зважаючи на наведені вище причини, обстежується бактеріологічно в середньому близько 90,0 % хворих. Кратність бактеріологічного обстеження становить 2,9, при цьому значна частина хворих (майже 50,0 %) обстежується з діагностичною метою пізніше 10-го дня, що ускладнює діагностику і пояснює низький показник (23,1 % від числа обстежених) бактеріологічного підтвердження кашлюкової інфекції. Серотиповий пейзаж збудника кашлюку свідчить про циркуляцію серед населення сероварів 1.2.3., 1.2.0. та 1.0.3., проте в більшості випадків реєструвався серовар 1.0.3. (понад 80,0 %).

Система епідеміологічного нагляду за кашлюком включає стеження за циркуляцією збудника. З цієї метою в області було обстежено 31 562 особи, позитивні результати виявлені в середньому у 2,5 % обстежених. Крім *Bordetella pertussis* в області за період спостереження було виділено 27 культур *Bordetella parapertussis* та 16 культур *Bordetella bronchiseptica*, що свідчить про циркуляцію серед населення різних видів *Bordetella*.

Сучасний перебіг епідемічного процесу кашлюкової інфекції в цілому характеризується періодичними підйомами та спадами, високою сприйнятливістю дітей раннього віку, реєстрацією в основному маніфестних форм і низькою часткою лабораторної діагностики.

Висновки

1. У Харківській області в багаторічній динаміці захворюваності на кашлюк епідемічна тенденція характеризується зниженням. В останні роки, при достатньо високому охопленні профілактичними щепленнями, мають місце періодичні, через 1-2 роки, підйоми захворюваності, що можна пояснити

недостатньо ефективним кашлюковим компонентом у АКДП-вакцині.

2. Значна частка осіб (84,3 %) із середньотяжкою формою кашлюку та невелика частка (8,7 %) випадків з легким перебігом хвороби може свідчити про наявність стертих та атипичних форм, які не виявляються через недосконалу лабораторну діагностику.

3. Очевидна необхідність запровадження заходів щодо покращання діагностики кашлюкової інфекції як важливого елементу епідеміологічного нагляду, а також підвищення імуногенності препаратів, що застосовуються з метою специфічної профілактики кашлюку.

Література

1. Клинико-эпидемиологическая характеристика современного коклюша / Герасимова А.Г., Петрова М.С., Тихонова Н.Т. и др. // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. – 2004. – № 5(35). – С. 4-5.
2. Чудная Л.М., Сельникова О.П., Красюк Л.С. Характеристика эпидемического процесса коклюша и его профилактика в Украине // Кашлюк: епідеміологія, клініка та профілактика – сучасний стан. – Київ, 2004. – С. 60-67.
3. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999 / Tanaka M., Vitek C.R., Pascual F.B. et al. // JAMA. – 2003. – V. 290, N 22. – P. 2968-2975.
4. Селезнева Т.С., Попова О.П., Милюкова В.И. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюшной инфекции в современных условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 63-64.

PERTUSSIS: FEATURES OF EPIDEMIC PROCESS IN KHARKIV REGION

A.P. Podavalenko, H.S. Holovchak, T.O. Karlova, L.H. Fedorova

SUMMARY. The modern course of epidemic process of pertussis is characterized by a tendency to the decline of morbidity rate, with increases and falls marked every 1-2 years. The moderate forms of disease course are mainly registered, that can testify to the presence of the effaced and atypical forms which are often not revealed because of imperfect laboratory diagnostics. There is the necessity of improving the laboratory diagnostics of pertussis infection as an important element of epidemiological supervision. It is also essential to increase the immunogenicity of medications which are used for the specific prophylaxis of pertussis.

Key words: pertussis, epidemic process, specific prophylaxis, laboratory diagnostics.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Валецький Ю.М., Загорулько В.М., Валецька Р.О., Дорецький В.В., 2008
УДК 616.24-002.5-085.2/3-036.8:612.68.001.6

Ю.М. Валецький, В.М. Загорулько, Р.О. Валецька, В.В. Дорецький ПОШИРЕНІСТЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання, Волинська обласна клінічна лікарня (м. Луцьк)

Проаналізовано медичну документацію 4 969 хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання, які були взяті на облік у Волинському обласному протитуберкульозному диспансері в 2000-2007 рр. Установлено, що цукровий діабет як супутня патологія був у 226 пацієнтів (4,5 %); останні роки спостерігається тенденція до зростання поширеності цукрового діабету у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання.

Ключові слова: туберкульоз органів дихання, вперше діагностований; цукровий діабет, поширеність.

Туберкульоз в Україні продовжує становити серйозну медико-соціальну й народногосподарську проблему, адже ситуація щодо нього залишається складною та визначається як епідемія.

Серед хворих на вперше діагностований туберкульоз близько 65 % – це особи соціально незахищені й непрацюючі працездатного віку, мігранти, пенсіонери, особи, які повернулися з місць позбавлення волі, й ті, які не мають постійного місця проживання [1-4].

Ще однією з актуальних соціально-економічних проблем медицини є цукровий діабет. Це захворювання належить до пріоритетних у клінічній ендокринології, адже, за визначенням ВООЗ, цукровий діабет набув статусу неінфекційної епідемії XXI ст. В економічно розвинутих країнах світу 4-6 % людей хворіють на цукровий діабет. Про глобальність цієї проблеми яскраво свідчить ухвалення 20 грудня 2006 р. Резолюції ООН. Ще раз було наголошено, що міжнародна спільнота визнає цукровий діабет серйозною загрозою здоров'ю людства. В Україні захворюваність на цукровий діабет, як і в інших країнах світу, щороку зростає. Згідно з офіційною статистикою, на цукровий діабет страждає понад 1 млн українців. Так, якщо захворюваність у 2000 р. становила 131,6 нових випадків на 100 тис. населення, то наприкінці

2006 р. цей показник зріс до 228,1. Показники поширеності цукрового діабету в Україні щороку також зростають і у 2006 р. становили 2242,6 проти 1845,8 на 100 тис. населення у 2000 р (або 2,24 проти 1,85 %). Проте наведені дані не відображають справжньої розповсюдженості захворювання. Відомо, що на кожного зареєстрованого припадає 2-3 недіагностованих хворих, причому це переважно стосується хворих на цукровий діабет II типу.

В 1999 р. Указом Президента України затверджено комплексну програму «Цукровий діабет», яка створила умови для значного поліпшення допомоги хворим на цукровий діабет, своєчасного виявлення хвороби та її ускладнень, поліпшення якості життя хворих. З виконанням цієї програми намітилися деякі позитивні зрушення у ставленні до цього тяжкого захворювання.

Проблема поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету є актуальною у зв'язку з ростом захворюваності як на туберкульоз, який в Україні з 1995 р. набув характеру епідемії, так і на цукровий діабет, а також у зв'язку з тим, що при їх поєднанні спостерігається тяжкий перебіг обох захворювань [5-9].

Нами вивчалась та аналізувалась деяка супутня патологія хворих на туберкульоз у попередніх роботах [10,11].

Мета дослідження – вивчити поширеність цукрового діабету у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання.

Матеріали і методи

Проаналізували медичну документацію всіх хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання, які були взяті з цього приводу на облік у Волинському обласному протитуберкульозному диспансері в 2000-2007 рр. За цей період (8 років) вперше діагностований туберкульоз органів дихання був у 4 969 жителів Волинської області (у 2000 р. – 540 випадків, у 2001 р. – 555, у 2002 р. – 593, у 2003 р. – 587, у 2004 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

– 621, у 2005 р. – 681, у 2006 р. – 725, у 2007 р. – 667 випадків). Чоловіків було 3 112 (62,6 %), жінок – 1 857 (37,4 %). Міських мешканців було 1 998 (40,2 %), сільських – 2 901 (58,4 %), бездомних – 70 (1,4 %). Вік хворих коливався від 18 до 75 років, у середньому (43,47±3,26) років.

Результати досліджень та їх обговорення

Поширеність цукрового діабету у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання за останні 8 років (2000-2007 рр.), з диференціацією на I і II тип, відображено в таблиці 1.

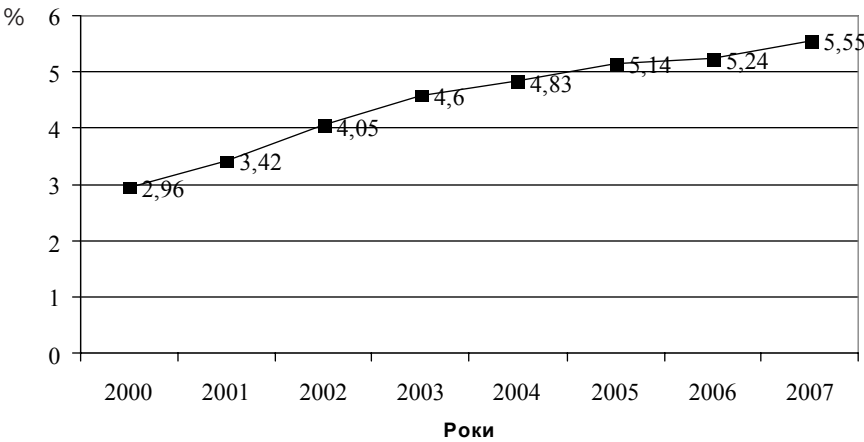
Таблиця 1

Поширеність цукрового діабету у хворих на туберкульоз органів дихання

Роки	Кількість хворих на туберкульоз органів дихання	Кількість хворих на цукровий діабет					
		I тип		II тип		Разом	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2000	540	2	12,5	14	87,5	16	3,0
2001	555	2	10,5	17	89,5	19	3,4
2002	593	2	8,3	22	91,7	24	4,0
2003	587	3	11,1	24	88,9	27	4,6
2004	621	3	10,0	27	90,0	30	4,8
2005	681	3	8,6	32	91,4	35	5,1
2006	725	3	7,9	35	92,1	38	5,2
2007	667	3	8,1	34	91,9	37	5,5
Всього	4 969	21	9,3	205	90,7	226	4,5

Отже, із 4 969 хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання протягом 8 років цукровий діабет як супутня патологія був у 226 пацієнтів (4,5 %). З них у 21 (9,3 %) особи обидва захворювання діагностовано одночасно, а в інших 205 (90,7 %) – стаж цукрового діабету становив від 1 до 38 років, у середньому (9,71±0,98)

року. I тип був у 21 (9,3 %) пацієнта, II тип – у 205 (90,7 %). У період з 2000 до 2007 рр. спостерігається щорічна стійка тенденція до зростання поширеності цукрового діабету у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання у Волинській області (з 3,0 до 5,5 %) (мал. 1).



Мал. 1. Поширеність цукрового діабету у хворих на туберкульоз органів дихання.

Висновки

1. Поширеність цукрового діабету серед хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання за останні 8 років (2000-2007 рр.) у Волинській області зросла в 1,87 разу (з 3,0 до 5,5 %).

2. Порівняно з даними літератури, поширеність цукрового діабету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у Волинській області достовірно вища, ніж в цілому по Україні (P<0,05).

3. Спостерігається тенденція до щорічного зростання поширеності цукрового діабету у хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – К.: Логос, 1998. – 284 с.

2. Crofton J., Chanlet P., Maher D. Juidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. – Jeneva: WHO/ TB, 1997. – 47 p.

3. Підсумки діяльності протитуберкульозної служби України за 2005 рік / За ред. Ю.І. Фещенко. – К., 2006. – 11 с.

4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Фтизіоепідеміологія. – К.: Здоров'я, 2004. – 624 с.

5. Тронько М.Д. Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології в Україні. Доповідь на VII з'їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 15-18 травня) // Здоров'я України. – 2007. – № 13-14. – С. 48-51.

6. Корпачев В.В., Петренко В.І., Андреева О.Г. Цукровий діабет у хворих на туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 4. – С. 68-70.

7. Андреева О.Г. Особливості діагностики і корекція доклінічних порушень глікемії у хворих на туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 2. – С. 42-44.

8. Паньків В.І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання // Здоров'я України. – 2007. – № 10-11. – С. 47.

9. Тронько М.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 127. – С. 4-5.

10. Валецький Ю.М. Частота та аналіз супутньої хронічної патології хворих на туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 2. – С. 132.

11. Поширеність бронхіальної астми у хворих на туберкульоз / Валецький Ю.М., Дорецький В.В., Валецька Р.О., Морочковський Р.С. // Лікарська практика. – 2007. – № 4. – С. 92-94.

PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED TUBERCULOSIS OF RESPIRATORY ORGANS

Yu.M. Valetsky, V.M. Zahorulko, R.O. Valetska, V.V. Doretsky

SUMMARY. The medical documentation of 4 969 patients with the first diagnosed tuberculosis registered in the Volyn regional antituberculous dispensary during 2000-2007 has been analyzed. It has been that diabetes mellitus as concomitant pathology was in 226 patients (4,5 %); during the last years is observed a tendency to growth of prevalence of diabetes mellitus in patients with the first diagnosed tuberculosis of respiratory organs.

Key words: tuberculosis of respiratory organs, first diagnosed, diabetes mellitus, prevalence.

© П'ятночка І.Т., Корнага С.І., 2008
УДК 616.24-002.5-085.28-06:616.12/14

І.Т. П'ятночка, С.І. Корнага

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА ПРИ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЯХ У ПРОЦЕСІ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Виражені токсико-алергічні реакції є тяжким ускладненням хіміотерапії хворих на туберкульоз, оскільки в процес втягуються різні органи і системи, зокрема і кардіо-васкулярна система. При побічних реакціях необхідно проводити комплекс заходів, спрямованих на усунення основного чинника, який зумо-

вив реакцію, ліквідацію різноманітних порушень організму в цілому і серцево-судинної системи зокрема.

Ключові слова: токсико-алергічні реакції, хіміотерапія, серцево-судинна система, туберкульоз легень.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останньому півстолітті антимікобактерійна терапія зайняла домінуюче місце в лікуванні хворих на туберкульоз [1, 2]. В теперішній час обґрунтованою необхідністю є використання режимів, які включають від 3-5 і, навіть, до 9 антимікобактерійних препаратів першого і другого ряду [3, 4], що призводить до зростання частоти побічних реакцій, які інколи є більш небезпечними, ніж основна патологія [5]. Одним з факторів, які знижують ефективність лікування хворих на туберкульоз, є побічна дія хіміопрепаратів [6]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, найчастіше негативні прояви трапляються при застосуванні препаратів першого ряду [7]. Особливо небезпечні побічні реакції спостерігаються на першому, інтенсивному етапі хіміотерапії. Препарати резервного ряду більш токсичні, менш ефективні, дорогі й часто викликають побічні реакції [8]. Загальна частота побічних реакцій при хіміотерапії коливається від 16,9 до 66,9 % і залежить від хімічної природи препарату, методу введення, тривалості лікування, характеру туберкульозного процесу, наявності супутньої патології тощо [5, 9-11].

Матеріали і методи

Аналізу піддано результати дослідження серцево-судинної системи у 61 хворого на вперше діагностований туберкульоз легень, у процесі лікування яких виникли виражені токсико-алергічні реакції. Вік хворих – від 18 до 65 років. Пацієнтів чоловічої статі було 40, жіночої – 21 особа. За клінічними формами туберкульозу легень хворі розподілилися таким чином: інфільтративний туберкульоз був у 27, дисемінований – у 19, вогнищевий – у 6, казеозна пневмонія – у 4,

фіброзно-кавернозний – у 2 і туберкульома легень – у 3 осіб.

Результати досліджень та їх обговорення

Мікобактерії туберкульозу виділяли 49 (80,3 %) осіб, порожнини розпаду були у 46 (75,4 %) пацієнтів. Первинна хіміорезистентність спостерігалася у 7 (11,5 %) хворих. Частими ускладненнями були: легенева недостатність у 24 (39,3 %), хронічне легеневе серце – у 5 (8,2 %), міокардіодистрофія – в 11 (18,0 %), легеневі геморагії – у 5 (8,2 %), туберкульоз гортані – у 2 (3,3 %), анемія – у 5 (8,2 %), плеврит – у 2 (3,3 %). Найчастіша супутня патологія: ішемічна хвороба серця була у 8 (13,1 %), гіпертонічна хвороба – у 3 (4,9 %), захворювання гепатобіліарної системи – у 4 (6,6 %), хронічний гастрит і виразкова хвороба шлунка – у 2 (3,3 %), нейроциркуляторна дистонія – у 4 (6,6 %) хворих.

Отже, з наведених даних, як за ускладненнями, так і супутньою патологією група хворих, яка аналізувалася, в загальному не відрізнялася від пацієнтів, які перебували в стаціонарі.

Антимікобактерійна терапія проводилася згідно із сучасними ВОЗівськими вимогами, переважно за першою категорією. Виникнення побічних реакцій за строками лікування наведено в таблиці 1. Отже, майже 2/3 побічних реакцій припадало на 2-3-й місяць хіміотерапії, тобто на інтенсивну фазу лікування. За характером побічні реакції були: у 17 (27,9 %) алергічні, у 31 (50,8 %) – токсичні і у 13 (21,3 %) – токсико-алергічні. В перші місяці лікування частіше виникали алергічні, токсико-алергічні реакції і токсичні – в пізніші строки.

Таблиця 1

Виникнення токсико-алергічних реакцій за місяцями хіміотерапії хворих на туберкульоз

Місяці хіміотерапії	I	II	III	IV	V	VI	VII-VIII	Разом
Кількість хворих, %	5 8,2	14 22,9	19 31,1	7 11,5	5 8,2	9 14,8	2 3,3	61 100,0

В літературі останніх років недостатньо приділяється уваги порушенням функціонального стану серцево-судинної системи при антимікобактерійній терапії хворих на туберкульоз легень. Ці порушення бувають нерідко досить небезпечними і потребують невідкладної реанімаційної допомоги. Клінічними проявами цих порушень частіше були: біль в ділянці серця, задишка, серцебиття, біль голови, запаморочення, порушення серцевого ритму, підвищення чи зниження артеріаль-

ного тиску, а також патологічні зміни на ЕКГ. Загалом, при виражених токсико-алергічних реакціях майже 2/3 (40) хворих скаржилися на біль в ділянці серця і серцебиття.

На висоті побічних реакцій у 3 пацієнтів з'явився систолічний шум на верхівці серця, у 4 – акцент II-го тону на легеневій артерії та в одного – на аорті. Тахікардія спостерігалася у 14, гіпотонія – у 6 хворих, одночасне підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску – у 3 осіб.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Після ліквідації побічних реакцій тахікардія та гіпотонія залишилися лише в одного пацієнта. Отже, у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з токсико-алергічними реакціями в процесі хіміотерапії, крім суб'єктивних симптомів серцево-судинної патології, спостерігалися й об'єктивні: тахікардія, гіпотонія, інколи систолічний

шум на верхівці серця, підвищення артеріального тиску, акцент II-го тону на легеневій артерії. На висоті токсико-алергічних реакцій спостерігалися зміни гемодинаміки, показники якої порівнювалися з результатами дослідження через 7-10 днів після зникнення побічних явищ, що наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники гемодинаміки при хіміотерапії хворих на туберкульоз легень під час побічних реакцій та їх усунення

Показники гемодинаміки		На висоті реакції	При відсутності реакції	Р
		M±m	M±m	
Пульс (за 1 хв.)		86,0±2,0	73,0±1,2	<0,001
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	систолічний	113,0±2,0	119,0±1,6	<0,05
	діастолічний	70,0±1,3	73,0±1,2	>0,05
Середній гемодинамічний тиск, мм рт. ст.		81,0±1,4	85,0±1,8	>0,05
Ударний об'єм крові, мл		57,2±1,4	61,5±1,4	<0,05
Хвилинний об'єм крові, мл		5158±219	4399±168	<0,01
Периферичний опір, дин × см ⁻⁵ /с ⁻¹		1436±78	1641±89	>0,05

З таблиці видно, що на висоті токсико-алергічних реакцій достовірно зростала частота пульсу, знижувався систолічний тиск, ударний об'єм крові і збільшувався хвилинний об'єм крові. Посилення роботи серця (збільшення хвилинного об'єму крові) не є показником покращання діяльності серця, а наслідком почастішання серцевих скорочень. Крім цього, на висоті токсико-алергічних реакцій збільшувалося число осіб з ненормальними величинами середнього гемодинамічного тиску з 15 до 19 (при нормі 80-110 мм рт. ст.), а

також периферичного опору з 16 до 24 (при нормі 1200-2500 дин × см⁻⁵/с⁻¹). Отже, токсико-алергічні реакції негативно відображаються на функції серцево-судинної системи, зокрема на метаболізмі в міокарді. Тому поряд з десенсибілізуючими засобами повинні застосовуватися і засоби, які покращують метаболізм серцевого м'яза. Зміни показників електрокардіограми при токсико-алергічних реакціях представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Зміни показників електрокардіограми у хворих на туберкульоз легень при токсико-алергічних реакціях під час хіміотерапії

Показник ЕКГ		На висоті реакції (M±m)	За відсутності реакції (M±m)	Р
Амплітуда зубців, мм	P ₁	0,540±0,051	0,580±0,041	>0,05
	P ₃	0,800±0,098	0,550±0,101	>0,05
	P _{aVF}	0,930±0,129	0,650±0,098	>0,05
	R ₁	3,74±0,49	4,00±0,59	>0,05
	R ₂	11,43±0,69	12,80±0,77	>0,05
	R ₃	6,85±0,50	5,93±0,78	>0,05
	T ₁	1,530±0,137	2,100±0,188	<0,02
	T ₂	1,980±0,215	2,790±0,235	<0,02
	T ₃	0,630±0,223	1,000±0,230	>0,05
	T ₁ + T ₂ + T ₃	4,150±0,411	5,880±0,388	<0,01
	T _{V1}	0,330±0,120	0,740±0,240	>0,05
	T _{V6}	2,900±0,180	4,400±0,223	<0,001
	T _{aVF}	1,680±0,142	2,100±0,162	<0,05
Рівень сегмента, мм	S-T ₁	0,090±0,044	0,200±0,052	>0,05
	S-T ₂	-0,160±0,080	0,160±0,061	<0,001
	S-T _{V6}	0,060±0,060	0,200±0,050	>0,05
Інтервал R-R, с		0,710±0,019	0,810±0,016	<0,001
Кут α		61,00±2,50	58,00±2,41	>0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з таблиці 3, токсико-алергічні реакції супроводжуються достовірним скороченням інтервалу R-R, що поряд зі збільшенням числа хворих з тахікардією (з 3,3 до 24,6 %) вказує на частішання серцевих скорочень внаслідок вираженої інтоксикації. Закономірно та достовірно зменшувалася амплітуда зубців T_1 , T_2 , сумарна величина $T_1+T_2+T_3$, а також амплітуда T_{V_6} і T_{aVF} . Ці зміни електрокардіограми свідчать про зміни в міокарді внаслідок інтоксикації, гіпоксії та порушення метаболізму в серцевому м'язі. Підтвердженням цього може бути також збільшення кількості хворих з не нормально широким зубцем Р (за відсутності реакції у 4,9 %, на висоті – у 9,8 % обстежених), не нормальним систолічним показником (з 0 до 4,9 %), деформацією зубця T_1 (з 0 до 9,8 %), зубця T_2 (з 0 до 8,2 %) і зубця T_{V_6} (з 0 до 3,3 %). В розпал токсико-алергічних реакцій закономірно знижувалися сегменти S-T, зокрема S- T_2 , і збільшувалася кількість хворих з деформацією інтервалу S- T_2 (з 0 до 11,5 %) і сегмента S- T_{V_6} (з 3,3 до 8,2 % обстежених). Всі ці зміни свідчать про погіршення коронарного кровообігу, порушення обмінних процесів у міокарді та його гіпоксію.

При аналізі окремо алергічних і токсичних реакцій з'ясувалося, що частіші і значніші зміни з боку серцево-судинної системи спостерігаються при алергічних проявах. Алергічні реакції частіше, ніж токсичні, супроводжувалися ціанозом слизових оболонок губ, тахікардією, гіпотонією, інколи і систолічним шумом на верхівці серця та акцентом другого тону на легеневій артерії. При алергічних реакціях збільшувався хвилинний об'єм крові, зменшувався ударний об'єм крові і периферичний опір, а зміни на ЕКГ були характерними для затруднення кровообігу в малому колі, перевантаження правої половини серця й пошкодження міокарда. Токсичні реакції частіше супроводжувалися болем в ділянці серця, серцебиттям, запамороченням, болем голови, тахікардією, зменшенням ударного об'єму крові та збільшенням хвилинного об'єму крові. Зміни ЕКГ також свідчили про погіршення коронарного кровообігу, порушення метаболізму серцевого м'яза і його гіпоксію.

Висновки

1. Токсико-алергічні реакції є тяжким ускладненням хіміотерапії хворих на туберкульоз, оскільки в процес втягаються різні органи і системи, зокрема кардіо-васкулярна система. Побічні явища негативно відображаються на діяльності

серця, викликаючи тахікардію, гіпотонію, а також пошкодження міокарда; виникає затруднення в малому колі кровообігу внаслідок спазму легеневих артерій, напруженою стає робота серця, передусім правої його половини.

2. При виражених побічних реакціях, спричинених антимікобактерійними препаратами, крім десенсибілізуючих та протиалергічних середників, виправдані заходи, спрямовані на ліквідацію спазму судин малого кола кровообігу, на покращення метаболізму серцевого м'яза і коронарного кровообігу.

Література

1. Химиотерапия туберкулёза лёгких / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
3. Результаты застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень / Бялик Й.Б., Циганкова Л.М., Давиденко В.В., Случ І.В. // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – № 1. – С. 56-59.
4. Петренко В.М., Литвиненко Н.А. Эффективность применения в клинике краткосрочного контролируемого лечения (DOTS) больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. – № 3. – С. 16-20.
5. Чернушенко К.Ф. Діагностика медикаментозної алергії // Лабор. діагностика. – 2004. – № 3. – С. 68-72.
6. Николаева О.Д. Побочное действие химиопрепаратов у больных туберкулёзом лёгких с сопутствующими заболеваниями // Лікарська справа. – 2003. – № 3-4. – С. 74-78.
7. WHO report 2005. Global tuberculosis control. Surveillance. Planning. Financing. – Geneva: WHO, 2005. – VIII, 247 p. – (WHO) – App. – P. 57-247.
8. Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулёзом лёгких противотуберкулёзными препаратами резервного ряда // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – № 10. – С. 6-10.
9. Черенько С.О. Переносимість хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – № 1. – С. 26-28.
10. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулёзом лёгких при химиотерапии основными препаратами / Мишин В.Ю., Васильева И.А., Макиева В.Г. и др. // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2003. – № 7. – С. 24-29.
11. Корнага С.І., П'ятночка І.Т., Корнага Н.В. Побічні реакції при хіміотерапії хворих на туберкульоз легень при різній груповій та резус приналежності крові // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 49-53.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CARDIOVASCULAR SYSTEM AT SIDE REACTIONS IN THE PROCESS OF CHEMOTHERAPY OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

I.T. Pyatnochka, S.I. Kornaha

SUMMARY. The expressed toxic-allergic reactions are severe complications of chemotherapy of TB-patients, as different organs and systems are involved into a

process, cardiovascular system in particular. At the side reactions it is necessary to conduct the complex measures of directed onto removal of basic factor which stipulated the reaction, liquidation of various violations of organism on the whole and cardiovascular system, in particular.

Key words: toxic-allergic reactions, chemotherapy, cardiovascular system, lung tuberculosis.

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.24-002.5-02:616.71-007.234

Л.А. Грищук, І.Я. Господарський, О.Є. Самогальська, Н.І. Ярема, С.О. Білик, О.Л. Грищук, Є.Я. Кравченко

ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З І СПЕЦИФІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
обласний протитуберкульозний диспансер

Встановлено, що призначення кальцієвмісного комбінованого препарату кальцемін-адванс з вітаміном D₃ та мікроелементами з метою лікування та профілактики розвитку остеопенічного синдрому у хворих на туберкульоз легень сприяє позитивній динаміці показників мінеральної щільності кісткової тканини та підвищенню ефективності терапії основного захворювання.

Ключові слова: остеопенічний синдром, туберкульоз легень, лікування.

Туберкульоз продовжує залишатись актуальною проблемою сучасності. В 1995 р. в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу, яка в останні два роки дещо стабілізувалася. Це зумовлено поліпшенням економічної ситуації в країні з 2000 р. [1]. Однак на ефективність лікування продовжують впливати багато інших чинників, серед яких супутні захворювання та ускладнення. Останнім часом набуло великого значення питання, пов'язане з остеопенічними станами у людей, що проявляються у вигляді остеопенії та остеопорозу. Ця проблема є однією з важливих медико-біологічних і соціально-економічних про-

блем більшості країн світу. Від ступеня остеопенії та остеопорозу залежить стан кістково-суглобового та м'язового апаратів, а також більшості життєво-важливих органів і систем організму людини. Це захворювання значно почастило у зв'язку з широким застосуванням гормональних препаратів та антибіотиків [2-5]. Встановлено, що у 61,1 % хворих на туберкульоз легень спостерігають порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у вигляді остеопенії та остеопорозу [6], що певною мірою впливає на ефективність лікування і потребує додаткової терапії, зокрема препаратами кальцію з вітаміном D.

Вітамін D, крім впливу на процеси мінералізації кісток, регулює проліферацію клітин всіх органів і тканин, у тому числі й клітин крові, імункомпетентних клітин; є одним з основних регуляторів обмінних процесів в організмі, холестерол корегує синтез рецепторних білків, ферментів, гормонів, причому не тільки кальцій-регулюючих, але й тиреотропіну, глюкокортикоїдів, пролактину, гастрину, інсуліну, відповідає за підтримку функціональної активності багатьох органів і систем, у тому числі серцево-судинної,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

травного каналу, печінки, підшлункової залози [7-9].

Метою роботи було вивчення результатів стаціонарного лікування хворих на туберкульоз легень з наявністю остеопенічного синдрому залежно від додаткового призначення до комплексної терапії препаратів кальцію з вітаміном D. Слід вважати, що основним джерелом надходження до організму людини необхідної кількості кальцію є продукти харчування, які мають переваги порівняно з фармакологічними засобами. Тому хворим на туберкульоз легень рекомендується поліпшене харчування зі збільшенням вживання продуктів, які містять кальцій. Передусім до них належать молочні (молоко, сир, тверді сири та ін.) та рибні продукти, лісові горіхи, деякі сорти капусти тощо). Важливим є також вживання продуктів, що містять вітамін D: морської риби, яєць, какао, яловичини, вершків, кукурудзяної олії. Але такі заходи, особливо у пацієнтів старшого віку, бувають недостатніми у профілактиці виникнення остеопорозу, тому є необхідність у призначенні медикаментозних препаратів. Всі лікувальні програми терапії остеопорозу включають препарати кальцію. Важливе значення має вибір препарату, оскільки різні лікарські форми суттєво відрізняються за вмістом елементарного кальцію, біологічною доступністю і впливом на кістковий обмін. Недостатньому всмоктуванню кальцію можна за-

побігти, вживаючи вітамін D₃, що покращує адсорбцію кальцію в кишечнику та опосередковано знижує кісткову резорбцію.

Матеріали і методи

Враховуючи те, що у хворих на туберкульоз легень мав місце розвиток остеодистрофічних станів, ми вивчили результати використання кальцієвмісного комбінованого препарату – кальцемін-адванс. Цей препарат призначали з метою зменшення чи ліквідації остеопенічного синдрому разом з комплексною терапією. Обстежено 52 хворих на туберкульоз легень, у яких мали місце кровохаркання чи легенева кровотеча і констатований остеопенічний синдром.

Результати досліджень та їх обговорення

Пацієнтів поділили на 2 групи, репрезентативні за віком, статтю, клінічною формою туберкульозу легень, рівнем мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). У 26 хворих (1-а група, контрольна) проводилась загальноприйнята антимікобактерійна та патогенетична терапія і раціональне харчування з достатнім рівнем кальцію та вітаміном D₃. Пацієнтам 2-ї (основної) групи (26 хворих) проводили таку ж терапію з додатковим щоденним призначенням протягом 3 місяців 2 таблеток препарату кальцемін-адванс під час вечері, раціональне харчування з достатнім рівнем кальцію та вітаміну D₃ (табл. 1).

Таблица 1

Динаміка показників стану кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на туберкульоз легень під впливом комплексного лікування з включенням препарату кальцемін-адванс (M±m)

Показник	Група хворих			
	контрольна (n=26)		основна (n=26)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МЩКТ, г/см²	1,03±0,01	1,02±0,01	1,03±0,01	1,05±0,01*
T, %	79,8±7,2	76,4±7,6	78,6±7,4	85,5±4,1
Кальцій крові, ммоль/л	2,01±0,03	2,00±0,03	2,02±0,04	2,16±0,05*

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з даними до лікування (P<0,05).

Встановлено, що через 3 місяці в основній групі рівень МЩКТ за показником Т-критерію (у відсотковому відношенні) збільшився з (78,6±7,4) до (85,5±4,1) %, (P>0,05), тобто в середньому на 6,9 %. У 1-й групі продовжувалось зменшення рівня МЩКТ з (79,8±7,2) до (76,4±7,6) % (P>0,05). Під впливом препарату кальцемін-адванс в основній групі хворих відмічалось збільшення рівня кальцію у крові – (2,16±0,05) проти (2,02±0,04) ммоль/л (P<0,01). У контрольній групі збільшення рівня кальцію не спостерігалось. Отримані результати

вказують на достовірну різницю між значеннями МЩКТ 2-ї та 1-ї груп, які не отримували препарат кальцемін-адванс. Констатовано, що динаміка показників під впливом зазначеного препарату залежала від початкового стану МЩКТ, найбільш доцільне його використання за умов наявності остеопенії. Що стосується остеопорозу, то слід відзначити, що ефективність монотерапії кальційвмісними препаратами невисока і цей стан потребує більш активного терапевтичного втручання.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід відзначити, що ігнорування факту наявності остеопенічного синдрому може призвести до прискорення втрат кісткової маси. Найбільш оптимальними заходами профілактики остеопорозу є індивідуальне прогнозування швидкості втрат кісткової маси і своєчасне призначення відповідних заходів. Вищенаведені аргументи підтверд-

жують необхідність денситометричних обстежень хворих на туберкульоз легень.

Нами запропонований алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при виявленні остеопенічного синдрому у хворих на туберкульоз легень в період підтримуючої фази лікування (мал. 1).



Мал. 1. Алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при виявленні остеопенічного синдрому у хворих на туберкульоз легень.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Внаслідок проведення денситометричного обстеження при щорічному диспансерному спостереженні хворих на туберкульоз легень, особливо з рецидивами чи з хронічним перебігом, є можливість відібрати хворих, яким необхідні профілактичні заходи з метою профілактики втрати кісткової маси (дієта, режим, відмова від шкідливих звичок), так і категорії хворих, яким необхідна медикаментозна корекція остеопенічного синдрому. Нормалізація кісткової маси тіла пацієнтів сприятиме зменшенню ймовірності рецидиву туберкульозного процесу, а також ймовірності виникнення легеневих кровохаркань і кровотеч.

Висновки

1. Призначення кальційвмісного комбінованого препарату кальцемін-адванс з вітаміном D₃ та мікроелементами з метою лікування та профілактики розвитку остеопенічного синдрому у хворих на туберкульоз легень сприяє позитивній динаміці показників мінеральної щільності кісткової тканини та підвищенню ефективності лікування основної недуги.

2. Відсутність побічних ефектів, добра переносність дозволяють рекомендувати кальцемін-адванс з вітаміном D₃ для корекції остеопенічного синдрому у хворих на туберкульоз легень.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її подолання // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 2. – С. 7-11.
2. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 12-27.
3. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.

4. Рожинская Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 43-45.

5. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. – Philadelphia: Lippincon-Raven Publisher, 1995. – 524 p.

6. П'ятночка І.Т., Гришук Л.А. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на туберкульоз легень // Проблеми остеології. – 2002. – № 2-3. – С. 108-111.

7. Эффективность кальция и витамина D₃ в лечении стероидного остеопороза у больных гормонозависимой бронхиальной астмой / Емельднов А.В., Шевелев С.Э., Мурин Б.А., Амосов В.И. // Терапевт. архив. – 1999. – № 11. – С. 68-69.

8. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебурякин А.В. Новый взгляд на витамины группы D // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 45-51.

9. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и остеопороз // Международ. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 206-210.

TREATMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME AT PATIENTS WITH SPECIFIC INJURY OF LUNGS

L.A. Hryshchuk, I.Ya. Hospodarsky, O.Ye. Samohalska, N.I. Yarema, S.O. Bilyk, O.L. Hryshchuk, Ye.Ya. Kravcheniuk

SUMMARY. *It has been established that prescription of the combined preparation calcemin-advans with vitamin D₃ and microelements with the purpose of treatment and prophylaxis of development of osteopenic syndrome in patients with lung tuberculosis is instrumental in the positive dynamics of indexes of mineral density of bone tissues and increase of treatment efficacy of basic disease.*

Key words: *osteopenic syndrome, lung tuberculosis, treatment.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Бобровицька А.І., Юрінок Н.В., Кучеренко Н.П., Заяць С.П., 2008
УДК 616-002.5-078.7:616.345+612.017]-053.2

А.І. Бобровицька, Н.В. Юрінок, Н.П. Кучеренко, С.П. Заяць

СТАНІМУННОЇСИСТЕМИІМІКРОБІОЦЕНОЗТОВСТОЇ КИШКИУЧАСТОХВОРІЮЧИХДІТЕЙЗВІРАЖЕМ ТУБЕРКУЛІНОВОЇПРОБИ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, реабілітаційно-діагностичний центр
МОЗ України

Вивчені стан імунітету, загального реактивного потенціалу організму і мікробіоценоз товстої кишки у 66 часто хворіючих дітей: з віражем туберкулінової проби – 27, без віражу – 39. Встановлено, що у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби спостерігаються хелперний і супресорний, а у дітей без віражу – гіпосупресорний варіант Т-клітинної недостатності імунітету. Порушення мікробіоценозу товстої кишки у часто хворіючих дітей потребує включення в комплекс реабілітаційних програм заходів, які нормалізують його мікроекологію.

Ключові слова: часто хворіючі діти, імунітет, віраж туберкулінової проби.

Проблема туберкульозу в теперішній час є найбільш актуальною в структурі інфекційної патології у дітей. Захворюваність дітей всіма формами туберкульозу зросла на 3,3 %, а ураження органів дихання – на 5,7 % [1, 2]. Підвищення захворюваності на цю інфекцію серед дітей – надзвичайно несприятлива прогностична ознака, що свідчить про відсутність можливості поліпшення епідемічної ситуації з туберкульозу в найближчі роки [3].

На сучасному етапі особлива увага відводиться багатьом факторам, які впливають на розвиток негативної ситуації з туберкульозу, серед них першорядне значення мають зниження загального реактивного потенціалу організму внаслідок соціальних та екологічних причин, зміни біологічних властивостей збудника, специфічного імунітету при порушенні схеми вакцинації, контакт з бактеріоносіями, наявність шкідливих звичок у батьків, відвідування дитячих установ і висока поширеність інфекційних захворювань [1]. Виявлена пряма залежність інфікованості дітей від епідситуації з туберкульозу в конкретному регіоні [4].

Діти з позитивною туберкуліновою пробою не вважаються хворими на активний туберкульоз. Однак вони мають додаткові фактори ризику, зо-

крема, часті хвороби, які можуть при зниженні природної резистентності та імунологічної реактивності організму сприяти переходу носійства мікобактерій туберкульозу у захворювання. Разом з тим, основне положення в ученні про патогенез туберкульозу ґрунтується на визнанні його імунозалежним захворюванням [5-7]. Відомо також про тісний взаємозв'язок імунної системи і мікрофлори кишечника – склад мікроорганізмів у товстій кишці відіграє значну роль у формуванні вторинної недостатності [8-10]. Порушення кількісно-якісного складу мікрофлори товстої кишки сприяє розвитку алергічних реакцій [11-13].

Мета роботи – вивчення взаємозв'язку кількісних параметрів загального реактивного потенціалу організму, клітинного та гуморального імунітету, мікробіоценозу товстої кишки у часто хворіючих дітей, які мають віраж туберкулінової проби.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 66 часто хворіючих дітей віком 7-14 років, з них 27 мали віраж туберкулінової проби із нормергічною реакцією Манту з 2ТО ППД-Л (основна група) і 39 дітей – без віражу (група порівняння).

Оцінку загального реактивного потенціалу організму часто хворіючих дітей здійснювали шляхом вивчення якісно-кількісної характеристики гемограм за методикою Н.П. Мель (1990). Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові визначали методом непрямой імунофлюоресценції із застосуванням моноклональних антитіл до CD3+, CD4+, CD8+. Рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів (А, М, G) виявляли за допомогою радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini et al. (1965). Дослідження кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки проводили відповідно до методичних рекомендацій НДІЕМ ім. Г.Н. Габричевського (1986).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані оброблені статистично загальноприйнятими методами з підрахунком середньої арифметичної. Вірогідність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою парного t-критерію Ст'юдента для зв'язаних виборок. Розрахунки проводили з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows».

Результати досліджень та їх обговорення

Відомості про стан імунітету часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби представлені в таблиці 1.

Узагальнюючи результати аналізу популяційного складу лімфоцитів периферичної крові у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби, необхідно відзначити, що вміст популяцій лімфоцитів характеризується зниженням кількості зрілих CD3-лімфоцитів на 27,8 % порівняно з показниками у часто хворіючих дітей без віражу, хелперних індуючих клітин (CD4-лімфоцитів) – на 18,2 %, супресорів/цитотоксичних (CD8-лімфоцитів) – на 26,5 % – статистично достовірно

(P<0,05). Характерним для цих дітей виявилось підвищення співвідношення імунорегуляторних індексів: CD4/CD3 – на 13,6 % і CD4/CD8 – на 10,9 %.

Отже, у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби відзначається I ступінь імунної недостатності – порушення субпопуляційного складу Т-клітин (хелперний і супресорний варіанти недостатності), зменшення їхньої функціональної активності, посилення реакції на специфічний антиген. У часто хворіючих дітей без віражу туберкулінової проби спостерігається гіпосупресорний варіант недостатності клітинної ланки імунітету. Тому суперінфекція і супутні захворювання можуть створити умови для прогресування вторинної імунної недостатності та розвитку клінічних форм хвороби. Виявлені порушення в імунній системі вказують на необхідність імунологічного моніторингу часто хворіючих дітей за наявності віражу туберкулінової проби і їх реабілітації в умовах спеціалізованих центрів, а при можливості – на санаторно-курортному етапі.

Таблиця 1
Показники імунітету і загального реактивного потенціалу часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби (M±m)

Показник	Здорові діти, n=20	Основна група, n=27	Група порівняння, n=39
CD3+, %	57,4±2,2	35,7±3,9*	49,4±2,7
CD4+, %	44,3±2,1	29,7±1,9*	36,3±2,3
CD8+, %	22,2±1,4	13,9±1,3*	18,9±1,1
CD4/CD3	0,77±0,03	0,83±0,05	0,73±0,02
CD4/CD8	1,90±0,04	2,13±0,02*	1,92±0,03
IgA, г/л	1,77±0,06	1,29±0,03	1,36±0,04
IgM, г/л	1,27±0,04	1,79±0,03*	1,51±0,06
IgG, г/л	13,45±0,22	7,71±0,15	8,10±0,17
НЕК	0,50±0,05	0,49±0,07	0,50±0,04
КФП	471,2±12,8	935,6±11,8*	692,5±14,9
ІЛП	618,0±17,8	625,2±13,8*	766,3±23,1
АНО	337,1±14,9	506,1±15,8*	372,6±11,8

Примітка. Вірогідність розбіжності між показниками основної групи і групи порівняння (* – P<0,05).

Аналіз гуморальної ланки імунної системи часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби виявив зменшення концентрації сироваткових IgA на 5,2 %, IgG – на 4,9 % і підвищення вмісту IgM – на 18,5 % порівняно з показниками дітей без віражу, а порівняно з показниками здорових дітей – відповідно на 27,3 % (IgA), 42,7 % (IgG) і 36,2 % (IgM), що статистично достовірно (P<0,05), тобто захист організму здійснюється переважно макроглобулінами (IgM).

Показники загального потенціалу організму часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби характеризували різноспрямованість змін імунного статусу. Навантажувально-еритроцитарний коефіцієнт (НЕК) дозволяє зробити висновок щодо кисневої забезпеченості організму та глибини запального процесу і відповідає його рівню у дітей групи порівняння (0,49±0,07 проти 0,50±0,04), а також показнику здорових дітей (0,50±0,05). Це свідчить про достатню забезпе-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ченість киснем організму таких дітей і відсутність специфічного запального процесу навіть мінімальної активності.

Клітинно-фагоцитарний потенціал (КФП) у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби перевищував рівень дітей без віражу в 1,4 разу (935,6±11,8 проти 692,5±14,9), що вказує на вищу активність клітинних елементів білої крові – паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів (P<0,05).

Сенсибілізацію і реалізацію алергічних реакцій при інфекційному процесі, особливо специфічного характеру, відображає показник алергічної налаштованості організму (АНО). У часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби він склав 506,1±15,8 і перевищував рівень у дітей без віражу в 1,3 разу (372,6±11,8), а у здорових – в 1,5 разу (337,1±14,9), що вказує на наявність значнішої сенсибілізації та здатності до реалізації алергічних реакцій у часто хворіючих дітей з віражем (P<0,05).

Мікробіологічне дослідження виявило значніші зміни мікрофлори товстої кишки у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби порівняно з дітьми без віражу. У дітей основної групи I ступінь дисбактеріозу встановлено у 3,7 % випадків, II – у 85,1 %, III – у 11,2 %, а у дітей групи порівняння відповідно в 12,8; 84,7 і 2,5 % випадків (табл. 2).

Таблиця 2
Мікробний пейзаж товстої кишки часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби і без віражу

Мікроорганізм	Основна група, n=27		Група порівняння, n=39		Здорові діти, n=20
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	29,6	5	12,8	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11,1	2	5,12	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	7,4	3	7,6	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	7,4	2	5,12	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,7			Мікроби роду протей (0–10 ³)
Гриби роду <i>Candida</i>	5	18,5	4	10,2	Дріжджоподібні гриби (0–10 ⁴)
<i>Bifidobacterium</i> (<10 ⁷)	6	22,2	8	20,5	10 ⁷ і вище
<i>Lactobacillus</i> (<10 ⁴)	9	33,3	15	38,4	0–10 ⁴
<i>E. coli</i> зі зниженими ферментативними властивостями	13	48,1	17	43,5	до 10 %
<i>E. coli</i> , гемолізуючі форми	7	25,9	9	23,0	0 %
<i>E. coli</i> , лактозонегативні форми	1	3,7			до 5 %
<i>E. coli</i> , мала кількість (<10 ⁶)	3	11,1	4	10,2	
Мікробні асоціації	10	37,0	16	41,0	

Порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей обох груп обумовлено стафілококами і мікробними асоціаціями – 66,6 та 53,8 %. Найчастіше спостерігалися асоціації *Staphylococcus aureus* і *Klebsiella pneumoniae*, які склали у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби 11,1 проти 5,12 % (часто хворіючі діти без віражу).

Серед транзиторних представників мікрофлори товстої кишки, що перевищували кількісні припустимі значення (10⁴-10⁶) у часто хворіючих дітей

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з віражем в 29,6 % випадків виявлялися стафілококи, в 18,5 % – гриби роду *Candida*, в 11,1 % – *Klebsiella pneumoniae*, рідше *Enterobacter* – 7,4 %, в 1 випадку – *Proteus mirabilis*, а у дітей без віражу – відповідно у 12,8; 10,2; 5,12; 5,12 % випадків.

Серед ендогенних мікроорганізмів встановлено зниження вмісту бактерій роду *E. coli* ($<10^6$) у 11,1 та 10,2 % дітей обох груп. Майже половина дітей (48,1 і 43,5 %) мали збільшення кількості біоварів ешерихій зі зниженими ферментативними властивостями. Зменшення кількості *E. coli*, а також присутність у товстій кишці малоактивних її штамів сприяли посиленому росту умовно-патогенної флори, що підтверджують отримані нами дані. Так, вивчення мікроекології товстої кишки у дітей обох груп дозволило виявити у 14 (51,8 %) і 10 (25,6 %) обстежених наявність умовно-патогенної флори в кількості, яка перевищувала припустимі значення (10^4 - 10^6). На цьому фоні при бактеріологічному дослідженні у 7 (25,9 %) і 9 (23,0 %) дітей висівалися гемолізуючі кишкові палички.

У підтримці нормального мікробіоценозу товстої кишки значна роль належить лактобактеріям, які є мукозасоційованими мікроорганізмами і мають певне значення у колонізаційній резистентності кишечника. Знижений їх вміст мали 33,3 % часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби та 38,4 % дітей без віражу.

Таким чином, у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби і у дітей без віражу відбуваються зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету, загальному реактивному потенціалі організму та порушується мікрофлора товстої кишки, обумовлені пригніченням росту нормальних симбіонтів, особливо анаеробів, і розмноженням умовно-патогенних видів бактерій.

Висновки

1. У часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби відмічається імунна недостатність I ступеня – порушення субпопуляційного складу Т-клітин (хелперний та супресорний варіанти недостатності), зменшення їхньої функціональної активності, посилення реакції на специфічний антиген.

2. Часто хворіючі діти без віражу туберкулінової проби мають гіпосупресорний варіант недостатності клітинної ланки імунітету.

3. Суперінфекція і супутні захворювання у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби можуть створювати умови для прогресування

вторинної імунної недостатності та розвитку клінічних форм туберкульозу.

4. Захист організму часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби від специфічних агентів здійснюється переважно макроглобулінами – IgM.

5. Значні порушення мікробіоценозу товстої кишки у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби вимагають, поряд з імунокорекцією, включення в комплекс реабілітаційних програм заходів, які нормалізують мікроекологію товстої кишки.

Література

1. Аксенова В.А. Проблемы активного выявления туберкулеза у детей России // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях: Тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб, 2000. – С. 7.
2. Покровский В.В. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. – М.: ВОЗ, 2004. – 104 с.
3. Ерохин В.В. Туберкулезная агрессия. Остановить ее можно только радикальными мерами // Мед. газета. – 2000. – № 46. – С. 5.
4. Сиренко И.А., Шматко С.А. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 11. – С. 8-11.
5. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 6-9.
6. Перельман М.И. Туберкулез в России // Вакцинация. – 2002. – № 1. – С. 3-5.
7. Activation of peripheral phagocytes in BCG-vaccinated subjects / Vuotto M.L., Ielpo M.T., Liguori G. et al. // Luminescence. – 2000. – V. 3, N 15. – P. 11-20.
8. Стенина М.А., Воеводин Д.А., Скрипник А.Ю. Уровень сывороточных антител в условно-патогенной микрофлоре как маркер процесса формирования вторичного иммунодефицита у детей // Журн. микробиол. – 2001. – № 5. – С. 50-54.
9. Федотова Т.А., Михайленко А.А., Сергеева С.Ф. Роль дисбактериоза кишечника в формировании иммунной недостаточности у детей // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 341-345.
10. Increased Escherichia coli phagocytosis in neutrophils that havetransmigrated across a cultured intestinal epithelium Infect / Hotman P., Piche M., Far D.F. et al. // Immun. – 2000. – V. 2, N 68. – P. 449-455.
11. Коррекция нарушений местного иммунитета при дисбиозе кишечника у детей / Малиновская В.В., Коровина Н.А., Захарова И.Н. и др. // Русс. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 57-62.
12. Adherence characteristics S. aureus isolated from skin infections and atopic dermatitis / Akiyama H., Yamasaki O., Tada J., Arata J. // J. Dermatol. Sci. – 2000. – N 3. – P. 155-160.
13. Werner J., Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine leukotriene release in patients with atopic eczema // Br. Dermatol. – 2001. – V. 2, N 14. – P. 302-305.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

СкНKiTiKН Kf IMMUNE SYSTEM ANK MiCRKBiKcENKs THICK INTESTINES AT KFTEN ILL CHILKREN WITH CURVE Kf TUBERCULINE TEST

A.I. Bobrovytska, N.V. Yurinok, N.P. Kucherenko, S.P. Zayats

SUMMARY. Condition of immunity, the general reactive potential of an organism and microbiocenosis of thick intestines at 66 often ill children are studied: with a tuberculine tests curve – 27, without curve – 39.

It is established: at often ill children with curve of tuberculine test are observed helper and supressor, and at children without curve – hyposupressor variant of T-cellular insufficiency of immunity. Disorders of microbiocenosis of the thick intestines at often ill children are demanded the inclusion in a complex of rehabilitation programs the methods, that normalize its microecology.

Key words: often ill children, immunity, a curve of tuberculine test.

© Мощич О.П., 2008
УДК 616.5-002.3

О.П. Мощич

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ

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

Досліджено динаміку вмісту інтерферону (ІФН) в крові дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) різної етіології та різної тяжкості. Встановлено модулюючий вплив рекомбінантного ІФН-α на інтерферогенез при ГКІ, а також швидше зникнення при його застосуванні клінічних проявів хвороби.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, терапія, рекомбінантний інтерферон-α.

В Україні ГКІ займають одне з основних місць у структурі інфекційної захворюваності та дитячої смертності, поступаючись лише грипу і гострим респіраторним захворюванням [1, 2]. Згідно з офіційними даними, щорічно в Україні реєструється 45-50 тис. випадків ГКІ у дітей, що складає 60-70 % від загальної кількості захворюлих; на кожну дитину віком до 5 років припадає 1,3-2,3 випадку діареї в рік [3, 4]. У дітей раннього віку ГКІ перебігають тяжко й супроводжуються розвитком серйозних ускладнень [5, 6]. Вони завдають суттєвої шкоди здоров'ю дитини не лише під час гострого перебігу хвороби, але й часто після її закінчення. Тому необхідно удоско-

налювати лікування хворих на ГКІ різної етіології. Мало вивченими залишаються деякі особливості лікування вірусних діарей, сальмонельозу. Є поодинокі несистематизовані дані про застосування в лікуванні таких хворих препаратів рекомбінантного ІФН. Отримані результати не відбивають достатньо повно лікувальну дію цих засобів, не з'ясовано вплив такої терапії на динаміку вмісту цитокінів у крові.

Метою роботи було з'ясувати динаміку рівня інтерферону в крові дітей, хворих на ГКІ різної етіології, а також швидкість зникнення симптомів недуги під впливом комплексної терапії з використанням рекомбінантного ІФН-α.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 122 дитини віком від 3 міс. до 3 років, хворих на ГКІ, у тому числі 24 – на ротавірусний гастроентерит, 37 – на ГКІ змішаної етіології: ротавіруси разом зі сальмонелами, ешерихіями, шигелами, умовно-патогенними бактеріями (УПБ), 61 – бактерійної етіології (шигельоз, сальмонельоз, ешерихіоз, спричинені УПБ).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Залежно від методу лікування дітей розділили на дві групи. В основну групу ввійшли 69 хворих, зокрема, 14 дітей з ротавірусним гастроентеритом, 21 – з ГКІ ротавірусно-бактерійної етіології і 34 – з ГКІ бактерійної етіології. Середньотяжкий перебіг хвороби був у 23 дітей, тяжкий – у 46. Хворі отримували традиційне етіотропне і патогенетичне лікування (антибіотики, хіміотерапевтичні препарати, регідраційну терапію, яку проводили залежно від ступеня ексикозу, об’єму втрат рідини, що продовжувались у процесі лікування, та віку дитини, дезінтоксикаційні середники), а також лаферон. Препарат вводили внутрішньом’язово дозою 10 тис. МО на 1 кг маси тіла. Курс лікування становив 3-5 ін’єкцій з інтервалом 48 год.

Контрольна група, в яку ввійшли 53 дитини, хворі на ГКІ, суттєво не відрізнялась від основної за статтю, віком, етіологією захворювань і тяжкістю перебігу. Хворі отримували лише традиційне лікування.

Діагноз сальмонельозу, шигельозу, ешерихіозу, ротавірусного гастроентериту чи ГКІ, спричиненої УПБ, встановлювали на підставі характерних епідеміологічних даних, клінічних ознак і позитивних результатів загальноприйнятих бактеріологічних і вірусологічних досліджень блювотиння, промивних вод шлунка, випорожнень, сечі, крові, мазків слизу з ротоглотки, а також серологічних методів досліджень.

Рівень інтерферону в сироватці крові визначали за відповідною методикою [7] у відділі вірусології ІЕІХ (зав. відділом – докт. мед. наук, проф. Рибалко С.Л.). Активність сироваткового інтерферону оцінювали за пригніченням цитопатичної дії тест-вірусу (вірусу везикулярного стоматиту) у культурі клітин фібробластів людини М-41. За титр ІФН приймали величину, обернену до розведення проби, при якій спостерігався захист 50 % клітин від цитопатичної дії тест-вірусу. Рівень ІФН у здорових дітей становив (10,6±6,7) МО/мл [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка рівня сироваткового інтерферону в дітей, хворих на ГКІ, які отримували різне лікування, представлена в таблиці 1.

З результатів, наведених у таблиці 1, видно, що вплив рекомбінантного інтерферону на динаміку вмісту сироваткового інтерферону залежав як від етіології, так і ступеня тяжкості ГКІ. При ротавірусному гастроентериті він був найбільшим. Так, у хворих, які отримували лаферон, при середньому ступеню ротавірусного гастроентериту відзначено суттєве зниження рівня сироваткового інтерферону, а при тяжкому – його підвищення. У дітей, які отримували традиційне лікування, вміст інтерферону в сироватці крові протягом хвороби не змінювався.

Таблиця 1

Динаміка вмісту сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ різної етіології та тяжкості при різних методах терапії (МО/мл, M±m)

Етіологія ГКІ	Період хвороби					
	гострий		рання реконвалесценція			
	середній ступінь тяжкості (n=41)	тяжкий ступінь (n=81)	контрольна група		основна група	
			середній ступінь тяжкості (n=18)	тяжкий ступінь (n=35)	середній ступінь тяжкості (n=23)	тяжкий ступінь (n=46)
Ротавірусна	29,0±1,2*	9,1±0,7	29,1±0,9*	9,3±0,9	16,4±0,7 [#] &	12,1±0,4 [#] &
Бактерійна	11,3±1,4	3,3±0,3	12,7±1,5	3,9±0,4	8,4±0,7 [#] &	5,8±0,5 [#] &

Примітки: * – достовірність різниці порівняно зі здоровими дітьми (10,6±6,7) МО/мл,
– достовірність різниці порівняно з групою контролю,
& – достовірність різниці порівняно з часом госпіталізації.

При бактерійних ГКІ вплив лаферону на вміст сироваткового інтерферону був таким: при середньотяжкому перебігу хвороби відзначалось суттєве зниження його рівня, а при тяжкому – підвищення.
Отже, введення лаферону дітям з ГКІ зумовлювало, так би мовити, модулювальний вплив на інтерфероногенез.
Застосування інтерферону в дітей, хворих на ГКІ різної етіології, позитивно впливало на динаміку симптомів захворювання (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, включення лаферону до комплексної терапії ГКІ різної етіології сприяло швидшому зникненню патологічних симптомів захворювання. Такі основні симптоми ГКІ, як гарячка, інтоксикація, діарея, блювання, здуття живота на фоні лаферонотерапії зникали на 2-3 дні раніше порівняно з контрольною групою. Крім того, у хворих на ГКІ, які отримували лаферон, приєднання внутрішньолікарняних інфекцій (ГРВІ, пневмонія) відзначалось у 2 рази рідше. Якщо вони й виникали, то тяжкість їх була меншою, в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Тривалість клінічних проявів ГКІ різної етіології в дітей при різних методах лікування (у добах, M±m)

Група хворих	Гарячка	Інтоксикація	Діарея	Блювання	Здуття живота
ГКІ ротавірусної етіології (n=24)					
Контрольна (n=10) середньої тяжкості тяжкого ступеня	3,2±0,4 4,6±0,6	4,1±0,5 6,1±0,8	4,8±0,3 7,4±0,5	1,6±0,3 2,2±0,4	2,3±0,5 3,6±0,5
Основна (n=14) середньої тяжкості тяжкого ступеня	1,8±0,3* 2,2±0,4*	2,4±0,6* 2,6±0,6*	3,7±0,3* 6,3±0,4*	1,1±0,4 1,5±0,3	1,7±0,4 2,6±0,4
ГКІ ротавірусно-бактерійної етіології (n=37)					
Контрольна (n=16) середньої тяжкості тяжкого ступеня	6,8±0,6 10,4±0,6	6,9±0,4 11,3±0,7	8,4±0,6 12,1±0,4	2,0±0,4 2,9±0,5	3,2±0,6 4,4±0,7
Основна (n=21) середньої тяжкості тяжкого ступеня	5,1±0,4* 8,2±0,6*	5,4±0,6* 9,6±0,4*	6,6±0,3* 8,4±0,6*	1,6±0,5 1,9±0,6	2,3±0,6 4,1±0,6
ГКІ бактерійної етіології (n=61)					
Контрольна (n=27) середньої тяжкості тяжкого ступеня	6,7±0,8 11,0±0,6	7,0±0,7 11,6±0,7	8,2±0,8 11,8±0,6	2,2±0,6 3,0±0,6	3,3±0,9 4,3±0,8
Основна (n=34) середньої тяжкості тяжкого ступеня	5,0±0,4* 8,0±0,9*	5,4±0,5* 8,2±0,4*	6,8±0,9 8,6±0,8*	1,8±0,4 2,0±0,8	3,0±0,7 4,3±0,9

Примітка: * – достовірність різниці між основною та контрольною групою (P<0,05)

основній групі не було такого ускладнення, як пневмонія.

Таким чином, у дітей, хворих на ГКІ як вірусної, так і бактерійної природи, застосування лаферону прискорювало клінічне одужання.

Противірусна дія рекомбінантного інтерферону зумовлена його здатністю пригнічувати транскрипцію вірусних РНК в інфікованих клітинах [9, 10]. Захисна дія ІФН при бактерійних інфекціях реалізується через корекцію функції фагоцитуючих клітин [11, 12]. Активуються також фактори і механізми, що підвищують стійкість організму до впливу бактерій та їх токсинів: підвищення фагоцитарної активності, утворення імуноглобулінів, посилення цитотоксичності клітин-кілерів [13, 14]. Встановлено, що ІФН послаблює дію токсинів на клітинні й тканинні структури як за рахунок підвищення функціональної активності фагоцитів, сприяючи тим самим елімінації ендотоксину з організму, так і внаслідок підвищення стійкості клітин до безпосереднього впливу токсинів бактерій, що визначає його протитоксичний ефект [11].

Висновки

1. Рекомбінантний інтерферон-α у комплексному лікуванні дітей з ГКІ різної етіології здійснює

вибірковий позитивний вплив на вміст сироваткового ІФН: сприяє його нормалізації – зменшенню при середньому ступені тяжкості хвороби і підвищенню – при тяжкому.

2. Призначення препарату пришвидшує зникнення гарячки, інтоксикації, діареї, блювання, здуття живота, запобігає приєднанню внутрішньолікарняних інфекцій.

Література

1. Крамарев С.О., Палатна Л.О. Лікування гострих кишкових інфекцій у дітей за допомогою препарату смекта // Современная педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 64-66.
2. Крамарев С.О., Дмитрієва О.А. Досвід застосування орального цефалоспорино III покоління цефіксу в терапії гострих кишкових інфекцій у дітей // Здоров'я України. – 2007. – № 11-12. – С. 70-71.
3. Ершова И.Б. Этиопатогенетическая терапия инфекционной диареи в практике врача-педиатра // Там само. – 2007. – № 21 (154). – С. 72-73.
4. Дзюблик І.В., Шунько Є.Є., Катоніна С.П., Крамарев С.О. Ротавірусна інфекція: Навчально-методичний посібник. – К., 2004. – 116 с.
5. Особливості лікування секреторних та інвазивних діарей у дітей / Чернишова Л.І., Костюк О.П., Самарін Д.В. та ін. // ПАГ. – 2000. – № 1. – С. 19-22.
6. Незгода І.І. Сальмонельозна інфекція у дітей – клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2002. – 38 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

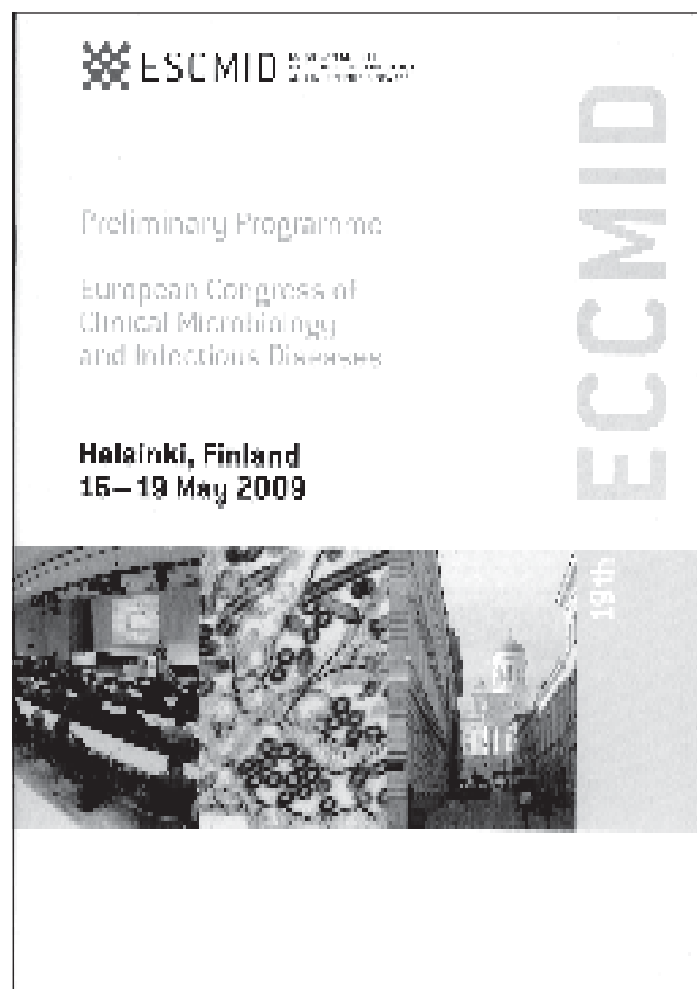
7. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.
8. Таринская О.Л. Сравнительная эффективность препаратов интерферона и его индукторов при острых пневмониях у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991. – 18 с.
9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
10. Спивак Н.Я. Антибактериальная активность препаратов интерферона и его индукторов в различных биологических системах: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Киев, 1988. – 45 с.
11. Братусь Е.В. Протективное действие индукторов интерферона при бактериальных инфекциях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991. – 16 с.
12. Ганова Л.А. Некоторые механизмы антибактериальной эффективности интерферона 1 типа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991. – 16 с.
13. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford: University Press, 1994. – 284 p.
14. Малеева Л.И., Сергеев В.В., Печеркина С.И. и др. Влияние препаратов интерферона на повышение чувствительности бактерий к антибиотикам // Антибиот. и химиотерап. – 1988. – № 11. – С. 820-823.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF RECOMBINED INTERFERON AT ACUTE CHILDREN'S INTESTINAL INFECTIONS

Moshchych O.P.

SUMMARY. *The dynamics of maintenance of interferon (IFN) in blood of children, acute intestinal infections patients of different etiology and different severity is investigated. Modulating influence of recombined IFN- α on interferogenesis at acute intestinal infections is set, and also more quick disappearance during its application of clinical signs of the disease.*

Key words: *acute intestinal infections, therapy, recombined interferon- α .*



Scientific Secretariat
15th ECCMID
c/o ESCMID Executive Office
Association House, P.O. Box, 4002 Basel, Switzerland
Phone: +41 61 686 77 99, Fax: +41 61 686 77 98
Email: eccmid@escmid.org

Ж.О. Ребенко

СЕПСИС: РОЗПІЗНАВАННЯ І ЛІКУВАННЯ

Мінськ (Білорусь)

З позицій доказовості обґрунтовано абсолютну неспроможність поширеної синдромальної гіпотези сепсису (С) як синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Абсолютна більшість хворих на С, лікування яких здійснювалося з позицій синдромальної гіпотези, помирала. Натомість інфектологічна теорія розглядає С як нозологічно самостійне бактерійне або грибкове імуносупресивне інфекційне захворювання з характерними сепсисними патоморфологічними тканинними процесами. Лікування таких хворих з позицій інфектологічної теорії супроводжується летальністю, що наближається до 1 %.

Наведено науково обґрунтоване бачення етіології, патогенезу, клініки та діагностики С. З інфектологічних позицій розглянута класифікація цієї хвороби, а також найбільш ефективне лікування, спрямоване на усунення безпосередньої причини недуги – збудника/збудників і подолання імунної недостатності.

Ключові слова: сепсис, діагностика, лікування.

Сепсис – надзвичайно небезпечне інфекційне захворювання, що перебігає без спонтанного одужання у вигляді хронічної пандемії, що триває безперервно. Жодна людина не застрахована від захворювання на сепсис.

Нині С на Заході монополює зайнята «критична медицина», а у нас служба анестезіології/реаніматології, проте С, як і раніше, є загально-медичною проблемою і відомості про С повинні бути загальномедичним надбанням, тому що С буває в практиці всіх лікарів. Лікарі клінічного профілю всі без винятку повинні бути обізнані з природою С, щоб мати достатнє уявлення про його діагностику і лікування.

Сепсис відомий медицині з часів Гіппократа. Термін «сепсис» – «гниття живцем» – запропонований Гіппократом, проте, незважаючи на багатовікову популярність, С продовжує залишатися найскладнішим для сприйняття і багато в чому все ще дуже загадковим захворюванням.

Сепсис – єдине інфекційне захворювання, стосовно якого немає загальноприйнятої науко-

вої точки зору, через що С розглядається двояко – або як:

а) системний запальний синдром різної етіології, або як

б) класичний сепсис – нозологічно самостійне бактерійне або грибкове імуносупресивне інфекційне захворювання з характерними сепсисними патоморфологічними тканинними процесами.

Уявлення про С як системний запальний синдром базуються на синдромальній системно-запальній гіпотезі С [1, 2].

Уявлення про класичний сепсис засноване на інфектологічній теорії С [3, 4].

Хоча системно-запальна гіпотеза С найбільш популярна, вона не має доказової бази, тому що прийнята не в процесі наукової дискусії, а на договірній погоджувальній конференції товариства критичної медицини і чомусь торакальних хірургів у 1991 р. в Чикаго [1, 2].

Зусиллями авторитетів західної синдромальної критичної медицини С розглядається на основі синдромальної гіпотези як синдром системної запальної відповіді (SIRS/CARS) вірусної, бактерійної і паразитарної етіології [1, 2, 5, 6]. Синдромальна гіпотеза С активно пропагується як передова і новаторська, тоді як інфектологічна ретельно замовчується. Але про якість теоретичної концепції необхідно судити не за визначеннями й оцінками її авторів, а за її практичною результативністю.

При лікуванні С як інфекційної хвороби (тобто на базі інфектологічної теорії), летальність хворих на С в три рази нижча, ніж при лікуванні С як системного запального синдрому. Отже, передовою і новаторською повинна називатися не синдромальна, а інфектологічна точка зору на С, оскільки в клінічній медицині моментом істини є, як відомо, результат лікування [3, 4, 7]. Усякі теорії і практичні дії, якими б перспективними вони не представлялися, повинні бути негайно залишені, якщо вони погіршують результат лікування. На жаль, об'єктивні думки обтяжуються кон'юнктурними міркуваннями. Тому лікування С як запально-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

го синдрому не тільки не залишене, але й, незважаючи на «невиправдану летальність» 50 % і більшу, активно протиставляється професійній протисепсисній етіотропній терапії [7-9].

Сепсис є генералізованою інфекцією бактерійної і/або грибкової етіології в імуннедостатньому організмі [3, 4].

Всі особливості сепсисного процесу: септицемія (інтенсивна бактеріємія з дисемінацією збудника і формуванням вторинних сепсисних вогнищ), відсутність легких і стертих форм хвороби, особлива тяжкість і неможливість спонтанного одужання, тобто ациклічність і злоякісність, що довго були предметом подивів і суперечок, одночасно пояснюються імунною недостатністю відносно збудника/збудників сепсису. Доказом імунозалежності сепсисного процесу є наявність у хворих на С:

1) ознак функціональної імунної недостатності [3, 4, 10, 11];

2) морфологічних ознак імунної недостатності [11-14];

3) позитивного результату імунокоригувальної терапії [3, 4, 8, 10, 11, 14-17].

Причиною сепсисної імунної недостатності слід вважати супресивну дію антигенів і суперантигенів збудника/збудників С на протективні та репаративні функції імунітету хворих на С. Сепсисна імуносупресія транзиторна, вона ліквідується з пригніченням збудника в процесі лікування С [4].

Початок захворювання відбувається шляхом формування первинного сепсисного вогнища, яке відрізняється від інфекційного вогнища тим, що розмноження збудника/збудників в інфекційному вогнищі (первинна бактеріємія), хоча і з напруженням, але контролюється імунітетом. Тому несепсисні інфекційні захворювання перебігають циклічно, тобто доброякісно, і закінчуються одужанням, якщо не стається небезпечних ускладнень, що порушують їх доброякісну циклічність.

При розвитку первинного сепсисного вогнища формується імунна недостатність у зв'язку з імуносупресивною дією антигенів і суперантигенів збудників С на функції імунітету хворих, через що репродукція збудника у вогнищі контролюється неналежним чином або зовсім не контролюється імунітетом. Сепсисне вогнище не тільки залишається місцем репродукції збудника, але й стає джерелом його дисемінації і формування нових (вторинних) сепсисних вогнищ, звідки стається «запалення» організму збудником/збудниками і їх токсинами. Ослаблення імунного нагляду «вклю-

чає зелене світло збуднику» і захворювання розвивається ациклічно, по наростаючій, тобто злоякісно. Без спеціального терапевтичного втручання одужання стає недосяжним [3, 4, 12].

Розрізняють С первинний, коли на нього захворюють практично здорові особи, і вторинний С, що виникає у хворих на діабет, злоякісні новоутворення, цироз печінки та інші тяжкі захворювання, тобто в імуноскомпрометованих осіб. Хоча вторинний С трапляється приблизно в 10 разів частіше за первинний, більшість імуноскомпрометованих людей помирає від своїх основних захворювань, але не від С. Отже, визначальною причиною сепсисної імунної недостатності і при вторинному С необхідно вважати збудника/збудників С, незважаючи на підготовлену імунну неповноцінність. Початкова імунна недостатність при вторинному С полегшує, але не зумовлює розвиток С.

Збудниками С можуть бути грампозитивні, грамнегативні, анаеробні, патогенні та умовно-патогенні аеробні бактерії і гриби, здатні спричинити бактеріємію і фунгемію. Небактеріємічні збудники, наприклад, збудники дифтерії, холери, правця, ботулізму, кашлюку і подібні до них, не викликають С. Мало- й умовно-патогенні збудники частіше стають причиною С порівняно з патогенними, ймовірно, тому, що контакт з патогенними збудниками значно обмеженіший, ніж з умовно-патогенними. Чому співіснування з умовно-патогенними мікроорганізмами, найчастіше нешкідливими і, можливо, небезкорисними для «тренування імунітету», в окремих ситуаціях несподівано виливається в С, залишається невідомим.

Віруси і найпростіші (*Protozoa*) не знайдені як збудники С ні за допомогою клінічних, ні патоморфологічних (клініко-анатомічних) досліджень [3, 4, 8, 13, 18]. Автори синдромальної гіпотези С, які заявили про можливість будь-якої етіології С, у тому числі вірусної і протозойної [1, 2], досі не представили жодного доведеного випадку С вірусної або протозойної етіології.

Кількість збудників С не встановлено. Сепсис належить до поліетіологічних інфекцій, визначити кількість збудників яких неможливо. На відміну від інфекцій моноетіологічних, патогенез і симптоматику яких визначають видові (чума, холера, кір, краснуха і багато інших) і родові (сальмонельоз, шигельоз, ерсиніоз, Лайм-бореліоз, грип і т.п.) властивості конкретних збудників, патогенез і симптоматику поліетіологічних інфекцій (сепсис, інфекційний ендокардит, стенозуючий ларингіт

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

(вірусний круп), пневмонія, харчова токсикоінфекція) формують не стільки своєрідність збудників, скільки додаткові визначаючі обставини. Для пневмонії, інфекційного ендокардиту, вірусного крупу визначальною обставиною є локалізація запального процесу, для харчової токсикоінфекції – розмноження збудника в харчовому продукті до рівня хвороботворної біомаси, для С – імуносупресія у зв'язку з репродукцією збудника/збудників і формування сепсисного вогнища.

Отже, сепсис є генералізованою (септицемічною) бактерійно-грибковою інфекцією, особлива тяжкість і небезпека якої визначається вторинною імунною недостатністю, спричиненою імуносупресивною дією збудника.

Безпосередній механізм розвитку сепсисної імуносупресії і конкретний сепсисний дефект імунітету (імунологічна формула С) залишаються поки остаточно нез'ясованими.

Синдромальна системно-запальна гіпотеза С [1, 2, 5, 6] не має відношення до його патогенезу. Вона не в змозі достовірно пояснити жодного з клінічних проявів С. При практичному використанні синдромальної гіпотези відбувається деградація діагностики і лікування С.

В Барселонській декларації із С 2002 р. автори синдромальної гіпотези вимушені визнати свою безпорадність перед надзвичайно високою летальністю хворих на С, лікування яких здійснювалося з позицій синдромальної гіпотези С [9, 19]. Тоді як лікування таких хворих з позицій інфектологічної теорії супроводжується летальністю, що наближається (!) до 1 % [3, 4, 20].

Механізм формування сепсисної імуносупресії – найскладніша загадка С. Однак вражаючий успіх імунорієнтованої терапії С за допомогою ІЛ-2 – препарат ронколейкін (Росія, Україна), пролейкін (США), – вселяє обґрунтовану надію на швидке розшифрування імунологічної формули С і остаточно затвердження інфектологічної концепції С [3, 4, 12].

Клінічна симптоматика С відображає основні закономірності сепсисного процесу. Так, тривалість і тяжкість хвороби визначаються інтенсивністю проліферації збудника в сепсисному вогнищі, яка залежить від глибини імуносупресії.

При нелімітованому розмноженні збудника в первинному сепсисному вогнищі формується найгостріший С із катастрофічним наростанням тяжкості, розвитком поліорганних дисфункцій та інфекційно-токсичного (сепсисного) шоку. Симптоматика найгострішого С елементарна: гарячка,

геморагічне висипання, наростаюча тяжкість і шок. Хвороба триває 1-3 доби. Якщо інтенсивна терапія запізнюється, летальний вислід настає протягом доби з розвитком шоку. Шок – обов'язковий клінічний компонент найгострішого С. Хоча генералізована форма менінгококової інфекції з інфекційно-токсичним шоком – класичний приклад найгострішого С, гострий С ніколи не спричиняється менінгококом. Безумовно, можливі й інші етіологічні варіанти найгострішого С, наприклад, чумний, стафілококовий.

При менш значній імуносупресії розмноження збудника в первинному сепсисному вогнищі менш інтенсивне, у зв'язку з чим формується менш злоякісний і триваліший варіант хвороби – гострий С, який розвивається в дві стадії. Перша, початкова стадія гострого С є септицемічною. Не викликає сумніву, що початкові прояви гострого С у стадії септицемії залежать від інтенсивності розмноження збудника в первинному сепсисному вогнищі. Якщо проліферація збудника виявляється інтенсивною, захворювання в найближчі доби стає тяжким з наростаючою гарячкою і небезпечною інтоксикацією. При менш інтенсивному розмноженні збудника симптоматика 1-ї септицемічної стадії хвороби може виглядати мало вражаючою: гарячка невисока і необов'язково постійна, інтоксикація помірна. В подібній ситуації гострий С не справляє враження тяжкої хвороби. Ані хворий, ані лікар (якщо він не з'ясував, що йдеться про початкову стадію гострого С) можуть не підозрювати, з яким небезпечним захворюванням мають справу. Якщо антибіотикотерапія, яка проводиться на цій стадії, виявиться успішною, збудник ліквідується і настає одужання. Уявна легкість хвороби з швидким і нескладним лікуванням не справляє враження С, який в подібних ситуаціях, як правило, не діагностується.

Але якщо терапія виявиться недостатньо ефективною, то процес, відповідно до природи С, розвивається по наростаючій: збудник дисемінує з формуванням вторинних сепсисних вогнищ і захворювання переходить в другу, заключну септикопемічну стадію гострого С. Стан хворого значно погіршується. Триваюча гарячка стає вищою і постійною з можливими гектичними «сплесками» через «звільнення» у кров множинних сепсисних вогнищ – «бактерійні зливи». Інтоксикація досягає максимуму. З'являються ознаки органних уражень, можливий сепсисний менінгіт або інфекційно-токсичний (сепсисний) шок – фатальні ускладнення гострого С. Хворого може врятувати

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тільки високопрофесійна етіотропна протисепсисна терапія. Якщо вона запізнюється або підміняється інтенсивною синдромальною терапією, летальний вислід неминучий через поліорганну недостатність і/або торпідний інфекційно-токсичний шок. Стадія септицемії триває від 2-3 до 14 діб.

Визначальною клінічною особливістю гострого С є локалізація первинного сепсисного вогнища, у зв'язку з чим розрізняють: синус-тромбоз С, отогенний С, генітальний жіночий С, абдомінальний хірургічний С, рановий С, сепсис з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища, С

із неуточненою локалізацією первинного сепсисного вогнища – криптогенний С.

При тривалій персистенції збудника в первинному сепсисному вогнищі (наприклад, на клапанах серця і/або іншої локалізації) формується хронічний С. Симптоматика хронічного С розвивається за загальною сепсисною закономірністю та складається з локальних проявів і характерних ознак сепсисного процесу. Тривалість хвороби – місяці й роки. Без протисепсисного лікування летальний вислід неминучий, чим підтверджується розтягнута в часі сепсисна ациклічність.

Загальну кількість клінічних форм і варіантів С представляє таблиця 1.

Таблиця 1

Клінічні форми і варіанти сепсису

Найгостріший С	Грампозитивний і грамнегативний бактерійний С
Гострий С – бактерійний і грибковий С	Синус-тромбоз С, отогенний С, гінекологічний С, абдомінальний хірургічний С, рановий С, сепсис з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища, сепсис з неуточненою локалізацією первинного сепсисного вогнища – криптогенний С
Хронічний С	Тривала персистенція первинного сепсисного вогнища, сповільнений розвиток хвороби

Кожна клінічна форма С володіє оригінальною і досить складною симптоматикою, на чому ґрунтується клінічне розпізнавання С. Багатоманітність симптоматики – найважливіша клінічна закономірність С. Уявлення про С як запальний синдром (CC3B/SIRS), який має всього декілька (від 2 до 6) елементарних ознак неспецифічного запального процесу [1, 2], є проявом непоінформованості і некомпетентності про клінічну суть сепсисного процесу.

Найгостріший С реєструється в межах 1 % загальної сепсисної захворюваності.

Хронічний С, зокрема, хронічний інфекційний ендокардит, статистично може не зараховуватися до С. Інші форми хронічного С діагностуються дуже рідко. Отже, основну кількість сепсисних захворювань складає гострий С.

Видові особливості збудника відносно мало відображаються на клінічній симптоматиці С. Мова може йти тільки про те, що грамнегативний С в цілому перебігає тяжче, і тому вже на початковій стадії становить більше труднощів для лікування порівняно з грампозитивним С. Сепсис, спричинений *S. aureus*, тяжчий, ніж спричинений *S. epidermidis*. Грибковий С буває або вторинним, або асоційованим. Найгостріший грибковий С не описаний.

Етіологічною особливістю С є можлива наявність декількох збудників одночасно – асоційо-

ваний С – щоправда без того, щоб це явище істотно проявлялося клінічно. В процесі хвороби можлива зміна збудників і/або поява нового (додаткового) збудника, що не обов'язково вносить клінічно значущі зміни у симптоматику. Про появу нового збудника доводиться підозрювати в процесі лікування, коли здавалося б цілком достатня етіотропна терапія несподівано «спотикається» і втрачає ефективність. Необхідні термінові посіви крові. Причина може полягати в появі нового збудника, резистентного до антибіотикотерапії, що проводиться (без чого не могло б статися його проникнення). Допускається можливість виселення умовно-патогенних бактерій з кишечника – «транслокація» збудника – із створенням нового сепсисного вогнища/вогнищ. Поява нового збудника/збудників у процесі лікування, в тому числі й «транслокація» (якщо така можлива), є показником недостатньо активної антибіотикотерапії. При належній етіотропній терапії стається гарантоване пригнічення збудника з ліквідацією сепсисних вогнищ і відновленням протективних і репаративних функцій імунітету, тобто повне одужання, особливо із застосуванням адекватної імуноактивної терапії.

Діагностика С клінічна: симптоматика конкретного випадку використовується як привід для обґрунтованої підозри на С, ознаки ациклічності – як клінічна підстава для діагнозу, оскільки

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ациклічність – універсальний клінічний прояв сепсисного процесу.

Ациклічність виявляється неухильним посиленням хвороби у вигляді наростаючої тяжкості з появою нових симптомів і синдромів, тобто розвитком хвороби тільки по наростаючій. При найгострішому С, синус-тромбоз С, генітальному післяабортному С ациклічність виглядає демонстративно. Такі клінічні форми С легко розпізнаються при первинному контакті з хворим. Однак септицемічна стадія гострого С з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища може розвиватися без демонстративних проявів ациклічності. Але триваюча нібито без причини гарячка, відомості про початкові (з анамнезу) і подальші прояви хвороби, а також динаміка лабораторних показників дозволяють знайти ациклічність, що намічається.

Діагностичне значення лейкограми стає істотним, якщо виявляються її наростаючі зміни в динаміці хвороби.

Виявлення первинного сепсисного вогнища – дуже значуща клінічна діагностична ознака. При отогенному С, синус-тромбоз С, генітальному післяабортному/післяродовому С, хірургічному абдомінальному С, наприклад, після перфоративного апендициту чи деструктивного холециститу, локалізація первинного сепсисного вогнища сумнівів не викликає. Але може знадобитись тотальне обстеження, щоб знайти первинне сепсисне вогнище. Можливі ситуації – криптогенний С, – коли первинне сепсисне вогнище за життя не виявляється, а іноді його не вдається знайти й помертло.

Ізоляція збудника уточнює етіологію випадку і антибіотикорезистентність збудника, але не служить гарантованим доказом наявності С, оскільки з крові збудник може виділятися при різних, але не обов'язково сепсисній, бактеріємії. Посіви венозної, а при інфекційному ендокардиті переважно артеріальної крові, повинні бути численними з використанням середовищ для грампозитивних, грамнегативних, аеробних, анаеробних бактерій і грибів. Посіви поза антибіотикотерапією (якщо дозволяє ситуація) більш результативні. Для надійності визначення антибіотикорезистентності доцільне отримання 2 і більше ізолятів збудника.

Терапія С дуже успішна, якщо вона заснована на розумінні С як нозологічно самостійного інфекційного захворювання, а не системно-запального синдрому (SIRS/CARS). Лікування С відповідає принципу етіотропності, тобто спрямо-

ване на усунення безпосередньої причини хвороби – збудника/збудників і подолання імунної недостатності.

Для пригнічення і ліквідації збудника застосовуються цілеспрямовані бактерицидні антибіотики. Цілеспрямований підбір антибіотиків, якщо збудник не отриманий у чистій культурі, здійснюється клінічно, використовуючи групові відмінності симптоматики грампозитивного і грамнегативного С.

Емпіричне використання антибіотиків максимально широкого спектру дії найчастіше є наслідком нестачі обізнаності та клінічного досвіду. Антибіотики надширокого спектру дії володіють надмірним дисбіотичним побічним впливом, але поступаються в терапевтичній ефективності спеціально підібраним антибіотикам вузького спектру дії і є найдорожчими [4, 21].

Дози антибіотиків при лікуванні С повинні бути максимально високими. Золотим стандартом антибіотикотерапії С є використання антибіотиків у найвищих фармакопейних дозах, а бета-лактамних антибіотиків – у мегадозах, які в 5-10 разів перевищують найвищі фармакопейні дози. Необхідний максимально суворий нагляд за можливими проявами побічних дій при такій інтенсивній антибіотикотерапії [4, 21].

Для відновлення протективної і репаративної функцій імунітету при С найефективнішим виявився генноінженерний ІЛ-2 – препарат ронколейкін (виробництво «Биотех» – Санкт-Петербург (Росія) і «Біофарма» – Київ). Заповнюючи дефіцит ендогенного ІЛ-2, ронколейкін забезпечує корекцію імунної недостатності хворих на С, оптимізацію захисної і відновної функцій імунітету та підвищення репродукції ендогенного ІЛ-2 [1, 4, 7, 17, 18, 20].

При С ронколейкін вводять внутрішньовенно у дозі 0,5 мг (500 000 МО) в 400 мл фізіологічного розчину хлориду натрію протягом 4 год тричі, з інтервалом у 3 доби. Інші способи введення ронколейкіну при гострому С не апробовані. Додавання 4-8 мл 10 % альбуміну до розчину ронколейкіну бажане, але не суворо обов'язкове [4, 7, 8, 18, 20].

За необхідності (сепсисний шок, дистрес-синдром та ін.) етіотропне протисепсисне лікування доповнюється синдромальною терапевтичною підтримкою. При використанні синдромального лікування необхідне дотримання терапевтичної «субординації»: етіотропна терапія в лікуванні С має обов'язкову перевагу.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Анестезіологи/реаніматологи через свою синдромальну професійну орієнтацію, а звідси і схильність до синдромального розуміння С, при лікуванні С віддають перевагу синдромальній терапії, через що етіотропне лікування опиняється на другому плані і стає неповним. Прикладом є огляди лікування С, представлені анестезіологами/реаніматологами в літературі [7, 9], де перевага віддається саме синдромальному лікуванню. Значення імунівідновної терапії і ронколейкіну (зарубіжний пролейкін) у них не підкреслюється. В Російському виданні рекомендована емпірична антибіотикотерапія препаратами максимального широкого спектру дії, тобто без спеціального підбору, а також деескалаційна антибіотикотерапія, хоча остання відповідає лікуванню пневмонії, але не С. Такого роду лікування С не достатньо професійне, через що летальність хворих на С у відділеннях реаніматології складає від 30 до 50 % і більше [7-9].

У протисепсисних центрах інфекційних лікарен у 80-ті роки летальність хворих на С складала в середньому 13 %, хоча тоді не було ані сучасних антибіотиків, ані ронколейкіну [3]. При професійному використанні сучасної протисепсисної етіотропної терапії виникає реальна можливість добиватися одужання у всіх терапевтично незададених випадках С [4, 15, 20].

Хворі на С могли б видужувати так же успішно й у відділеннях реаніматології/анестезіології, якби отримували там належну протисепсисну терапію. Але для цього лікарям вказаних відділень було б потрібно «перебудуватися»: облишити штучно внайдену синдромальну гіпотезу С і почати вивчати С в його природному вигляді, тобто як нозологічно самостійну інфекційну хворобу. І освоювати терапію С з інфектологічних, а не синдромальних позицій. Але тоді б виявилось, що з 1991 р. вони перебували під гіпнозом помилкової теорії (яку звикли приймати за абсолютну істину), прирікаючи хворих на С на «непросто високу» летальність. Синдромальна гіпотеза С приречена. Але реаніматологи все ще не в змозі проявити готовність до такого роду «перебудови» через свою професійну ідеологію.

Література

1. Bone R.C, Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis // Chest. – 1992. – V. 101. – P. 1644-1655.
2. Bone R.C, Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and

guidelines for innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – V. 20, № 6. – P. 864-874.

3. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. – Тбилиси: «Мецниереба», 1988. – 807 с.

4. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 278 с.

5. Bone R.C. Sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med. – 1996. – V. 24. – P. 1125-1129.

6. Bone R.C., Godzin C.I., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. – 1997. – V. 112. – P. 235-243.

7. Гучев И.А., Клочков О.И. Оптимизация терапии сепсиса // Воен.-мед. журн. – 2003. – № 9. – С. 23-30.

8. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб: Диалект, 2006. – 295 с.

9. Коэн Д. Современные подходы к лечению сепсиса: есть ли новые надежды? // Клиническая микробиология и анти-микробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 300-312.

10. Гринев М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. ИЛ-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Анестезиол. и реаниматол. – 1994. – № 6. – С. 25-28.

11. Ребенок Ж.А., Дорофеев В.М., Лукьянов Н.В. и др. Ронколейкин (ИЛ-2) – новейшее средство иммунотерапии инфекционных болезней // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных болезней: Матер. Респ. науч.-практ. конф. (Гомель, 13-14 декабря 2001 г.). – С. 259-263.

12. Белецкий С.М., Карлов В.А., Кристин О.Л. и др. Об-щая иммунология сепсиса // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 34-39.

13. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологи-ческая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб: Сотис, 1993. – 363 с.

14. Юдина С.М., Снимщикова И.А., Аргунова Е.А. и др. Коррекция тяжелого иммунодефицита при сепсисе // Человек и лекарство: Тез. докл 4-й Росс. нац. конгр. (Москва, 8-12 апреля 1997 г.). – М., 1997. – С. 305.

15. Степанов А.В., Хлопунова О.В., Лебедев В.Ф., Козлов В.К. Применение дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека для профилактики и лечения гнойно-септической патологии в эксперименте // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 51.

16. Hustinx W., Benaissa-Traw B., Van Kessel K. et al. Granulocyte colony – stimulating factor enhances protection by anti-KI capsular IgM antibody in murine Escherichia coli sepsis // European. J. Clin. Invest. – 1997. – V. 27, N 2. – P. 1044-1048.

17. Nitsche D. Vermendung von interleukin-2 bei ausgebehten bakteriellen infection. – Patent N 3910011.1. – Germany, 1989.

18. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 1995. – С. 517-525.

19. The Barselona Declaration «Surviving Sepsis»: Health care professionals set sepsis in their sighs infectious Diseases in Children. – 2002. – V. 12, N 15.

20. Ребенок Ж.А., Белега С.П. Современная терапия сеп-тических заболеваний – сепсиса // Медицинский вестник Украины. – 2002. – № 5. – С. 6-7.

21. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Прак-тическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Практическое руководство по антиинфекционной терапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

SEPSIS: RECOGNITION AND TREATMENT

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. From the evidency position it has been substantiated the absolute disability of spread syndromes hypotesis of sepsis (S) as a syndrome of system inflammatory response (SSIR). The absolute majority of patients with S, who were treated from the position of syndrome hypotesis, died. Instead of it, infectiological theory considers S as a nosological independent bacterial or fungal immune-suppressive infectious disease with specific sepsis

pathomorphological tissual processes. Treatment of such patients from the positions of infectiological theory is accompanied with lethality which approximates to 1 %.

It is adduced the scientifically substantiated vision of etiology, pathogenesis, clinics and diagnostics of S. From the infectiological positions has been considered classification of this disease as well as the most effective treatment directed onto elimination of the immediate cause of the disease – a pathogen/pathogens and overcoming of immune insufficiency.

Key words: sepsis, diagnostics, treatment.

© Телегін Д.Є., 2008
УДК 616.36-002-022.6-092-07-08

Д.Є. Телегін

ПОЛІЕтіОЛОГІЧНІ ФОРМИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ – ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

На основі огляду літератури проаналізовано патогенез поліетіологічних форм хронічних вірусних гепатитів. Показано інтерференцію вірусів гепатитів В, С і D, особливості імунної відповіді, зокрема інтерферогенезу макроорганізму. На основі цього узагальнено терапевтичні підходи й предиктори вилікування.

Ключові слова: гепатити В, С, D, поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів.

Спільність шляхів передачі гепатитів В, С, D та їх патогенетична схильність до хронізації зумовлюють високу частоту ураження печінки одночасно кількома вірусами. Наслідком такого явища далеко не завжди є звичайне потенціювання патологічних впливів на гепатоцити. Адже гравцями у такій ситуації стають не лише патоген і макроорганізм, але й фактори міжвірусної взаємодії, зовнішнього середовища та вторинні, індуковані збудниками, імунopatологічні реакції. Все це вимагає переглянути дещо спрощений погляд на патогенез і лікування мікст-гепатитів. Сучасний стан проблеми поліетіологічних вірусних гепатитів можна охарак-

теризувати як період накопичення даних. Більшість повідомлень стосується частоти вірусних гепатитів змішаної етіології, спостережень за їх клінічним перебігом та ефективністю традиційних схем протівірусної терапії [1-4]. Значний внесок у дослідження клініко-імунологічних та епідеміологічних особливостей мікст-гепатитів зробили наукові колективи провідних клінік, лабораторій та дослідницьких центрів різних країн світу: Італія (Rizetto M., Bonino F., Farci P., 2004), Велика Британія (Lau J.Y., Portman B.C., Villiams P., 2000), Німеччина (Korner T., Moller B., 1998), США (Ackerman Z., Govindaradjan A., 1999), Іспанія (Jardi R., Morante A., Castro A., Buti M., Esteban B., 2002), Індія (Guptan R.C., Thakur V., Raina V., 2002), Китай (Chen C.R., Lai Mai, Sung J., 1997), Польща (Muszytovski M., Manitius J., Ruszkiewicz-Folda M., 1996), Росія (Сюткин В.Е., 1998, Гусев Д.А., 2001), Японія (Akuta N., Suzuki F., Kobayashi M., 2004) [5-10].

В Україні проблема гепатитів змішаної етіології активно вивчається на базі Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського та Національного медуніверситету

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ім. О.О. Богомольця [11, 12]. В числі перших досліджень поліетіологічних форм вірусних гепатитів в Україні було вивчення однієї з найпоширеніших комбінацій гепатотропних вірусів – ко- та суперінфекції гепатитів В та D [13]. Отримані результати засвідчили, що середня частота HBV-HDV мікст-гепатиту в Україні складає 11,3 %, і найвища його поширеність спостерігається серед гематологічних хворих (17,5 %), пацієнтів відділень гемодіалізу (16 %) та медпрацівників, що мають контакт із кров'ю (10,7 %). Встановлено, що суперінфікування HDV призводить до пригнічення реплікативної активності HBV і тому серед хворих з маніфестним перебігом хронічної HB-вірусної інфекції гепатит D частіше виявляється при інтегративному (35,4 %), ніж при реплікативному типі існування HBV (3,2 %). Важливим клінічним та епідеміологічним аспектом встановленого факту є те, що маніфестування хронічного гепатиту В інтегративного типу можна вважати вагомою підставою для обстеження таких хворих на маркери гепатиту D. Показано, що D-інфекція може перебігати і за відсутності HBsAg. В ході імунологічних досліджень одержано достатньо підстав, щоб пояснити скорочення інкубаційного періоду, притаманне D-коінфекції, бурхливішим, ніж при моноетіологічному гепатиті В, розвитком імунної атаки на інфіковані гепатоцити. Встановлено, що загострення у вигляді 2-ї хвилі цитолізу, притаманні природному перебігу D-інфекції, зумовлені не стільки імунопатологічними реакціями, скільки ЦПД HDV [13, 14]. Сучасні дослідження підтверджують міжвірусну взаємодію HBV та HDV, зокрема, Hsuan Hui Shih та співавт. у 2008 р. встановили, що саме рівень HBsAg-емії (а не тільки HBV-DNA) визначає ступінь тяжкості гепатиту D, з чого автори роблять висновок про важливість моніторингу HBsAg-емії в лікуванні D та ко- і суперінфекції [15].

В результаті досліджень інших варіантів мікст-гепатитів подвійної (HBV+HCV) та потрійної (HBV+HCV+HDV) етіології нами встановлено, що у 14 % HCV-інфікованих одночасно виявляються і маркери гепатиту В. Показано, що різна частота мікст-гепатиту В+С у групах HBV- і HCV-інфікованих хворих при практично однаковій частоті моноетіологічних гепатитів В і С і загальних шляхах їх передачі може бути наслідком різної вірулентності вірусів та їх інтерференції в макроорганізмі. Виявлена низька частота реплікативних форм HB-вірусної інфекції в HBV-HCV коінфікованих пацієнтів і зворотна залежність між частотою HBV-віремії та реплікативною активністю HCV

свідчать, що HCV може пригнічувати реплікацію HBV [16].

Дані літератури свідчать, що проблема мікст-гепатитів особливо гостро стоїть серед наркоманів, і тому більшість досліджень стосуються саме цієї групи хворих [12, 17]. Поліетіологічні форми гепатитів в інших категоріях пацієнтів досліджено значно менше. Відмічається, що найпоширенішим варіантом мікст-гепатиту серед ін'єкційних наркоманів є HBV-HCV коінфекція і складає від 47,1 до 87,0 % [12]. Рідше реєструється коінфекція трьома вірусами HBV-HCV-HDV. За спостереженнями більшості дослідників, прогноз мікст-інфекції завжди гірший, ніж при відповідних моноінфекціях [2, 3]. У 30 % HCV-інфікованих ін'єкційних наркоманів виявляється одночасно і присутність вірусу гепатиту G. При цьому відмічається, що, на відміну від HBV-HCV мікст-інфекції, співіснування цих вірусів не супроводжується пригніченням їх реплікації [18]. На даний час існує 2 точки зору щодо клінічних особливостей HCV/HBV мікст-гепатиту: 1) подвійна (HBV/HCV) етіологія гепатиту зумовлює інтенсивніший цитоліз з вищою активністю сироваткових трансаминаз; 2) подвійна (HBV/HCV) етіологія гепатиту клінічно не відрізняється від HCV-монореплікативного гепатиту [12, 18]. Все частіше з'являються повідомлення про випадки поліетіологічних вірусних гепатитів за участю нового DNA-вмісного вірусу TTV [4]. Якщо його самостійне значення у розвитку захворювань печінки ще є предметом наукових дискусій, то дослідження його ролі в патогенезі поліетіологічних вірусних гепатитів тільки розпочинається. Перші спостереження за перебігом мікст-гепатиту за участі TTV-вірусу були проведені серед пацієнтів відділень гемодіалізу [19]. Проблема вірусних гепатитів мікст-етіології серед хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності є актуальною не лише в Україні, але і в багатьох країнах світу [20-22]. Ще одним аспектом даної проблеми є перебіг гепатиту В на тлі вторинної імуносупресії, зокрема у випадках HBV-HIV-коінфекції. Раціональний вибір засобів етіотропної терапії для таких хворих є питанням, яке сьогодні жваво обговорюється [23, 24].

Клінічні варіанти та діагностичні особливості перебігу гострих форм поліетіологічних гепатитів досліджено недостатньо. На сьогодні клініко-лабораторні ознаки мікст-гепатиту чітко окреслені лише для D ко- та суперінфекції – це скорочення інкубаційного періоду та загострення, що розвиваються на 14-21-й день хвороби у вигляді

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

2-ї хвилі цитолізу гепатоцитів [25]. Щодо інших комбінацій вірусів при гострих і хронічних гепатитах, – у спостереженнях різних авторів немає одностайності. Поряд з повідомленнями про фульмінантний перебіг гепатитів HBV-HCV етіології трапляються і спостереження легшого перебігу, ніж моноетіологічних варіантів хвороби [3, 26, 27]. Дожовтняничний період при гострому гепатиті-мікст, як і при моноінфекціях, може перебігати за диспепсичним, катаральним, артралгічним і змішаним варіантами, хоча повідомлення про переважання того чи іншого синдрому суттєво розрізняються в спостереженнях різних авторів [26, 28]. Клінічною особливістю поліетіологічних вірусних гепатитів вважається затяжна гіперферментемія та гепатомегалія, що визначається і в період реконвалесценції. Результати соноскопії та гістологічного дослідження пункційних біоптатів печінки при динамічному спостереженні виявляють ознаки ХАГ, у зв'язку з чим робиться висновок про необхідність тривалої диспансеризації хворих на мікст-гепатит як осіб з групи підвищеного ризику формування хронічного гепатиту [1, 29]. Описуються випадки HBV-HCV гепатиту, при яких після двохвильового підвищення рівня амінотрансфераз хвороба набувала хронічного перебігу з швидким розвитком цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [25, 30]. За даними, що наводять дослідники з інституту вірусології Російської АМН, суперінфікування вірусом гепатиту В anti-HCV-позитивних осіб, як правило, завершується видужанням з повною елімінацією HBV з макроорганізму [3]. Ці дані дозволили авторам дійти висновку, що у випадках мікст-гепатиту HBV-HCV етіології вірус гепатиту С не впливає на хронізацію HBV-інфекції, а можлива у таких випадках хронізація патологічного процесу частіше зумовлена персистенцією саме HCV. Такі висновки підтверджуються спостереженнями інших авторів про те, що серед anti-HCV-позитивних осіб з хронічною HBV-інфекцією серокліренс HBsAg спостерігається частіше, ніж у хворих, не інфікованих HCV [27]. Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції сироваток крові хворих на мікст-гепатити В+С показало, що одночасне виявлення геномів обох вірусів (HBV+HCV) є досить рідким явищем, а у випадках їх одночасної індикації рівень HBV-DNA та HCV-RNA значно нижчий, ніж при моноетіологічному ураженні печінки цими вірусами [30, 31]. Все це можна розглядати як свідчення інтерференції вірусів HBV та HCV.

В останніх дослідженнях R. Jardi та співавторів остаточно доведено взаємосупресивний вплив HBV та HCV з переважним пригніченням реплікації HBV. У випадках подвійної (HBV+HCV) та потрійної (HBV+HCV+HDV) інфекції автори відмічають домінуючу роль HCV [32]. Іншої точки зору дотримуються вчені з Пекінського університету: за їх даними, саме HBV має здатність пригнічувати HCV [32]. Виходячи з цих даних, стратегія лікування хворих з поліетіологічними формами вірусних гепатитів вимагає чіткого з'ясування домінуючого патогену в кожному окремому випадку, оскільки лише це дозволяє обрати найоптимальніші засоби та схему етіотропної терапії.

Однак, як відомо, в патогенезі хронічних гепатитів беруть участь не лише вірусні фактори патогенності. У дослідженнях проблеми мікст-гепатитів не завжди приділяється належна увага іншому важливому чиннику патогенезу, що часто має визначальний вплив і на вірусну активність, – це фактори імунної відповіді макроорганізму на вірусні антигени та на антигенні детермінанти окремих структур макроорганізму. Так, доведена у 2001 р. дисоціація між розвитком основних мутацій вірусу HBV (*Precore* і *Basal Core Promoter*) та його реплікативною активністю у хворих на гепатити подвійної та потрійної етіології спонукає до пошуку інших потужних механізмів впливу на генном збудника, зокрема факторів імунної відповіді макроорганізму [9]. На сьогодні ця проблема досліджувалась лише при моноетіологічних гепатитах. Участь факторів імунітету в поліетіологічному інфекційному процесі, зокрема при подвійних (HBV+HCV) та потрійних (HBV+HCV+HDV) гепатитах, практично не вивчена.

Існуючі на сьогодні дані про перебіг поліетіологічних форм вірусних гепатитів не дозволяють сформулювати закономірності впливу факторів вірусу, зовнішнього середовища та макроорганізму на клінічний перебіг мікст-гепатиту. Поодинокі роботи, що вивчають зв'язок імунної відповіді (як фактора хазяїна), інфікуючої дози та реплікативної активності вірусу (як факторів збудника), доводять, що характер розвитку інфекційного процесу та швидкість фібро- та канцерогенезу визначається вже на початкових етапах взаємодії вірусу з певними ланками імунної системи [33]. Однак ці дані отримані при аналізі моноетіологічних форм гепатитів і не враховують можливої міжвірусної взаємодії. З іншого боку, в останні роки все частіше з'являються роботи, присвячені саме міжвірусній взаємодії, проте вони виконують-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ся *in vitro* і висвітлюють здебільшого питання вірусології та молекулярної біології, ніж практичної медицини. Так, наприклад, у роботі Arbuthnot P. та співавт. показано взаємосупресивний вплив вірусів HBV та HCV, що дозволяє авторам прогнозувати перспективність пошуку ефективних засобів впливу на перебіг і хронізацію вірусних гепатитів у царині міжвірусних взаємин [34, 35]. Сьогодні нам видається актуальним та обґрунтованим пошук відповіді на запитання – чи зберігаються виявлені в експерименті *in vitro* закономірності міжвірусної інтерференції так само і в макроорганізмі під впливом імунної системи та факторів зовнішнього середовища, в тому числі при використанні сучасних схем противірусної терапії. Можливо, одержані дані дозволять оптимізувати існуючі стандарти лікування, підвищуючи ефективність і зменшуючи вартість і частоту побічних ефектів терапії.

У хворих на гострий гепатит С перші ознаки гуморальної імунної відповіді у вигляді антитіл до структурних білків вірусу визначаються порівняно пізно – через 6-8 тижнів після інфікування; антитіла до неструктурних білків – ще пізніше [25, 36]. До NS3-протеїну антитіла утворюються рідше, ніж до АТР/геліказного домену [36, 37]. Часто у видужуючих пацієнтів наприкінці гострої фази знижується титр анти-NS3, що передуює зникненню власне вірусу. Відповідно, тривало високі титри антитіл до NS3 у гострій фазі гепатиту С можна розглядати як сурогатний маркер хронізації. Антитіла до NS4 білку в гострий період інфекційного процесу можуть бути присутні як у високих, так і низьких титрах і не залежать від прогнозу захворювання. Антитіла до NS5 у високих титрах наприкінці гострої фази розглядаються як несприятлива ознака [36]. Найчастіше фактори гуморальної імунної відповіді (специфічні антитіла) не виконують віруснейтралізуючої функції і не спроможні елімінувати вірус або захистити anti-HCV-позитивних осіб від повторного інфікування [25, 36, 38]. Недосконалість гуморального імунітету при HCV-інфекції може бути зумовлена резистентністю вірусних варіантів до нейтралізації антитілами, запізнілим синтезом вірус-специфічних антитіл, низькою імуногенністю білків HCV і низьким титром антитіл. Припускається, що центральна роль в елімінації HCV належить Т-клітинній ланці противірусної відповіді [39]. Т-хелперні (Th) лімфоцити розпізнають вірусні антигенні пептиди, представлені HLA комплексом II класу на поверхневій мембрані антиген-презентуючих клітин. Залежно

від типу цитокінового профілю Th клітини поділяються на 2 групи: Th1 і Th2. Th1 продукують IFN- γ і IL-2, стимулюючи Т-клітинну відповідь і цитотоксичну Т-лімфоцитарну активність. Th2 продукують IL-4 та IL-10, стимулюючи В-клітинну відповідь [40]. Таким чином, Th лімфоцити відіграють істотну роль у регуляції імунної відповіді.

На початку гострої фази гепатиту С у периферичній крові вдається виявити сенсibilізацію Th-лімфоцитів до різних антигенів HCV [37]. Проліферативна відповідь Th лімфоцитів на усі структурні й неструктурні білки HCV свідчить про наявність Th епітопів у всіх вірусних білках. Рання інтенсивна Th-клітинна відповідь на NS3 білок у гострій фазі частіше супроводжується видужанням. Аналіз Т-клітинної відповіді у пацієнтів у гострій фазі виявив відмінності в інтенсивності Th-відповіді. У деяких пацієнтів, що часто мали нормальну або низьку активність АлАТ, виявлялась інтенсивна Th-відповідь на широкий спектр вірусних білків і підвищений рівень цитокінів Th1-клітин. Згодом у них відбулася елімінація вірусу. У хворих, в яких гепатит набував хронічного перебігу, в гострій фазі гепатиту вірус-специфічна Th-відповідь була слабшою і її продуктом були цитокіни Th2 типу [36, 40].

У хронічно HCV-інфікованих пацієнтів значно збільшений вміст вірус-специфічних Th2 клітин та їх цитокінів. Порушення балансу Th1/Th2 цитокінової продукції може відігравати важливу роль в імунопатогенезі хронічної HCV-інфекції. Показано зниження рівня IFN- γ і IL-2 при ХГС. Цей дефіцит є наслідком підвищеного рівня IL-10 – негативно-го регулятора для IFN- γ . Підвищений вміст Th2 клітин при ХГС може знижуватися при комбінованій терапії рибавірином та IFN- α [41]. Виявлено, що у пацієнтів із клініко-біохімічним покращенням після лікування IFN- α відбулося збільшення рівня Th1 цитокінів і посилення Th клітинної відповіді на NS3 і NS4 білки, тоді як відсутність позитивного результату на IFN-терапію асоціюється із збільшенням Th відповіді на Core та NS5 білки [42]. Пацієнти з активним ХГС мають істотно підвищену проліферативну відповідь на пептиди Core-білка, ніж асимптоматичні носії HCV-інфекції та реконвалесценти після інтерферонотерапії. Ймовірно, Th-клітинна відповідь на деякі імунодомінантні епітопи в Core-протеїні корелює з активністю ХГС. В експериментах на мишах було показано, що корівський білок може викликати супресію імунної відповіді організму хазяїна на вакцинний вірус. Використовуючи серію рекомбінантів вакцинного вірусу та HCV, Large M.K. і співавтори

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

встановили, що корівський білок був відповідальним за імуносупресію, знижену продукцію IFN- γ та IL-2, тривалу віремію та підвищену смертність інфікованих мишей [43].

Характер відповіді цитотоксичних Т-лімфоцитів при гепатиті С зумовлений особливостями персистенції HCV. Фактично всі клітини організму експресують молекули HLA класу I, що скануються рецепторами Т-клітин, забезпечуючи механізм ідентифікації антигену та елімінації вірус-інфікованих клітин. Зазвичай будь-який вірусний білок, синтезований внутрішньоклітинно, може розщеплюватися в цитоплазмі до коротких пептидів. Пептиди транспортуються в ендоплазматичний ретикулум, де вони зв'язуються з HLA класу I молекулами. Такі пептиди містять структурний мотив, що має спорідненість до визначеного HLA гаплотипу. Оскільки вірусні білки експресуються на ранніх стадіях реплікаційного циклу вірусу, то вірус-інфіковані клітини можуть стати мішенями для цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTL) ще до появи нового вірусного покоління. HCV відрізняється від інших гепатотропних вірусів надзвичайно низьким рівнем віремії, і стимуляція CTL-відповіді відбувається при низьких концентраціях вірусних антигенів. Проте CTL-відповідь детектується як у пацієнтів із хронічним гепатитом С, так і в пацієнтів у гострій фазі [44, 45]. Роль CTL-відповіді в гострій фазі хвороби вивчена мало. У печінці шимпанзе з гострою HCV-інфекцією спостерігали CTL-відповідь, але вона не була достатньою для запобігання хронізації інфекційного процесу. Ibe M. зі співавторами ідентифікували епітоп, розташований в NS3-протеїні, що індукує потужну специфічну CTL-відповідь у гострій фазі гепатиту С [46]. Мутації в ньому впливали на його зв'язування з молекулою HLA, аж до повного припинення CTL упізнавання. Хоча сильна CTL-відповідь на цей епітоп спостерігалась у гострій фазі хвороби, але вже через місяць після видужання вона не визначалась. Обмеженість експериментальних даних з цієї проблеми зумовлена невеликою кількістю CTL-епітопів, що може бути упізнано CTL у гострій фазі гепатиту С, а також відносною рідкістю доступних для досліджень випадків гострого гепатиту С, який частіше перебігає безсимптомно.

Дослідження, проведені на великих групах пацієнтів з хронічним гепатитом С, показали, що CTL-відповідь надзвичайно гетерогенна серед HCV-інфікованих пацієнтів. Помітна CTL-відповідь визначалась у 30-46 % випадків. Ступінь CTL-відповіді коливався від негативного до високо-

активного як у печінці, так і в мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC). Здатність до одночасної CTL-відповіді на декілька епітопів теж коливалась від відповіді на єдиний епітоп до одночасного упізнавання 5 різних епітопів. У ряді робіт показано, що рівень віремії значно нижчий у пацієнтів з наявною CTL-відповіддю, в інших роботах інформативність цієї ознаки заперечується: пацієнти з HCV-сенсифікованими CTL в печінці мали вищий рівень сироваткових аміно-трансфераз і значніше перипортальне і портальне запалення за даними гістологічних досліджень [44, 45, 47].

Вірогідно, CTL відіграють певну роль в обмеженні реплікації HCV. Ця відповідь недостатня для повної елімінації вірусу при хронічній інфекції і, крім того, може викликати ушкодження печінки. Відомо, що CTL здатні швидко упізнавати і спрямовано лізувати клітини, що презентують HCV-антигени, не викликаючи значного запалення, за шляхом перфоринового, Fas- і TNF- α -механізмів. Перфорин-опосередкований цитоліз є основним механізмом у знищенні інфікованих гепатоцитів [44]. Але активовані CTL можуть індукувати і загибель сусідніх Fas- та TNF-чутливих неінфікованих гепатоцитів, що знаходяться в прямому контакті з CTL. У такому випадку внесок перфоринового механізму дуже незначний. TNF- α і TNF- β , а також IFN- γ , що вивільняються з активованих CTL, можуть індукувати клітинну загибель навіть без відкритого контакту з CTL, однак цей процес є тривалішим, ніж перші два. Вважається, що TNF індукують апоптоз клітин через вивільнення цитохрому С з мітохондрій і наступне його зв'язування фактором Araf-1, що, в свою чергу, активізує каскад каспазних реакцій. Взаємодія нуклеокапсидного білка HCV із внутрішньоцитоплазматичною частиною рецептора TNF- β , ймовірно, і є еволюційно-відібраним механізмом, за допомогою якого вірус перешкоджає передчасному апоптозу клітини-хазяїна [40, 44, 47, 48].

Причини неефективності CTL-відповіді при ХГС, вірогідно, визначаються комплексом факторів збудника та макроорганізму. Індивідуальний набір HLA молекул пацієнта може не забезпечити ефективну презентацію CTL-епітопів імунній системі. CTL-відповідь також залежить від кількісної стимуляції, забезпечуваної вірусом, тобто від рівня віремії. Сильна CTL-відповідь може обмежити реплікацію вірусу на низькому рівні, але в наступний часовий проміжок менша кількість вірусу не забезпечить сильну стимуляцію і CTL-відповідь може

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

знижитися. Особливу роль відіграє надзвичайна гетерогенність вірусної популяції HCV. Кореляція між рівнем віремії і появою нових варіантів вірусу може бути як позитивною, так і негативною. Мутації в амінокислотних залишках, що контактують з Т-клітинними рецепторами, можуть викликати втрату упізнавання і також запобігти активації CTL.

Варіабельність в імунній відповіді асоційована з HLA поліморфізмом. Людський лейкоцитарний антиген – критичний генетичний фактор, що регулює імунну відповідь. Встановлено, що при гострому гепатиті С частіше видужують пацієнти з HLA гаплотипами DQB1*0301 і DKB1*1101. З прогресивним ураженням печінки при ХГС асоціюються гаплотипи класу I B54, тоді як з низькою активністю пов'язані гаплотипи класу DRB1*1302 – DQB1*0604 [45, 49].

Поодинокі дослідження, присвячені вивченню імунного статусу при змішаній формі HVB/HCV-інфекції, відмічають виражений дисбаланс в інтерфероновій системі, розвиток вторинного імунodefіциту, що проявляється пригніченням Т-ланки та активізацією В-ланки імунітету. При цьому відзначається гіперпродукція імуноглобулінів, особливо класу IgM, посилене утворення циркулюючих імунних комплексів [36, 40].

Взаємодія HCV з імунною системою організму-хазяїна не обмежується лише відповіддю цієї системи на вірус як на чужорідний біологічний об'єкт. В той час як при гострому гепатиті С, що закінчується видужанням, спостерігається тільки формування гуморальної антитілозалежної і клітинної цитотоксичної відповіді на HCV, персистенція HCV часто призводить до порушень функціонування імунної системи. Основні прояви цих порушень такі: 1) поява органоспецифічних і неспецифічних автоантитіл у сироватці крові, у багатьох випадках супроводжувана автоімунним ураженням відповідних органів; 2) кріоглобулінемія; 3) злоякісні лімфопроліферативні захворювання [36, 44, 50].

Автоантитіла виявляються в сироватці крові 18-91 % хворих на ХГС. Висока гетерогенність показників, вочевидь, є результатом розбіжностей у наборі обумовлених автоантитіл. У цілому при хронічному гепатиті С в сироватці крові можна знайти антиядерні (ANA, у 8-63 % хворих), антигладком'язові (SMA, 5-65 %), антимітохондріальні (AMA, 4-8 %), антитиреоїдні (10-20 %), антитромбоцитарні антитіла, антитіла до ДНК і нуклеопро-теїнів, до мікросом печінки і нирок (LKM-1, 0-20 %), до кардіоліпіну (22-34 %), епітеліальних антигенів,

парієтальних клітин шлунка (GPC, 32 %) і антигенів цитоплазми нейтрофілів [36, 47]. З присутністю автоантитіл пов'язані автоімунні захворювання, частота яких у хворих на ХГС вірогідно вище, ніж у неінфікованих HCV: плоский лишай ротової порожнини, пізня шкірна порфірія, автоімунний тиреоїдит і тромбоцитопенія, шкірні алергічні реакції, ксеростомія і ксерофтальмія, автоімунний гепатит, міозити і міалгії, поліневропатія, синдром Шегрена, артралгії й артрити. Для хворих на гепатит С характерна також велика частота цукрового діабету порівняно з неінфікованими особами [36, 47, 51]. Присутність у пацієнтів з гепатитом автоантитіл, особливо LKM-1, може призводити до тяжкого ураження печінки, що підтверджується біохімічно і гістологічно.

Кріоглобулінемія – ще одне дуже поширене автоімунне порушення, асоційоване з ХГС. Вона виявляється в 11-62 % хворих на хронічний гепатит С (значна гетерогенність частоти, можливо, є результатом регіонального розподілу HCV-залежної кріоглобулінемії). У сироватці крові таких хворих містяться кріоглобуліни – імуноглобуліни, що випадають в осад при зниженні температури нижче нормальної. У хворих на гепатит С бувають змішані кріоглобулінемії II і III типів, що характеризуються наявністю поліклональних кріопреципітуючих IgG (III тип) або їх суміші з моноклональними IgM з активністю ревматоїдного фактора (II тип). Поява кріоглобулінів часто супроводжується зменшенням активних концентрацій факторів комплексу C3 і C4 за рахунок захоплення їх кріопреципітатом. Захоплення віріонів кріопреципітатом у деяких випадках може бути причиною спотворених і навіть несправжньонегативних результатів при визначенні HCV-RNA за допомогою PCR [36, 50].

Утворення кріопреципітатів у судинах призводить до порушення периферичного кровообігу та ураження відповідних органів і тканин. Кріоглобулінемія може призводити до периферичних і системних васкулітів, мембранопроліферативного гломерулонефриту, міалгій і міозитів, артритів, у першу чергу, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, синдрому Рейно, периферичних нейропатій, фіброзу легень і низки інших автоімунних захворювань.

Поява в сироватці крові кріоглобулінів, особливо II типу (моноклональних IgM), свідчить про процес перебудови генів важких ланцюгів імуноглобулінів і клональної експансії В-лімфоцитів в інфільтратах печінки, у лімфовузлах, кістковому

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

мозку і в периферичній крові. Ця клональна експансія В-лімфоцитів, супроводжувана їхньою проліферацією, є першою стадією неХоджкінської В-клітинної лімфоми. Дане захворювання (але не інші форми неХоджкінських лімфом) у більшості досліджень асоціюється з інфікуванням і тривалою персистенцією HCV у поєднанні з розвитком кріоглобулінемії. Практично в 60 % хворих на хронічний гепатит С з кріоглобулінемією спостерігаються ті чи інші порушення морфології лімфоїдної системи, що можуть бути провісниками злоякісного переродження В-клітин.

Механізми розвитку автоімунних реакцій і кріоглобулінемії при гепатиті С залишаються нез'ясованими. Ці процеси не залежать від рівня віремії, але позитивно корелюють з тривалістю інфікування HCV. Поява автоантитіл не пов'язана з певним генотипом HCV, тоді як дані про асоціацію кріоглобулінемії з генотипами HCV неоднозначні. У дослідженнях, проведених в Італії й Іспанії, було показано, що серед хворих на ХГС із γ -глобулінопатіями, включаючи кріоглобулінемію, переважають субтипи HCV 2a/c. У Німеччині й у країнах Азії не виявлено превалювання визначеного генотипу HCV серед пацієнтів із кріоглобулінемією. У формуванні кріоглобулінемії важливу роль може відігравати вроджена чи набута неадекватність системи комплементу та інші особливості функціонування імунної системи хворих. Наприклад, хворі на ХГС з кріоглобулінемією мають нижчі концентрації антитіл до білка Е1 у крові і часто не мають антитіл до ділянки 1921-1940, що відповідає білку NS4. Показані статеві та вікові відмінності: автоантитіла і кріоглобулінемія частіші у пацієнтів старшого віку; кріоглобулінемія спостерігається переважно у жінок. Клінічні прояви автоімунних реакцій при гепатиті С, ймовірно, залежать від факторів середовища: у Швеції й Ірландії не виявлена асоціація між гепатитом С та автоімунними захворюваннями, на противагу результатам, отриманим в Італії, Іспанії, Німеччині, Китаї, Кореї, Росії і ряді інших країн [25, 38, 49, 50]. Вірогідно, при гепатиті С у формуванні автоімунних порушень задіяні різні механізми, про що може свідчити різноманіття автоімунних реакцій. Одним з найважливіших механізмів впливу ВГС на імунну систему може бути персистенція вірусу в лімфоїдних клітинах. Кореляція між автоімунними проявами і тривалістю захворювання вказує на те, що тривалий вплив антигену на імунну систему хазяїна є передумовою розвитку автоімунних порушень.

Важливим науково-практичним напрямком вивчення особливостей мікст-гепатитів є аналіз морфологічної активності патологічного процесу при різних варіантах поліетіологічних гепатитів. У роботах фахівців з провідних гепатологічних клінік показано, що гістологічна активність у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки HBV+HCV-етіології більшою мірою залежить від реплікації саме HBV. Показано, що при коінфекції HBV та HCV ступінь морфологічних змін достовірно вищий, ніж при HCV моноінфекції [5, 26]. Гістологічне дослідження пункційного матеріалу від хворих на мікст-гепатити, особливо за участі HCV, виявляє пізніші стадії хвороби, ніж при моноетіологічних варіантах хронічного гепатиту. З іншого боку, суперінфікування третім вірусом хворих на гепатит подвійної етіології не впливає на морфологічну активність процесу [5, 26].

Серед механізмів патогенезу хронічних гепатитів В і С важливе значення має імуноопосередкований дефіцит продукції α -інтерферону, що призводить до зниження його противірусної дії та активації вірусної реплікації. Тому на сучасному етапі основним препаратом етіотропної та патогенетичної терапії хронічних вірусних гепатитів є саме препарати інтерферону [52]. Проте, як відомо, використання цих препаратів нерідко має тимчасовий терапевтичний ефект, а 50-70 % хворих не відповідають на монотерапію інтерфероном [25, 38, 53]. Нові лікарські форми інтерферонів (з'єднані з молекулою поліетиленгліколю), що забезпечують тривалу високу концентрацію препарату в крові, характеризуються дещо вищим відсотком позитивних ефектів. Найоптимальнішими сучасними схемами противірусної терапії вважається використання комбінованої (подвійної та потрібної) терапії гепатитів В та С – інтерферони в комплексі із синтетичними аналогами нуклеотидів, дія яких спрямована на пригнічення реплікації вірусів. При гепатиті В це – ламівудин, ентекавір, адефовір, телбівудин, а при гепатиті С – рибавірин [54]. Основним показом до початку противірусної терапії є реплікація вірусу [38, 40, 42]. Однак сучасні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів, зокрема часта поліетіологічність інфекційного процесу, вимагають перегляду традиційних схем діагностики віремії. Адже у випадках мікст-гепатитів з'ясування питання про домінуючу реплікацію того чи іншого вірусу становить серйозну проблему, особливо у випадках, коли внаслідок міжвірусної інтерференції, імунного пресингу або неадекватної противірусної те-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рапії в геномі збудника виникають мутації, що спотворюють маркeroграфи, типові для реплікативних форм інфекції. Передусім це стосується HBeAg-мінус мутантних варіантів HBV-інфекції, де вірус втрачає здатність до синтезу е-антигену, зберігаючи свою реплікативну активність. У таких випадках єдиним маркером реплікації залишається HBV-DNA. Щодо гепатиту С, то, як згадувалось вище, притаманний йому розвиток імунопатологічних реакцій, зокрема кріоглобулінемії, може ставати причиною несправжньонегативних результатів виявлення HCV-RNA [47]. Важливим аспектом проблеми мікст-гепатитів, що стосується профілактичної медицини, є вплив HCV на розвиток так званих прихованих, HBsAg-негативних, форм хронічного гепатиту В [29].

Таким чином, розуміння особливостей взаємодії гепатотропних вірусів у динаміці інфекційного процесу оптимізує серологічну діагностику вірусних гепатитів, зокрема їх поліетіологічних форм. Аналіз стану різних ланок імунітету та рівня реплікативної активності вірусів при мікст-гепатиті дозволяє використовувати найбільш ефективні схеми етіотропної, імуномодуючої та патогенетичної терапії, об'єктивно оцінювати тяжкість і циклічність інфекційного процесу, прогнозувати найближчі та віддалені наслідки, у тому числі визначати ймовірність розвитку та методи профілактики позапечінкових проявів хвороби. У майбутньому, використовуючи міжвірусну інтерференцію та модулюючи тип імунної відповіді, ми зможемо оптимізувати існуючі стандарти лікування вірусних гепатитів, знижуючи його вартість і частоту побічних ефектів сучасних противірусних засобів.

Література

1. Байкова И.Е., Никитин И.Т., Сторожаков Г.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронических микст-вирусных гепатитов // <http://www.rusmedserv.com/>, 2001.
2. Румянцев О.Н., Калинин А.В., Скворцов С.В. и др. Частота выявления и клинические особенности хронических болезней печени, ассоциированных с сочетанной инфекцией HBV и HCV // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., копропротол. – 1999. – №4. – С. 48-50.
3. Шкурко Т.В., Чешик С.Г. Острый гепатит В у анти-HCV-положительных пациентов // Вопр. вирусологии. – 2000. – №3. – С. 32-35.
4. Zein N.N., Arslan M., Li H. et al. Clinical significance of TTV virus infection in patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – N 94. – P. 3020-3027.
5. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Попова И.В. Оценка степени морфологической активности и стадии процесса у больных хроническими заболеваниями печени, обусловленными коинфекцией вирусов гепатитов В, С и/или D // Архив патологии. – 1998. – № 6. – С. 37-41.

6. Akuta N., Suzuki F., Kobayashi M. et al. Effect of acute self-limited hepatitis C virus (HCV) superinfection on hepatitis B virus (HBV)-related cirrhosis. Virological features of HBV-HCV dual infection // Dig. Dis. Sci. – 2004. – V. 49, N 2. – P. 281-288.

7. Farci P., Roskams T., Chessa L. et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: Regression of advanced hepatic fibrosis // Gastroenterology. – 2004. – V. 126, N 7. – P. 1740-1749.

8. Gupta R.C., Thakur V., Malhotra V., Sarin S.K. Clinical implications of viral activity in dual infection with hepatitis B and C in chronic liver disease // J. Assoc. Phys. India. – 2002. – V. 50, N 5. – P. 651.

9. Jardi R., Rodriguez F., Buti M. et al. Role of hepatitis B, C and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference // Hepatology. – 2001. – V. 34, N 2. – P. 404-410.

10. Muszytowski M., Manitiu J., Ruszkiewicz-Folda M. Prevalence of response to anti-HBV infection inpatients on maintenance hemodialysis infected with hepatitis C virus (HCV) // Przegl. Lek. – 1996. – N 6. – P. 417-419.

11. Вовк А.Д., Федорченко С.В., Татьяна Н.В., Ляшок О.В. Клінічні варіанти дельта-інфекції // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 44-47.

12. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., Сиротинський В.С. Проблема вірусних гепатитів-мікст // Сучасні інфекції. – 2000. – № 21. – С. 30-35.

13. Telehin D., Gerasun B., Gricko R. The epidemiological aspects of delta infection in western region of Ukraine // Falk Symposium, Liver Cirrhosis and its Development. – Basel, Acad. Publishers, 1999. – N 115. – P. 83.

14. Герасун Б.А., Телегін Д.Є. Особливості перебігу гепатиту Дельта з різними рівнями HBs-антигеномії // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 2. – С. 25-28.

15. Hsuan Hui Shih, King-Song Jeng, Wan-Jr. Syu. Hepatitis B surface antigen levels and sequences of natural hepatitis B virus variants influence the assembly and secretion of hepatitis D virus // J. Virology. – 2008. – V. 82, N 5. – P. 2250-2264.

16. Telehin D., Gerasun B., Fedoriv Ya. The frequency of virales hepatitis dual (hcv-hcv) etiology and replicative activity of viruses in coinfecting patients // Gut. – 2001. – V. 49, Suppl. III. – P. 1059.

17. Liaw Y.F., Yeh C.T., Tsai S.L. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95, N 10. – P. 2978-2980.

18. Хлопова И.Н., Быченко Д.В., Самохвалова Е.И. Влияние вирусного гепатита G на течение острого гепатита В и С. // Вопр. вирусологии. – 1999. – № 6. – С. 266-268.

19. Ikeuchi T., Okuda K., Yokosuka O. et al. Superinfection of TT virus and hepatitis C virus among chronic haemodialysis patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – V. 14, N 8. – P. 796-800.

20. Телегін Д.Є., Кондрат П.С., Грицько Р.Ю. та ін. Клінічні форми та наслідки вірусних гепатитів у хворих з хронічною нирковою недостатністю, коригованою сеансами гемодіалізу // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 9-14.

21. Reddy G.A., Dakshinamurthy K.V., Neelaprasad P. et al. Prevalence of HBV and HCV dual infection in patients on haemodialysis // Indian J. Med. Microbiology. – 2005. – N 23. – P. 41-43.

22. Yakaryilmaz F., Gurbuz O.A., Guliter S. et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- hemodialysis patients // *Ren. Fail.* – 2006. – V. 28, N 8. – P. 729-735.
23. Зайцев И.А. Лечение вирусного гепатита В у больных с иммуносупрессией // *Сучасні інфекції.* – 2003. – № 4. – С. 119-125.
24. Зайцев И.А., Заплотная А.А., Домашенко О.Н. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных // *Там само.* – 2005. – № 3-4. – С. 79-85.
25. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 424 с.
26. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст-гепатита В+С у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001. – 16 с.
27. Fukuda R., Ishimura N., Niigaki M. et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease clinical and virological significance // *J. Med. Virol.* – 1999. – V. 58, N 3. – P. 201-207.
28. Liaw Y.F., Yeh C.T., Tsai S.L. Institution Liver Research Unit, Chang Gung Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterology.* – 2000. – V. 95, N 10. – P. 2978-2980.
29. Kazemi-Shirazi L., Petennann D., Muller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatology.* – 2000. – V. 33, N 5. – P. 785-790.
30. Mathurin P., Thibault V., Kadidja K. et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections // *J. Viral Hepatitis.* – 2000. – V. 7, N 1. – P. 15-22.
31. Wang Y.M., Ng W.C., Lo S.K. Suppression of hepatitis C virus by hepatitis B virus in coinfecting patients at the National University Hospital of Singapore // *J. Gastroenterol.* – 1999. – V. 34, N 4. – P. 481-485.
32. Fan C.L., Wei L., Jiang D. et al. Clinical and virological course of dual infection by hepatitis B and C viruses in China // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2003. – V. 25, N 83(14). – P. 1214-1218.
33. Серов В.В., Бушуева Н.В., Игнатова Т.М., Апросина З.Г. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С // *РЖГГК.* – 2006. – № 4. – С. 13-23.
34. Arbuthnot P., Longshaw V., Naidoo T., Weinberg M.S. Opportunities for treating chronic hepatitis B and C virus infection using RNA interference // *J. Viral Hepatitis.* – 2007. – V. 14, N 7. – P. 447-459.
35. Masayoshi Konishi, Wu C.H., Kaito M. et al. siRNA-resistance in treated HCV replicon cells is correlated with the development of specific HCV mutations // *Ibid.* – 2006. – V. 13. – P. 756-761.
36. Koziel M.J. Cytokines in viral hepatitis // *Sem. Liver Dis.* – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.
37. Чистова С.Т. Динамика маркеров гепатита В – специфического клеточного и гуморального ответа в процессе лечения реафероном детей с хроническим вирусным гепатитом // *Клин. медицина.* – 1995. – №1. – С. 154-160.
38. Шифф Ю.Р. Новое в гепатологии // *Междунар. журн. мед. практики.* – 2000. – №1. – С. 38-43.
39. Приймаги Л.С., Тефанова В.Т., Талло Т.Г. и др. Иммунорегуляторные Th1- и Th2-цитокины при хронических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С // *Вопр. вирусологии.* – 2003. – № 4. – С. 37-40.
40. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // *Архив патологии.* – 1996. – Т. 58, № 6. – С. 3-7.
41. Gately M.K. Interleukin-12: potential clinical applications in the treatment of chronic viral hepatitis // *J. Viral Hepat.* – 1997. – V. 23. – P. 33-39.
42. Liu Zh., Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – N 3. – P. 57-62.
43. Large M.K., Kittlesen D.J., Hahn Y.S. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence // *J. Immunol.* – 1999. – V. 162. – P. 931-938.
44. Колесанова Е.Ф., Оленина Л.В., Соболев Б.Н. и др. Антигенная активность консервативных областей оболочечных белков вируса гепатита С // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* – 2001. – № 1. – С. 31-33.
45. Olenina L.V., Nikolaeva L.I., Sobolev B.N. et al. Mapping and characterization of B-cell linear epitopes in the conservative regions of hepatitis C virus envelope glycoproteins // *J. Viral Hepatitis.* – 2002. – V. 9. – P. 174-182.
46. Ibe M., Sakaguchi T., Tanaka K. et al. Identification and characterization of a cytotoxic T cell epitope of hepatitis C virus presented by HLA*3501 in acute hepatitis // *J. Gen. Virol.* – 1998. – V. 79. – P. 1735-1744.
47. Николаева Л.И., Финогонова М.П., Шибнев В.А. Выявление антител к консенсусной последовательности первого гипервариабельного региона белка Е2 вируса гепатита С в зависимости от фазы инфекции // *Вопр. вирусол.* – 2006. – № 4. – С. 16-19.
48. Понежева Ж.Б. Состояние иммунитета и цитокинового статуса при хронических вирусных гепатитах В, С, В+С: Дисс... канд. мед. наук. Кабардино-Балкарский гос. университет, 2005. – 160 с.
49. Николаева Л.И., Петрова Е.В., Финогонова М.П. и др. Антитела к оболочечным белкам Е1 и Е2 у людей, инфицированных вирусом гепатита С // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2006. – № 1. – С. 37-41.
50. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1998. – № 5. – С. 18-21.
51. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Кабанова Е.В. и др. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции // *Журн. микробиол.* – 2006. – № 7. – С. 109-116.
52. Hung C.H., Lee C.M., Lu S.N. et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – V. 20, N 5. – P. 727-732.
53. Арямкина О.Л. Хроническая HBV- и HCV-инфекция у соматических пациентов многопрофильного стационара // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. – № 6. – С. 33-37.
54. Guptan R.C., Thakur V., Raina V., Sarin S.K. Alpha-interferon therapy in chronic hepatitis due to active dual infection with hepatitis B and C viruses // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – V. 14, N 9. – P. 893-898.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

PRLYETIkLkGIC FrRMS kF CHRkNIC VIRUS HEPATITES – FRkM PATHkGENESIS Tk THERAPY

D.Ye. Telehin

SUMMARY. Pathogenesis of polyetiologic forms of chronic virus hepatitis is analysed basing on the

literature review. Interference of viruses of hepatitis B, C and D, features of immune response, in particular, interferon genesis of macroorganism is shown. Basing on this, therapeutical approaches and predictors of recovery are summarized.

Key words: hepatitis B, C, D, polyetiologic forms of chronic virus hepatitis.

© Бондаренко А.М., 2008

УДК [616.9+616:576.8]:[616-07+616-08]

А.М. Бондаренко

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА І ТЕРАПІЯ ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНІОЗУ

Криворізька інфекційна лікарня № 1

Наведені дані про клінічну симптоматику та сучасні методи лабораторної діагностики (паразитологічні, імунологічні, в тому числі експрес-методи, та генетичні) вісцерального лейшманіозу (ВЛ). Детально описано сучасну етіотропну терапію ВЛ. Наведені дані про ефективність, дозування, режими введення, побічні ефекти, особливості застосування та підбір протипаразитарних препаратів при ВЛ.

Ключові слова: вісцеральний лейшманіоз, діагностика, лікування.

Сьогодні в клінічній практиці все частіше почали з'являтися випадки інфекційних і паразитарних захворювань, не ендемічних для України й суміжних з нею регіонів. Недостатній клінічний досвід в неендемічних регіонах з діагностики і терапії тропічних хвороб, а також практично повна відсутність у вітчизняній охороні здоров'я діагностичних систем і препаратів для етіотропної терапії більшості тропічних хвороб стає загрозливою проблемою для здоров'я і життя пацієнтів. Враховуючи досить велику поширеність у світі ВЛ, наявність на території України специфічного переносника, ендемічність цієї хвороби для ряду територіально близьких до України держав, а також те, що привізні випадки ВЛ в Україні вже не поодинокі, тяжкість захворювання і серйозні проблеми в його лікуванні, а також те, що ВЛ є і СНІД-індикаторним захворюванням, стає необхідним

детальне висвітлення діагностики і терапії цієї інфекції [1-3].

Збудником ВЛ є *Leishmania donovani* (L.d.) – представник роду найпростіших, має чотири підвиди, домінуючі на певних територіях: *L.d. donovani* (індійський варіант, або «кала-азар» – антропоноз); *L.d. infantum* (середземноморсько-середньоазіатський тип – зооноз); *L.d. archibaldi* (східно-африканський тип – зооноз, рідше антропоноз) і *L.d. chagasi* (південно-американський тип – зооноз) [3-5]. Тому одним з найважливіших етапів діагностики ВЛ є збір епіданамнезу з урахуванням інкубаційного періоду, що становить при ВЛ від 15 діб до 10-12 міс., але іноді подовжується до 2-3 років. ВЛ в ендемічних районах має виражену сезонність – ранню весну або пізню осінь. Захворюваність на ВЛ сьогодні спостерігається у 88 країнах на всіх континентах у тропічному, субтропічному і в ряді випадків у помірному поясі, за винятком Австралії, південного узбережжя Тихого океану і південно-східної Азії [3-9]. Більше 90 % випадків ВЛ реєструється в Індії, Бангладеш, Непалі й Судані, а на частку Індії припадає 50 % світової захворюваності ВЛ [3, 4]. Для країн колишнього СРСР ендемічними були Середня Азія і Закавказзя [2-4]. В Україні і прилеглих до неї регіонах, з урахуванням наявності в них специфічних переносників (москітів) і потенційного природного резервуару для ВЛ (ли-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

сиць), раніше вже реєструвалися випадки інфікування [1, 2].

Слід особливо наголосити, що на сьогодні профілактика у вигляді вакцинації, пасивної імунізації та превентивної хіміотерапії ВЛ не розроблені!

Клінічний синдромокомплекс ВЛ достатньо чітко окреслений і має характерні прояви. У клініці недуги розрізняють 3 основні періоди: початковий; повного розвитку хвороби (анеміко-сплено-мегалічний) і за відсутності ефективної терапії – кахектичний.

Як правило, до початку характерних клінічних проявів ВЛ у місці укусу москіта й проникнення в тканини лейшманій через декілька днів або тижнів утворюється «первинний афект» у вигляді блідо-рожевого, злегка пігментованого горбика. Потім первинний афект, як правило, безслідно зникає протягом 1-2 тиж. У початковому періоді з'являються і поступово наростають характерні симптоми хвороби.

Основний синдромокомплекс при ВЛ характеризується: поступовим початком, тривалою хвилеподібною гарячкою неправильного типу, поступовим наростанням її інтенсивності до фебрильних і навіть гектичних цифр і паралельно з цим наростанням інтоксикації, лімфаденопатією (не завжди вираженою), поступовим і неухильним збільшенням (за відсутності хіміотерапії) розмірів печінки й селезінки, причому значнішим збільшенням селезінки (аж до досягнення нею малого тазу), поступовим значним ущільненням цих органів. Як правило, навіть при великому збільшенні селезінки вона практично неболюча, але іноді можуть відзначатися тупі болі в лівій половині живота.

У період розпалу ВЛ протягом декількох тижнів у хворих відзначаються наростаюча блідість шкірних покривів, пов'язана з анемією, виражена інтоксикація, слабкість і адинамія, поступова втрата маси. Необхідно відзначити, що іноді в клінічному синдромокомплексі протягом перших 2-3 міс. може не бути гарячки! Більшою мірою це стосується дітей [3, 4] та істотно утруднює діагностику ВЛ навіть в ендемічних районах.

Незважаючи на схожість клініки ВЛ при різних регіональних типах у ній можуть спостерігатися відмінності. Так, в окремих осіб у зв'язку з ураженням надниркових залоз при індійському типі ВЛ може різко посилюватися пігментація шкіри. Також при кала-азарі у хворих може відмічатися петехіальна висипка у зв'язку з геморагічним син-

дромом, зумовленим вираженою тромбоцитопенією, нерідко спостерігається також висип у вигляді лейшманоїдів (невеликих вузликів, еритемних плям, папілом). При розгорненій клінічній картині кала-азару можуть розвиватися виразково-некротичні зміни в ротоглотці й порожнині рота, а також гнійні ураження шкіри та м'яких тканин у вигляді множинних пустул, фурункульозу і нерідко абсцесів, що пов'язано з наростаючим імунодефіцитом у зв'язку з прямим ураженням лейшманіями системи фіксованих макрофагів (СФМ), вираженою лейкопенією та агранулоцитозом. Також при індійському типі ВЛ у хворих навіть після тривалої ремісії, через декілька місяців (іноді через 1 рік) на шкірі можуть з'являтися лейшманоїди, описані вище чи у вигляді ділянок зниженої пігментації, що зберігаються протягом декількох місяців, років або десятиріч. Необхідно відзначити, що в цих елементах можна виявити життєздатні амастиготи лейшманій.

За відсутності ефективної етіотропної терапії, як правило, настає 3-й – кахектичний період, який практично завжди протягом 6-24 міс. закінчується смертю. У цьому періоді всі характерні клінічні симптоми ВЛ досягають свого максимуму. Разом з цим, зазначений період характеризується вираженою адинамією, прогресивною та різкою втратою маси тіла, а також значним зниженням тонуусу скелетних м'язів.

Ускладнення ВЛ: гнійно-септичні; агранулоцитоз; пневмонія; ентероколіт; нефрит; ДВЗ-синдром; набряк гортані; гангренозні процеси в кишечнику; виразковий або некротичний гінгівіт, стоматит, нома.

Нині в ендемічних з ВЛ країнах, що розвиваються, від нього помирають близько 60 000 осіб щорічно [7]. Випадки спонтанного одужання при середземноморсько-середньоазіатській формі винятково рідкісні, а при кала-азарі не перевищують 17 % [3, 4]. Після перенесеного ВЛ у хворих формується стійкий імунітет, за винятком хворих з імунодефіцитом [3, 6, 10].

Лабораторна діагностика. При загальноклінічних лабораторних дослідженнях у гемограмі відзначається поступово, але прогресивно наростаюча анемія, що характеризується одночасним і паралельним зниженням рівня еритроцитів і гемоглобіну аж до дуже низьких показників. Так, рівень гемоглобіну може знижуватися до 40 г/л, а еритроцитів – нижче 2,0 Т/л. Одночасно з анемією виявляється також прогресуюча тромбоцитопенія до 20-30 Г/л і лейкопенія, аж до 0,6 Г/л. У гемо-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

грамі визначається виражений агранулоцитоз на фоні різкого переважання мононуклеарів (лімфоцитів і моноцитів) до 70-90 %, також реєструється анеозинофілія і різке прискорення ШОЕ до 40-50 мм/год і вище. Це обумовлено супресорним впливом лейшманій і продуктів їх життєдіяльності на гемопоез, прямим пошкодженням макрофагальної системи при внутрішньоклітинній інвазії лейшманій в гістіоретикулоцити. У разі гнійно-септичних ускладнень, а також гнійно-некротичних процесів у гемограмі хворих має місце нормалізація лейкоформули, може з'являтися істинний нейтрофіліоз з лейкоцитозом. У протеїнограмі відзначається виражена гіпер-γ-глобулінемія (50 % і вище від рівня загального білка), обумовлена активацією СФМ, а також відносна гіпоальбумінемія.

Діагностика спрямована на виявлення, виділення й ідентифікацію збудників ВЛ. У даний час в діагностиці ВЛ залишається актуальним і зберігає домінуючі позиції дослідження зразків кісткового мозку, а також біопсійного матеріалу з лейшманоїдів, лімфовузлів, печінки і селезінки, використовуючи світлову мікроскопію – паразитоскопію із забарвленням препаратів гематоксилін-еозином. У деяких випадках лейшманій також можна знайти при дослідженні товстої краплі або мазка крові, що використовується для діагностики малярії. В забарвлених препаратах можна знайти амастиготи лейшманій, розташовані як позаклітинно, так і усередині клітин

макрофагального ряду (мал. 1). Необхідно відзначити, що не у всіх пацієнтів з ВЛ можна виявити наявність паразита при мікроскопії зразків кісткового мозку [11]. Навіть у період розпалу ВЛ лейшманії можуть виявлятися тільки в декількох клітинах забарвленого препарату пунктату кісткового мозку. Тому у край важлива детальна і пильна мікроскопія всього препарату. У край важливо використовувати для діагностики мікроскопи з якісною оптикою і системою освітлення, широкопольними окулярами, можливістю отримання відеозображення і відеодокументації!

Морфологічно різні підвиди збудників ВЛ не відрізняються. Ідентифікацію лейшманій за необхідності проводять, застосовуючи методи біохімічного дослідження, антигенної презентації за допомогою імунологічних методів, а також генотипування збудника із застосуванням молекулярних методів [11].

Найбільш характерне розташування амастигот лейшманій внутрішньоклітинно в макрофагах (мал. 1). Число лейшманій у макрофагу може досягати 20-30 і більше. Розміри амастигот варіюють від 2 до 5,5 мкм (для порівняння діаметр еритроцита дорівнює 7-9 мкм). Нерідко також відзначається розрив макрофага і вихід з нього амастигот. Після виходу амастигот з клітин СФМ можна знайти їх позаклітинно. Амастиготи мають характерну витягнуту форму з ексцентрично розташованим ядром і кінетопластом, що чітко візуалізується (мал. 1).

Мал. 1. Пунктат кісткового мозку хворої Ш., 32 роки, з вісцеральним лейшманіозом.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 90×10. 1 – макрофаги, заповнені амастиготами лейшманій; 2 – амастиготи лейшманій; 3 – ядро амастиготи; 4 – кінетопласт амастиготи; 5 – еритроцити; 6 – мієлоцит; 7 – лімфоцит; 8 – плазмоцит; 9 – гранулоцити

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Використовуючи можливість позаклітинного росту лейшманій, для діагностики ВЛ застосовують також культуральний метод дослідження – посів крові, кісткового мозку, пунктату лімфовузлів, печінки або селезінки на тверді або рідкі живильні середовища з подальшою ідентифікацією лейшманій за морфологією (мікроскопія), мембранними антигенами (реакція аглютинації (РА), імуноферментний аналіз (ІФА), імунофлюоресцентний аналіз (ІФЛ) або генотипом (полімеразна ланцюгова реакція, ДНК-гібридизація і т.ін.) [6, 7, 12].

На безклітинних середовищах лейшманії культивують при температурі 22-27 °С. На твердих живильних середовищах лейшманії ростуть у вигляді промастигот, які створюють прозорі краплеподібні колонії вже нерідко через 3-4 дні, даючи інтенсивний ріст через 2-4 тиж. В рідких середовищах вони ростуть у вигляді окремих, рухомих промастигот. Найоптимальнішим і найбільш поширеним з безклітинних середовищ для культивування лейшманій на сьогодні є кров'яний агар NNN [4, 13, 14]. Можливе виділення лейшманій з досліджуваного матеріалу і на культурі чутливих клітин (McCoу і ін.), що переживаються, при температурі 37 °С. У клітинних культурах лейшманії ростуть у вигляді амастигот [4, 13, 14]. Використовується також паразитологічний метод дослідження. Матеріалом від хворих (тим же, як і у разі культурального дослідження) заражають чутливих до лейшманій тварин (хом'яків *Cricetulus griseus* або *Mesocricetus auratus*). Якщо тварини не гинуть, через 15-30 днів їх убивають і з тканин печінки, селезінки і лімфатичних вузлів готують мікропрепарати (мазки або відбитки), які потім фарбують за Романовським-Гімзою і досліджують на наявність лейшманій, використовуючи світлову мікроскопію. Також тканини цих тварин досліджують на наявність лейшманій, використовуючи ІФА, ІФЛ, ПЛР і рідше культуральні методи [4, 6, 11].

Для виявлення антигенів лейшманій у біологічних середовищах, зокрема в сечі пацієнта, сьогодні використовується метод прямої аглютинації (латексний тест), що має важливе діагностичне значення для імунодефіцитних хворих, в яких істотно знижений синтез антитіл, а отже результати імунологічних тестів з детекції специфічних антитіл у крові можуть бути негативними [6, 10, 15]. Крім цього латексний тест використовується для експрес-діагностики ВЛ [6, 15]. Разом з вказаними вище застосовують також імунофлюоресцентний метод виявлення збудника за специфічними антигенами при мікроскопії препаратів біопсійного

матеріалу, узятого від пацієнта, або в препаратах тканин заражених тварин, при паразитологічному методі дослідження.

Для діагностики ВЛ сьогодні застосовуються й молекулярні методи, які все ширше використовуються в клінічній практиці. До цих методів діагностики належать ПЛР у різних технічних модифікаціях, ДНК-гібридизація, метод ДНК-зондів, а також комбінації вказаних методів. Вони дозволяють у біологічних середовищах і тканинах пацієнта й тварин одночасно з детекцією специфічних ділянок ДНК збудника проводити його генотипування. Необхідно вказати, що реальне практичне значення в клінічній практиці має тільки ПЛР, проте і її застосування ще обмежене високою вартістю обладнання і тест-систем [6, 10, 11].

Серологічні (імунологічні) реакції, що використовувались раніше, – реакція непрямой імунофлюоресценції і непрямой гемаглютинації (РНІФ і РНГА) сьогодні практично втратили діагностичне значення. Для діагностики ВЛ зараз використовують сучасні імунологічні методи. Для детекції у крові специфічних антитіл застосовують ІФА, імунохроматографічний аналіз (ІХА) і метод прямої аглютинації у вигляді експрес-тестів («швидких, мобільних» тестів або «діагностичних смужок») [6, 10]. Необхідно враховувати антигенну схожість *Leishmania donovani* з *Trypanosoma cruzi*, а отже і можливість перехресних імунологічних реакцій в осіб, які перебували в Центральній або Південній Америці [6].

Слід вказати, що більшість з наведених вище методів і тестів сьогодні ще не доступні для лабораторій більшості клінік навіть у розвинених країнах. Як і раніше, провідним методом діагностики ВЛ залишається паразитоскопія біопсійного матеріалу пацієнта (кісткового мозку, лімфовузлів, печінки, селезінки).

Диференційна діагностика ВЛ. В ендемічних регіонах діагностика ВЛ не становить особливих труднощів, але, враховуючи високий рівень схожості клініки ВЛ і тропічної малярії, діагностику ВЛ проводять, як правило, після виключення малярії [3, 4, 9, 11]. На початкових етапах ВЛ диференціюють із захворюваннями, що супроводжуються гарячкою, лімфаденопатією і гепатолієнальним синдромом (малярією, тифо-паратифозними захворюваннями, гістоплазмозом, сепсисом, лейкозом, геморагічними гарячками та ін.) Однією з важливих диференційно-діагностичних ознак ВЛ є швидка позитивна динаміка на фоні етіотропної хіміотерапії. Протягом 1-2 діб відбувається швидка нормалізація температури тіла, до кінця

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

терапії відзначається істотне скорочення розмірів селезінки, нормалізація розмірів печінки і відновлення показників гемограми.

Лікування ВЛ. Приступати до лікування хворого на ВЛ потрібно якомога раніше, враховуючи серйозність можливих ускладнень і високу летальність. Раціональне лікування ВЛ стало можливим тільки після розробки і впровадження в клінічну практику органічних сполук п'ятивалентної сурми, що володіють порівняно з препаратами тривалентної сурми меншою токсичністю і вищою ефективністю. Крім препаратів сурми для етіотропної терапії ВЛ застосовується ряд органічних сполук, класифікація яких наведена нижче.

I. *Органічні сполуки сурми:* препарати тривалентної сурми, що не містять сірки – антимонілу калію тартрат, стибофен (фуадин); що містять сірку – антимонілу натрію тіогліколат. Препарати п'ятивалентної сурми: натрію стибоглюконат (пентостам, солюсурмін, солюстибозан, стибінол й ін.); етилстибамін (неостибозан, астарил, стибосамін); стибаміну глікозид (неостам); естибамінат сечовини (аміностибуреа, карбостибамін, стибуреа); меглюміну антимоніат (глюкантим).

II. *Ароматичні діамідини:* стильбамідину ізотіонат (стибамідин); пентамідину ізотіонат (пентамідин, пентакаринат, ломідин).

III. *Антибіотики:* амфотерицин В; ліпосомальний амфотерицин В (Am-Biosome, Abelcet).

IV. *Похідні фосфохоліну:* гексадецилфосфохолін (мілтефосин, імпа-відо).

V. *Акридини:* алопуринол (алопуринол, алопур, мілуриг, зилоприм та ін.).

Незважаючи на достатньо широкий спектр етіотропних хіміопрепаратів, основними засобами, які нині використовуються для терапії ВЛ, є органічні сполуки п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконат і меглюміну антимоніат), ароматичні діамідини (пентамідину ізотіонат), ліпосомальний амфотерицин В і похідні фосфохоліну (гексадецилфосфохолін). Сьогодні з урахуванням появи і зростання рівня резистентності лейшманій до хіміотерапії препаратами сурми, препарати для етіотропного лікування ВЛ розділені на 2 лінії. До препаратів 1-ї лінії відносять сполуки п'ятивалентної сурми, які використовують як стартову етіотропну терапію ВЛ у випадках, коли не передбачається резистентність лейшманій до препаратів сурми. До цієї групи відносять амфотерицин В і його ліпосомальні форми [16, 17]. Як препарати 2-ї лінії використовуються ароматичні діамідини (пентамідин), а також похідні фосфохоліну (імпа-

відо) [18]. Вони застосовуються у разі неефективності або непереносності препаратів сурми. Проте ароматичні діамідини більш токсичні порівняно зі сполуками сурми, що істотно обмежує їх використання, а вживання похідних фосфохоліну сьогодні обмежено новизною препаратів, клінічними випробуваннями, а також реєстрацією і дозволом, що ще продовжуються, для вживання сьогодні тільки на території Індії [8, 9, 19]. Необхідно відзначити, що сьогодні імпавідо – єдиний ефективний пероральний хіміопрепарат для терапії ВЛ, що має низьку токсичність, невисоку вартість і володіє, за даними клінічних випробувань, високою активністю відносно резистентних до препаратів сурми лейшманій [8, 19].

Препарати п'ятивалентної сурми (Sb⁵⁺). Натрію стибоглюконат (пентостам, солюсурмін, солюстибозан, міостибін, солюстин, стибатин, стибінол) – натрієва сіль комплексної сполуки Sb⁵⁺ і глюконової кислоти. Солюсурмін (містить 21-23 % Sb⁵⁺) випускається у вигляді 20 % стерильного розчину в ампулах по 10 мл. Препарат вводять внутрішньовенно (в/в) або за неможливості в/в введення – підшкірно (п/шк) у вигляді 20 % розчину щоденно. При терапії ВЛ солюсурмін дорослим вводиться в дозі 100 мг/кг/добу. Дітям препарат вводять в дозі 100-120-150 мг/кг/добу. У дітей добова доза препарату залежить від віку і стану дитини. Дітям до 7 років без явищ дистрофії препарат вводять у дозі 150 мг/кг/добу, а з ознаками дистрофії – 120 мг/кг/добу. Дітям віком від 7 до 16 років солюсурмін вводять у дозі 100-120 мг/кг/добу [3, 4]. Дорослим необхідну добову дозу вводять у 2 прийоми, дітям – одноразово. Препарат повинен вводитися щодня без перерв. Спочатку вводять 1/3 необхідної розрахункової добової дози, потім протягом 3-4 днів добову дозу поступово збільшують до повної. Для різко ослаблених дітей з тяжким перебігом ВЛ початкова доза препарату може складати 10-20 мг/кг/добу і поступово щодня збільшується на 10 мг/кг/добу, досягаючи необхідної через 6-10 днів [3, 4, 20].

Якщо після 7-8 ін'єкцій солюсурміну значного поліпшення в стані хворих не настає, то дозу для дітей слід збільшити до 150 мг/кг, а для дорослих – до 120 мг/кг або перейти на препарати з 2-ї резервної лінії. Курс терапії продовжується не менше 15-20 днів, але за відсутності повного клінічного ефекту може бути продовжений до 28-30 днів. При клініко-лабораторному рецидиві ВЛ курс терапії препаратом повторюють.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Пентостам випускається у вигляді стерильного стійкого розчину у флаконах по 6 і 100 мл, що містять в 1 мл 100 мг Sb^{5+} . Пентостам вводять щодня в/в або в/м у дозі 10-20 мг/кг Sb^{5+} (0,1-0,2 мл/кг), але не більше 850 мг (8,5 мл). В/в введення проводять поволі і необхідну дозу препарату вводять протягом не менше 5 хвилин [3, 4, 20, 21]. Мінімальний курс терапії – 20 днів [4, 21]. Раніше використовували інші режими терапії ВЛ – дорослим препарат вводили щодня в/в або в/м – по 6 мл. Курс лікування становив 6-10 ін'єкцій [4].

Солюстибозан випускається у вигляді водного розчину в ампулах, що містять в 1 мл 20 мг Sb^{5+} . Препарат вводять в/м або в/в щодня або через день. Перша доза на ін'єкцію 6 мл, подальші – 12 мл в день. Курсова доза – 120 мл.

Щоб уникнути плутанини, необхідно особливо вказати, що для одних препаратів сурми розрахунок дози ведеться власне за діючою речовиною, а для інших – за ваговим вмістом у діючій речовині власне сурми. Для солюсурміну розрахунок дози ведеться власне за стибоглюконатом натрію, а при використанні пентостаму – за змістом в ньому Sb^{5+} (21-34 % молярної маси стибоглюконату натрію), а отже, дозування солюсурміну і пентостаму для терапії ВЛ практично еквівалентні.

Глюкантим – препарат Sb^{5+} . Випускається в ампулах по 5 мл (кожна ампула містить 1,5 г антимоніату N-метилглюкаміну). У групі препаратів органічних сполук сурми володіє низькою токсичністю. Його застосовують з розрахунку 60 мг/кг маси хворого на добу. При цьому в 1-й день вводять 1/4 добової дози, у 2-й – 1/2, в 3-й – 3/4 дози, а починаючи з 4-го – повну дозу. Препарат вводять глибоко в/м. Повний курс лікування включає від 10 до 15 ін'єкцій (з них 8-12 повною дозою). Якщо після цього лікування виявилось недостатнім, а препарат добре переноситься, то повторний курс проводять через 4-6 тижнів такими ж або більш високими дозами (до 100 мг/кг в день). При південноамериканському типі ВЛ проводять повторний протирецидивний курс глюкантимом через 4-6 тиж. після закінчення його первинного курсу за відсутності токсичної дії препарату в дозах і режимі, аналогічних першому курсу.

Побічні ефекти препаратів і особливі вказівки для препаратів сурми. Нейро-, гепато-, нефро- і кардіотоксичність. Дозу препаратів потрібно збільшувати поступово з метою профілактики появи непереносності. Терапію необхідно проводити

під контролем ЕКГ, рівня креатиніну і сечовини крові. У разі прояву токсичності повторні курси терапії протипоказані. У вагітних препарати сурми використовують тільки за життєвими показаннями і на фоні їх вживання виключають годування дітей грудним молоком.

Ароматичні діамідини. Пентакаринат (пентамідин) – ароматичні діамідинові сполуки сечовини використовують при резистентності лейшманій до препаратів Sb^{5+} . Випускається у флаконах, що містять по 300 мг пентамідину ізотіонату. Препарат вводять в/м у вигляді 10 % розчину в дистильованій воді. При ВЛ добова доза 3-4 мг/кг вводиться щодня або через день. Курс лікування – 10-15 ін'єкцій. Залежно від ефекту можливе повторення курсу, але не раніше ніж через 1-2 тижні після закінчення 1-го курсу і лише у випадку, якщо ВЛ погано піддається терапії. Однак для 2-го курсу краще використовувати менш токсичний препарат.

Побічні явища й особливі вказівки для діамідинів. Мієло-, нефро-, гепато-, панкреатотоксичність, негайна гіпоглікемія з подальшою гіперглікемією. Пентакаринат утворює преципітат у фізіологічному розчині (0,9 %) хлористого натрію, тому порошок у флаконі потрібно розчиняти тільки дистильованою водою або 5% розчином глюкози! Препарат слід застосовувати з особливою обережністю у хворих з порушеннями функції печінки і/чи нирок, артеріальною гіпер- і гіпотензією, гіпер- або гіпоглікемією, лейкопенією, анемією або тромбоцитопенією. У разі ниркової недостатності і необхідності введення препарату рекомендується зниження його дози на 30-50 %. Препарат вводиться під суворим регулярним контролем артеріального тиску і лише в положенні хворого лежачи.

Антибіотики. У ряді випадків як препарати 2-ї лінії або засоби резерву (при стійкості лейшманій до препаратів сурми) використовують амфотерицин В і його ліпосомальні форми (*AmBiosome* і *Abelcet*) з більш високою ефективністю. У зв'язку з цим сьогодні, при необхідності вживання в терапії ВЛ амфотерицину В віддається перевага саме його ліпосомальним формам, а сам амфотерицин В, враховуючи його високу токсичність, в даний час використовується рідко.

У ліпосомальних формах амфотерицину молекули антибіотика включені власне до складу ліпосомальних мембран, що істотно змінює фармакодинаміку і кінетику антибіотика. Ці препарати володіють високою внутрішньоклітинною проникаючою здатністю як у клітини людини, так і

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

в клітини мікроорганізмів. Проте, як і звичайний амфотерицин В, ці препарати нефротоксичні! Слід також відзначити, що останнім часом реєструються випадки резистентності лейшманій до амфотерицину В [7].

Амфотерицин В випускається по 50 мг (50 000 ОД) сухого порошку у флаконі. Препарат вводять у дозі 0,25-1 мг/кг/добу (дозу 1,5 мг/кг/добу перевищувати не можна!) тільки в/в поволі протягом 4-6 год із швидкістю 20-30 крапель за хвилину на 5 % глюкозі з кінцевою концентрацією антибіотика не більше 100-125 ОД/мл (не більше 50 мг амфотерицину В у 400 мл 5 % глюкози) [20].

Препарат вводять через день. Перша початкова доза антибіотика складає 0,25 мг/кг/добу (для дорослих не більше 25 мг/добу), потім дозу поступово підвищують до оптимальних добових величин (на 2-4 введення), що досягають в середньому до 1 мг/кг/добу (становлячи в середньому для дорослих 50-75 мг/добу). Тривалість курсу терапії складає до 8 тижнів [3, 20].

AmBisome – ліпосомальна форма амфотерицину В. Випускається у флаконах, що містять сухі речовини – 50 мг амфотерицину В, 213 мг гідрогенізованого фосфатидилхоліну, 52 мг холестерину, 84 мг дистеароїлфосфатидилгліцеролу, 0,64 мг α -токоферолу, 900 мг сахарози і 27 мг динатрію сукцинату гескагідрату як буфер [17]. Розмір ліпосом в цьому препараті не перевищує 100 нм.

Препарат вводять тільки в/в, тільки через фільтр з діаметром пор не менше 1 мікрона протягом 2 год за допомогою дозатора, враховуючи невеликий об'єм кінцевого розчину AmBiosome в 5 % глюкозі (кінцева концентрація 1-2 мг/мл для дорослих і 0,2-0,5 мг/мл для дітей, щоб забезпечити достатній об'єм для інфузії) [17].

Для терапії ВЛ в імунокомпетентних пацієнтів AmBisome вводять по 3 мг/кг/добу в режимі – 1, 2, 3, 4, 5, 14 і 21-й день. Ефективність такого режиму і доз введення в цій групі пацієнтів становить більше 98 %, а вірогідність виникнення рецидивів ВЛ протягом 6 міс. після проведеної терапії не перевищує 4 % [17].

Для терапії ВЛ в імунодефіцитних хворих препарат вводять по 4 мг/кг/добу в режимі – 1, 2, 3, 4, 5, потім 10, 17, 24, 31 і 38-й день. Первинна ефективність такого режиму і доз введення у цій групі пацієнтів складає майже 89 %, але практично у всіх хворих після проведеної терапії протягом 6 міс. виникають рецидиви ВЛ [17].

Для терапії ВЛ в імунодефіцитних дорослих пацієнтів можна використовувати більш ефектив-

ний режим введення AmBisome – щодня по 100 мг/добу протягом 21 дня. Первинна ефективність терапії підвищується майже до 100 %, а рівень виникнення рецидивів ВЛ протягом 6 міс. після проведеної терапії не перевищує 20 % [17].

Abelcet або *ABLC* – комплекс амфотерицину В з двома фосфоліпідами. Випускається у флаконах у водній суспензії по 20 мл, що містять 100 мг амфотерицину В, 68 мг L- α -диміристоїл-фосфатидилхоліну, 30 мг L- α -диміристоїлфосфатидилгліцеролу і 180 мг хлориду натрію. Препарат вводиться тільки в/в за допомогою дозатора в розчині 5 % глюкози через фільтр в кінцевій концентрації амфотерицину (1мг/мл, у дітей до 2 мг/мл) в режимі не швидше 2,5 мг/кг/год. Для терапії ВЛ препарат вводиться в/в по 5 мг/кг/добу в режимі – 1, 2, 3, 4, 5 і 15-й дні [16, 22].

Побічні явища й особливі вказівки для амфотерицинів. Алергічні реакції, нефро- і мієлотоксичність, тромбофлебіт у місці введення. Не діалізуються при передозуванні. З урахуванням нефротоксичності і алергенності використання повинне бути доцільним і строго обґрунтованим. Використання ліпосомних форм амфотерицину В, незважаючи на високу ефективність, обмежене токсичністю і високою вартістю.

Похідні фосфохоліну. З 2002 р. використовується новий антипротозойний пероральний препарат – *miltefosine* (гексадецилфосфохолін), торгова назва – *Impavido* [7, 8, 10, 18, 22, 23]. Механізм антипротозойної дії препарату невідомий, але експериментально показана його здатність блокувати синтез ДНК лейшманій, а також стимулювати їх апоптоз. Препарат розроблявся з урахуванням наступних вимог: високої протипаразитарної активності; активності відносно стійких до препаратів сурми лейшманій; низької токсичності і доступності. Імпавідо застосовують як препарат 2-ї лінії при резистентності лейшманій до препаратів сурми [9, 11, 14]. Він ефективний у 95 % хворих ВЛ з резистентністю лейшманій до препаратів сурми. Порівняно з ними імпавідо має істотно нижчу токсичність і меншу вартість. На сьогодні це єдиний ефективний препарат орального використання для лікування лейшманіозів. Він випускається у вигляді капсул, що містять по 10 або 50 мг діючої речовини. Препарат призначають по 1,5-2,5 мг/кг маси на добу. Добову дозу рівномірно ділять на 2-3 прийоми. Максимальна добова доза для дорослого 150 мг, але може бути збільшена при масі тіла хворого більше 67 кг з урахуванням толерантності пацієнта до препарату. Курс терапії ВЛ складає

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

28 днів, але може бути тривалішим. У хворих з імунодефіцитом імпавідо призначають тільки у разі відсутності ефекту від раніше проведеної терапії препаратами 1-ї лінії, оскільки досвід використання препарату в цій групі осіб ще недостатній. Препарат передбачається використовувати і для хіміопрофілактики ВЛ [18].

Побічні явища й особливі вказівки для імпавідо. Нефро- і гепатотоксичність, тератогенність. Використовується тільки всередину! Протипоказаний новонародженим, вагітним. Жінкам протягом 3 місяців після використання препарату протипоказана вагітність.

Акридини. Алопуринол нині для терапії ВЛ практично не використовується. Проте до появи Імпавідо алопуринол фактично був єдиним пероральним препаратом для терапії ВЛ.

В 2005-2006 рр. почалися клінічні випробування ще 2 антипротозойних пероральних препаратів для лікування ВЛ – аміноглікозиду *паромоміцину* (*paromomycin*, *aminosidine*) і похідного 8-амінохіноліну *ситамахіну* (*sitamaquine*) [5, 23-27]. Ці препарати виявилися ефективними відносно резистентних до препаратів сурми форм ВЛ [25, 26, 28], а отже можуть бути віднесені до препаратів 2-ї лінії. Випробування показали – вживання паромоміцину в терапії ВЛ оптимально в дозі 16 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 21 дня [26], а ситамахіну – в дозах від 1,5 до 2,5 мг/кг/добу протягом 28 днів [24]. Слід вказати, що паромоміцин, як і багато інших аміноглікозидів, погано всмоктується в кишечнику, а його концентрація в крові і тканинах при пероральному введенні незначна [29]. Тому не зовсім зрозуміла ефективність його пероральної форми при ВЛ.

Сьогодні багато дослідників намагаються підвищити ефективність, знизити токсичність і вартість терапії ВЛ за рахунок комбінацій етіотропних препаратів – мілтефосину, амфотерицину В, препаратів сурми, паромоміцину і ситамахіну [27]. Показано підвищення ефективності терапії ВЛ при комбінації мілтефосину з амфотерицином В і паромоміцином, а також її відсутність при комбінації мілтефосину і паромоміцину з препаратами сурми [25, 27]. Проте сьогодні ця робота достатньо далека від завершення, а її результати – до реального практичного використання.

В плані патогенетичної терапії ВЛ проводять дезінтоксикацію з використанням колоїдних і солевих розчинів. За необхідності проводять: корекцію анемії; терапію геморагічного і ДВЗ-синдромів; а при розвитку вторинних гнійних усклад-

нень – антибактерійну терапію. При раціональній етіотропній, адекватній патогенетичній і симптоматичній терапії ВЛ протягом перших днів має місце достатньо швидкий і виражений клінічний ефект, навіть у випадках пізньої діагностики, при тривалому, тяжкому перебігу ВЛ і навіть пізньому початку вживання етіотропних засобів. Адекватна хіміотерапія навіть при тяжкому і тривалому перебігу ВЛ, що закінчувався у минулому летально, сьогодні забезпечує повне одужання. Без вживання ефективних антипаразитарних препаратів ВЛ закінчується звичайно летально. Випадки спонтанного одужання при ВЛ, викликаному *L.d. infantum*, украй рідкісні, а при ВЛ, викликаному *L.d. donovani* – не перевищують 17 %.

При адекватній хіміотерапії ВЛ і проведенні повноцінного курсу лікування рецидиви ВЛ, як правило, відсутні. Проте з урахуванням зростання резистентності збудників ВЛ до хіміопрепаратів сьогодні не виключена можливість виникнення рецидивів, і тому хворі з ВЛ після закінчення курсу терапії і виписування протягом не менше 6 міс. повинні перебувати на диспансерному обліку.

Підбиваючи підсумок, необхідно відзначити, що більшість з вказаних вище антипротозойних препаратів досі не має реєстрації в Україні, що робить на сьогодні неможливим і протизаконним їх використання і ввезення на територію країни [30], а існуючі для цього дозвільні механізми украй складні й вимагають багато часу. Слід також вказати, що створені в липні 2006 р. на базі наказу МОЗ України № 434 від 03.07.2006 р. протоколи надання медичної допомоги щодо 26 паразитозів [31] є, по суті, нормативною базою для їх терапії, але не містять ніякої інформації про етіотропне лікування. Таким чином, проблема використання протипаразитарних препаратів в Україні ще не вирішена, а практичний лікар стає безправним заручником законодавчої бази. Тому вирішення проблем діагностики і лікування паразитарних інфекцій в Україні сьогодні украй актуальне.

Література

1. Константинова Т.Н., Лысенко А.Я., Лавдовская М.В. и др. Висцеральный лейшманиоз как СПИД-индикаторное заболевание: первый в России случай ко-инфекции ВЛ/ВИЧ // <http://www.infectology.ru/nosology/parasitic/protozoal/viscisleishmaniosis.aspx>, 20.05.2006.
2. Келлина О.И. Висцеральный лейшманиоз // Медицинская паразитология. – 1977. – Т. 46, № 6. – С. 658-661.
3. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.
4. Руководство по тропическим болезням / Под ред. А.Я. Лысенко. 4-е изд., перераб. и доп. – М: Медицина, 1983. – 512 с.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

5. Travelers' Health: Yellow Book. Chapter 4 – Prevention of Specific Infectious Diseases Leishmaniasis // <http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm>, 20.05.2006.

6. Leishmaniasis // <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm>, 20.05. 2006.

7. Leishmaniasis // <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/default.htm>, 20.05.2006.

8. Miltefosine – 1200 patients in Phase IV trial in India // TDRnews (Tropical Diseases Research News). – 2002. – N 69 // <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news69/default.htm>, 20.05.2006.

9. New therapy for visceral leishmaniasis. India licenses miltefosine, the first oral drug for visceral leishmaniasis // Weekly epidemiological record. – 2002. – V. 77, N 25. – P. 210-212.

10. Leishmaniasis: background information. Research on leishmaniasis // <http://www.who.int/entity/leishmaniasis/en/>, 20.05.2006.

11. Two Cases of Visceral Leishmaniasis in U.S. Military Personnel Afghanistan, 2002-2004 // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2004. – V. 53, N 12. – P. 265-268.

12. Desjeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control // Clin. Dermatol. – 1996. – V. 14. – P. 417-423.

13. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years // Clin. Infect. Dis. – 1997. – V. 24. – P. 684-703.

14. Guerin P.J., Olliaro P., Sundar S. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda // Lancet Infect. Dis. – 2002. – V. 2, N 8. – P. 494-501.

15. Sundar S., Agrawal S., Pai K., et al. Detection of leishmanial antigen in the urine of patients with visceral leishmaniasis by a latex agglutination test // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2005. – V. 73, N 2. – P. 269-271.

16. Abelcet // http://www.drugs.com/pdr/ambisome_for_injection.html, 12.10.2006.

17. Ambisome // http://www.drugs.com/pdr/Abelcet_Injection.html, 12.10.2006.

18. Impavido // <http://www.impavido.net>, 20.05.2006.

19. Paris C., Loiseau Ph.M., Bories Ch., Breard J. Miltefosine Induces Apoptosis-Like Death in Leishmania donovani Promastigotes // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – V. 48, N 3. – P. 852-859.

20. Овчинников А.К., Кремнева В.Ф. Фармакология антипротозойных средств. М.: Изд-во Университета дружбы народов, 1990. – 163 с.

21. Pentostam Injection, SPC from the eMC // <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=2182,#PRODUCTINFO>, 20.05.2006.

22. Soto J., Soto P. Miltefosine: oral treatment of leishmaniasis // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2006. – V. 4, N 2. – P. 177-185.

23. Croft S.L., Sundar S., Fairlamb A.H. Drug resistance in leishmaniasis // Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – V. 19, N 1. – P. 111-126.

24. Tara K.J., Sundar Sh., Thakur Ch.P. et al. A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2005. – V. 73, N 6. – P. 1005-1011.

25. GlaxoSmithKline CR Report 2004-Research & development // http://www.gla-xowellcome.com.ua/responsibility/cr_report_2004/am_dc_research_development.htm, 12.10.2006.

26. Leishmaniasis Product Research and Development – Paromomycin // http://www.who.int/tdr/research/progress/leish_prd/default.htm, 12.10.2006.

27. Seifert K., Croft S.L. In vitro and in vivo interactions between miltefosine and other antileishmanial drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – V. 50, N 1. – P. 73-79.

28. Sundar S., Rai M. Treatment of visceral leishmaniasis // Expert Opin Pharmacother. – 2005. – V. 6, N 16. – P. 2821-2829.

29. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.

30. Закон України "Про лікарські засоби" № 783-XIV (783-14) від 30.06.99. Розділ V. Ввезення в Україну та вивезення з України лікарських засобів. ст.17. Порядок ввезення в Україну лікарських засобів.

31. Наказ МОЗ України № 434 від 03.07.2006 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Паразитологія".

МІКРОБІОДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВІСЦЕРАЛЬНОЇ ЛЕЙШАМАНІАЗИ

A.M. Bondarenko

SUMMARY. *The data on clinical diagnostics and modern methods of laboratory diagnostics of visceral leishmaniasis (parasitological, immunological, including express-tests and genetic methods) are given. The modern antiparasitic therapy of visceral leishmaniasis is described in detail. The data on efficiency, doses, modes of introduction, side effects, features of assignment and selection of antiparasitic medications for treatment of visceral leishmaniasis are given.*

Key words: *visceral leishmaniasis, diagnostics, treatment.*

© Андрейчин М.А., 2008
УДК 616:9(477)

М.А. Андрейчин

ІНФЕКЦІЙНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ В УКРАЇНІ: ІЛЮЗІЇ ТА РЕАЛІЇ*

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано динаміку інфекційної захворюваності в Україні протягом останніх десятиріч. Виділено й розвіяно 5 ілюзій щодо зазначеної захворюваності про начебто втрачену актуальність, «низький» рівень, «мінімальний» негативний вплив на демографічну кризу в Україні, практичну «відсутність» внутрішньолікарняних інфекцій і загрози біотероризму. Зроблено низку пропозицій для виправлення ситуації, що склалася.

Ключові слова: інфекційна захворюваність в Україні, демографічна криза, внутрішньолікарняні інфекції, біотероризм.

Попри значне поширення різних інфекційних хвороб в Україні домінує офіційна думка про епідеміологічне благополуччя. Виняток зроблено тільки для туберкульозу і ВІЛ-інфекції, рівень захворюваності на які за останні 2 десятиліття дуже зріс. Ці хвороби супроводжуються вже настільки високою летальністю, що заперечити їх соціально-політичну вагу ніхто не наважується.

Стосовно великого числа інших інфекційних хвороб і паразитозів побутують міфи про їх другорядну роль. Можна виділити щонайменше 5 ілюзій щодо інфекційної захворюваності в Україні.

Ілюзія 1. Інфекційні хвороби втратили актуальність, тому що за показниками захворюваності та смертності їх випередили серцево-судинні захворювання, новоутворення, травми і отруєння, захворювання дихальної системи.

Ця ілюзія сформувалася під впливом декількох реалій. Одна з них полягає в тому, що в наш час немає пандемій і навіть епідемій чуми, яка у минулі століття забрала сотні мільйонів людських життів і залишила після себе моторошні спомини. На території України відсутні природні осередки чуми, а отже немає відчуття небезпеки поряд. Ймовірно, завдяки досягненням науки й

вміло організованим масштабним протиепідемічним і профілактичним заходам вдалось ліквідувати на Земній кулі не менш небезпечну хворобу – натуральну віспу. Цілі регіони, у тому числі Україна, позбулись поліомієліту, що призводив до численних каліцтв у молодому віці. Уже давно не реєструються поворотний і висипний тифи, до спорадичної захворюваності фактично зведено черевний тиф і паратифи А та В. Низку інфекцій, таких як дифтерія, кашлюк, правець, гепатит В, гемофільну інфекцію, кір, краснуху, епідемічний паротит зараховано до групи керованих інфекцій, оскільки проти цих хвороб розроблено високоефективні вакцини і проводяться планові профілактичні щеплення, що дало змогу істотно знизити захворюваність. Які маємо промахи в боротьбі з кором як керованою інфекцією та про недосконалий облік захворюваності на кір, спинятись не буду.

Оптимізму в боротьбі з інфекційними хворобами додає промисловий випуск високоефективних антибіотиків, противірусних та інших антимікробних і патогенетичних засобів. Раціональне застосування цих препаратів сприяє швидкому видужанню хворих.

Але в планетарному масштабі вдалось позбутись лише однієї особливо небезпечної інфекції – натуральної віспи. Та досі дві країни (США і Росія) офіційно зберігають вірус цієї хвороби, а отже існує потенційна небезпека його поширення, випадкового чи спланованого. З іншого боку, з 1980 р. відмінено обов'язкове щеплення проти натуральної віспи, і людство вже не має імунного захисту. Однак нині в Африці реєструються випадки мавпячої віспи, геном збудника якої на 90-95 % ідентичний геному вірусу натуральної віспи, що дало підставу деяким науковцям розцінювати це як новітній варіант здавалось б «переможеної»

* Скорочений виклад доповіді на всеукраїнській науково-практичній конференції "Досягнення і проблеми клінічної інфектології" (21 травня 2008 р., м. Тернопіль). Друкується на прохання учасників конференції.

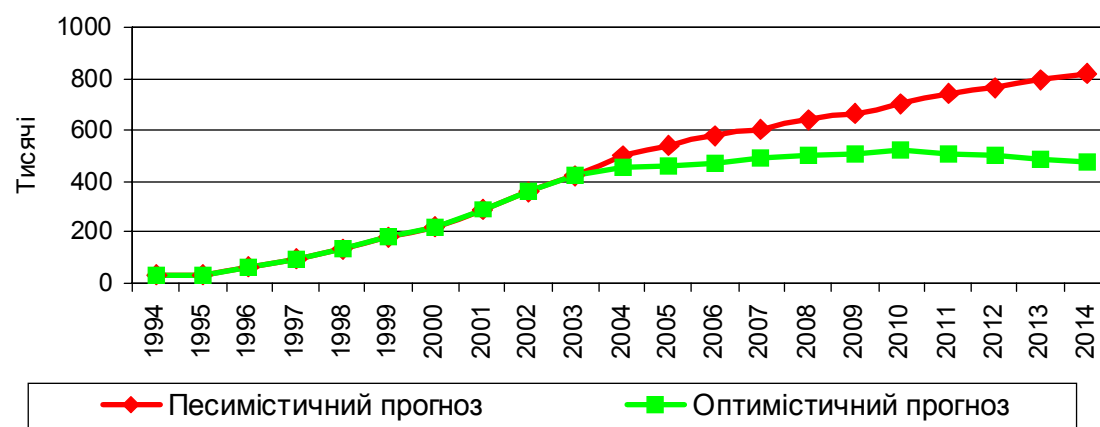
ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

інфекції. Враховуючи аерозольний механізм передачі вірусу і широке використання людьми швидкісного транспорту, існує загроза виникнення великих епідемій натуральної віспи.

З інших особливо небезпечних інфекцій актуальними залишаються холера і висококонтагіозні гарячки. У світі досі не припинилась 7-а пандемія холери, яка триває з 1961 р. Її спалахи мали місце в 1970 і 1994-95 рр. на території України. В 1993 р. з'явилися повідомлення про спалахи холери в Південно-Східній Азії, спричинені раніше не відомою серогрупою холерного вібріона O139 (Бенгал). У 2007 р. вперше зареєстровано захворювання на цей вид холери жительки Сумщини, яка повернулася із Індії. Припускають, що вказана серогрупа вібріона може спричинити розвиток

8-ї пандемії холери. В Африці зберігаються ендемічні для цього континенту геморагічні гарячки Ласса, Марбург і Ебола, які можуть бути завезені в різні країни. Вони характеризуються особливою тяжкістю і високою летальністю.

На зміну пандеміям чуми і натуральної віспи в останні десятиріччя прийшла пандемія ВІЛ-інфекції/СНІДу. Сьогодні Україна перебуває в центрі епідемічного поширення ВІЛ-інфекції у Східній Європі: кількість зареєстрованих нових випадків у декілька разів більша, ніж у Західній Європі. За даними Міжнародного альянсу з ВІЛ/СНІДу, у 2014 р. в Україні, за оптимістичним сценарієм, загальна кількість ВІЛ-інфікованих становитиме 479 тис., а за песимістичним – 820 тис. (мал. 1).



Мал. 1. Розрахункова кількість ВІЛ-інфікованих за двома сценаріями розвитку епідемії.

Досі у світі та Україні залишається некерованою велика група гострих респіраторних вірусних захворювань, серед яких найбільш важливими є грип, парагрип, респіраторно-синцитіальна, риновірусна й аденовірусна інфекції. За даними ВООЗ, на гострі респіраторні хвороби щороку занеджує кожний третій мешканець планети. Вони складають 75 % усіх інфекційних захворювань, а в роки епідемій – до 90 %. В Україні частка грипу та інших гострих респіраторних інфекцій досягає 80-90 % сумарної інфекційної захворюваності, що реєструється державними органами охорони здоров'я. Попри успіхи в етіологічній діагностиці цієї групи інфекцій і в розробці специфічної профілактики, проблема далека від вирішення і навіть ускладнилась у зв'язку з можливістю поширення таких «нових» небезпечних інфекцій, як тяжкий гострий респіраторний синдром і пташиний грип. При цьому ми не торкаємося проблеми туберкульозу, яка відноситься до компетенції фтизіатрів.

Українською серйозною нині є проблема вірусних гепатитів із так званою гемоконтактною передачею збудника. За оцінками ВООЗ, більше третини населення світу має ознаки перенесеної чи наявної HBV-інфекції, з яких 5 % (коло 400 млн) – особи з хронічною HBV-інфекцією. А вірусом гепатиту С інфіковано до 10 % населення планети. За даними В.Ф. Марієвського (м. Київ), в середньому 28,1 % пацієнтів наших лікувальних закладів мають маркери вірусу гепатиту В, 6,9 % – антитіла до вірусу гепатиту С. Можна стверджувати про розвиток у світі та Україні хронічної пандемії вірусних гепатитів.

Перелік даних про важливе значення інфекційних захворювань можна було б продовжити, але й зазначених фактів вистачає для аргументованого заперечення їх неактуальності.

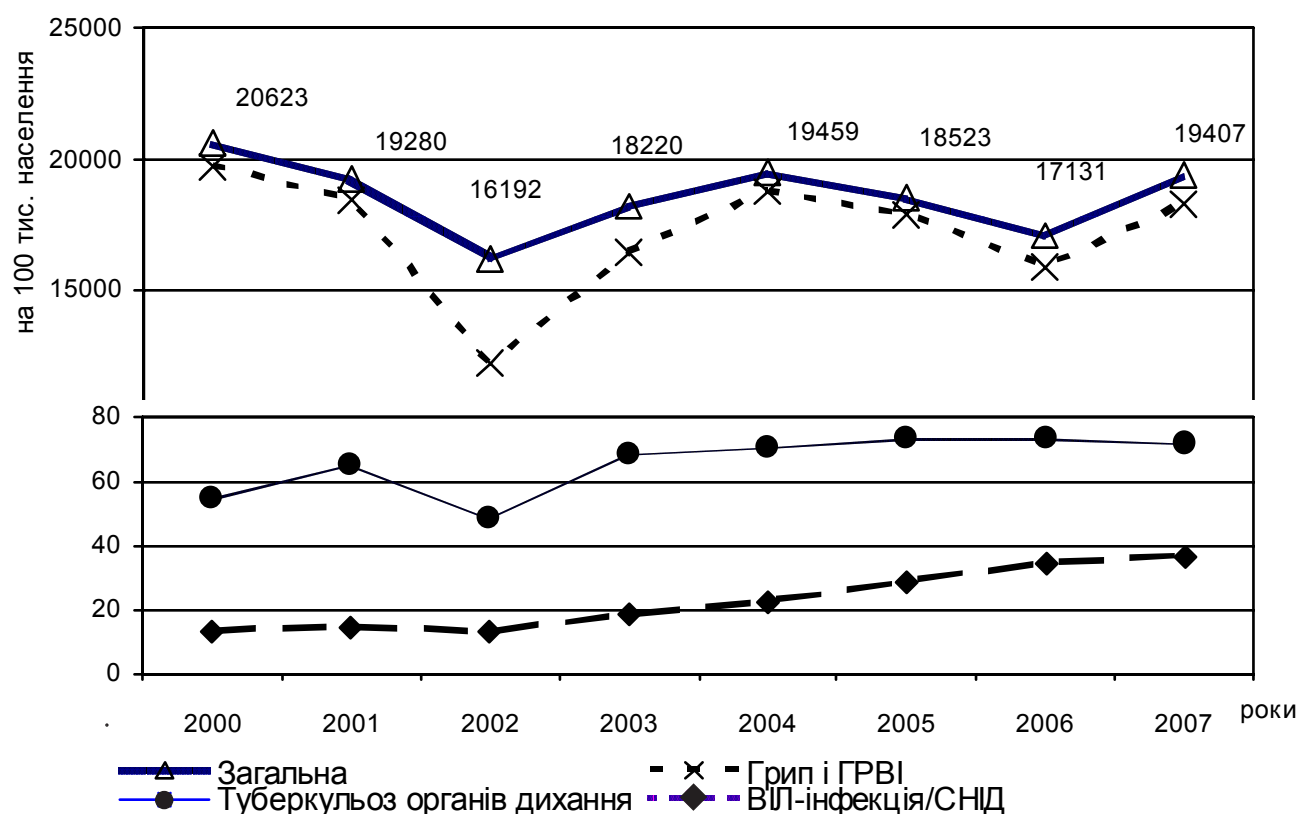
Ілюзія 2. Рівень інфекційної захворюваності в Україні невисокий і поволі знижується.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Аналіз офіційних статистичних звітів показує, що сумарна інфекційна захворюваність у 2000 р. була невисока і за останні роки знизилась з 20 623 до 19 407 випадків на 100 тис. населення. Основну частку займають грип та інші гострі респіраторні інфекції (мал. 2).

Оцінюючи ці дані, треба насамперед взяти до уваги, що офіційній реєстрації підлягає тільки мала частина інфекційних хвороб, так званих соціально значимих. Але навіть вони повністю не обліковуються, бо великий відсоток хворих не звертається за медичною допомогою чи лікується приватно. Сама реєстрація інфекційних захворювань у нас не досконала. Так, попри дуже важливе значення гепатиту С в патології людини його офіцій-

на реєстрація почалась лише у 2003 р. на вимогу Асоціації інфекціоністів України, причому обліку підлягає тільки жовтянична форма гострого гепатиту С. Але ж добре відомо, що гострий гепатит С у більшості випадків перебігає субклінічно або супроводжується мінімальною клінічною симптоматикою, жовтяниця відмічається лише у 15-20 % хворих. У 70-85 % осіб після інфікування розвивається хронічний гепатит С, і саме він є основною клінічною формою інфекційного процесу. Отже, в офіційних звітах коректно писати про «зареєстровану» інфекційну захворюваність і не отожднювати її з реальним рівнем захворюваності. Нехтування словом «зареєстрована» породжує ілюзію, тобто хибне сприйняття нами дійсності.

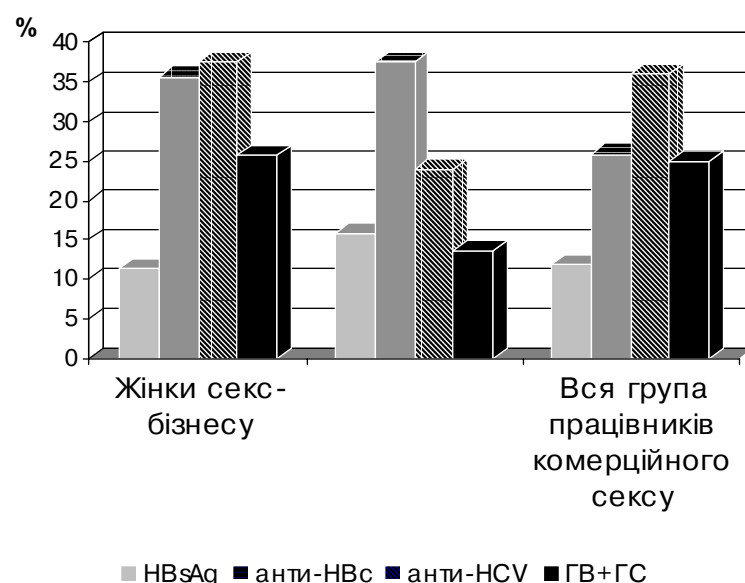


Мал. 2. Загальна захворюваність на інфекційні хвороби та її структура в Україні у різні роки.

Як відомо, Україна належить до регіону із середнім розповсюдженням гепатиту В (2,2 % населення є носіями HBsAg). Аналіз офіційної захворюваності показує щорічне незначне її зниження. Разом з цим, подібно до гепатиту С, реєстрація випадків гепатиту В, в основному, відбувається за наявності симптому жовтяниці. Хворі з безжовтя-

ничним і безсимптомним перебігом хвороби, як правило, не діагностуються і залишаються поза офіційною реєстрацією. Дійсна ж захворюваність на гепатит В в Україні у 5-10 разів перевищує офіційну. Поглиблені дослідження показують, що вірусом гепатиту В і/або С інфіковано 35-40 % працівників комерційного сексу (мал. 3).

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ



Мал. 3. Маркери гепатитів В і С серед працівників комерційного сексу [Т.А. Сергеева, 2007].

Ілюзія 3. Демографічна криза в Україні не зв'язана з інфекційними хворобами або їх негативний вплив мінімальний.

Усім відомо, що український народ переживає глибоку демографічну кризу. Її виникнення прийнято пов'язувати з негативними соціально-економічними чинниками – сьогочасним зубожінням більшості населення, поширенням наркоманії, куріння та алкоголізму, масовим від'їздом молодих, економічно активних людей за кордон, з віддаленими наслідками двох світових воєн, трьох голодоморів, форсованої індустріалізації, примусової колективізації, масштабних репресій 1930-1950 рр., нарешті з Чорнобильською катастрофою. Все це та інші, ще не досліджені глибинні фактори, безперечно, призвели до скорочення тривалості життя населення, збільшення смертності та зменшення народжуваності.

Разом з тим, у забезпеченні належного здоров'я населення на долю медицини припадає лише 10 %. Погіршення здоров'я нації та демографічні негаразди медики пов'язують переважно із зростанням відсотка неплідності в жінок, частим штучним перериванням вагітності (понад 200 тисяч абортів щороку), високим рівнем неінфекційної захворюваності, насамперед з поширенням серцево-судинних захворювань, злоякісних пухлин, цукрового діабету, травматизму тощо.

Проте аналіз етіологічної структури захворюваності та смертності населення, а також безпліддя жінок і чоловіків вказує на важливе й не-

рідко провідне значення інфекційних хвороб. Адже, поряд із туберкульозом, епідемічного поширення набули ВІЛ-інфекція/СНІД, вірусні гепатити та інфекції, що передаються статевим шляхом.

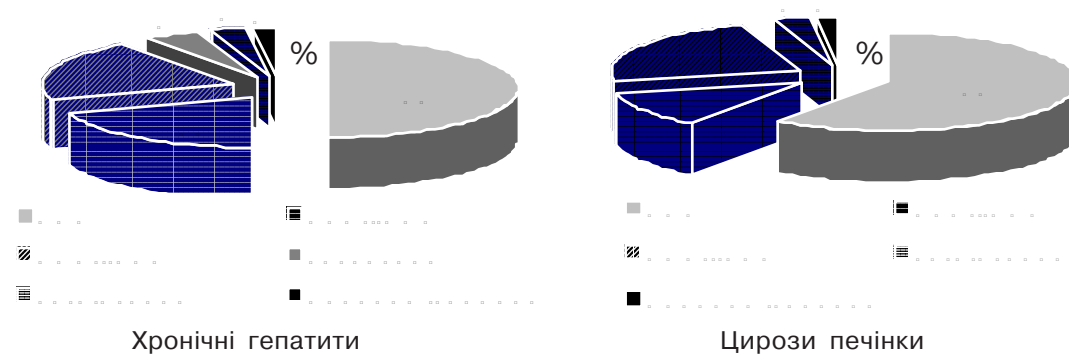
Станом на 1 травня 2008 р. в Україні чисельність офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб досягла 128 729, захворіло на СНІД 23 969, померло від СНІДу 13 443, у тому числі 280 дітей. Щороку кількість ВІЛ-інфікованих вагітних збільшується на 20 %. Згідно з прогнозом Міжнародного Альянсу з ВІЛ/СНІДу, у 2014 р. ВІЛ-інфекцію матимуть 2-3,5 % людей репродуктивного віку. Відповідно прогнозована тривалість життя скоротиться на 2-4 роки для чоловіків і на 3-5 років – для жінок.

Велику проблему становлять хронічні хвороби печінки. Відомо, що 80-95 % захворювань на хронічні гепатити і цирози печінки мають вірусну етіологію (гепатити В, С, D та їх асоціації) (мал. 4).

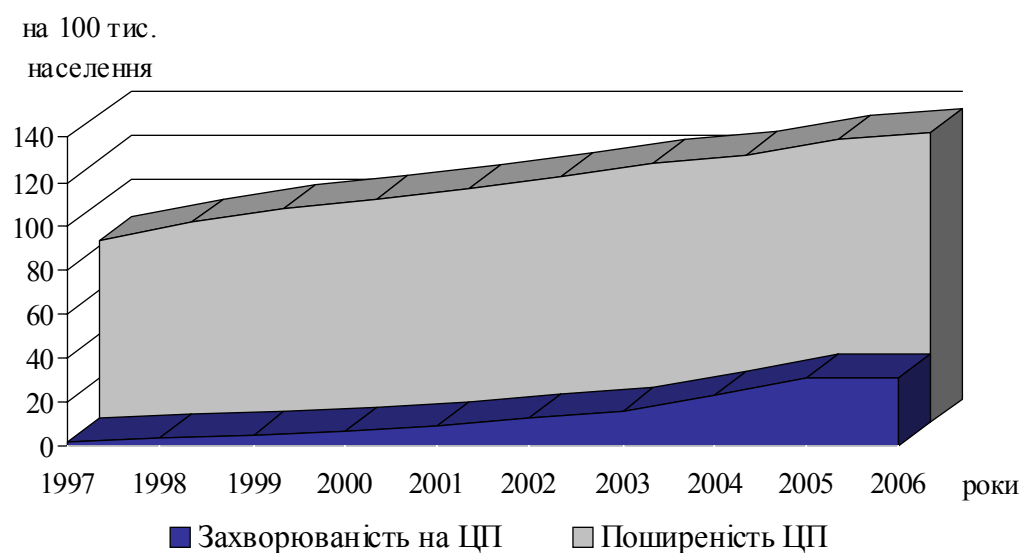
За період від 1997 до 2006 рр. (включно) поширеність цирозу печінки в Україні зросла на 37,1 %, а захворюваність – на 93,3 %. Ймовірно, такий підйом захворюваності на цироз печінки відображає захворюваність хронічними вірусними гепатитами, що мала місце в попередні роки. Тобто надалі слід очікувати продовження негативної тенденції відносно зростання частоти розвитку цирозу печінки, що є основною причиною інвалідизації і смерті гастроентерологічних хворих (мал. 5).

Серед інфекційних захворювань, які спричиняють патологію вагітності й природжену патоло-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ



Мал. 4. Етіологічна структура вірусних гепатитів і цирозів печінки.



Мал. 5. Частота розвитку цирозу печінки (ЦП) в Україні [Ю.О. Філіппов і співавт., 2007].

гію новонароджених, особливе місце займають так звані TORCH-інфекції – токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, простий герпес, хламідіоз, лістеріоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз.

За даними нашої кафедри і патологоанатомічної служби Тернопільської області, основними етіологічними чинниками викиднів, мертвонароджень і загибелі дитини в перші 7 днів життя є цитомегаловірусна інфекція (45,2, 29,2 і 70 % відповідно), простий герпес (48,4, 45,8 і 54,4 %); удвічі рідше токсоплазмоз, значно рідше – хламідіоз, лістеріоз, мікоплазмоз (мал. 6).

Найпоширенішою гінекологічною патологією залишаються запальні захворювання жіночих сечостатевих органів, які спричиняються інфекціями, що передаються статевим шляхом. Це класичні венеричні хвороби, ряд вірусних інфекцій

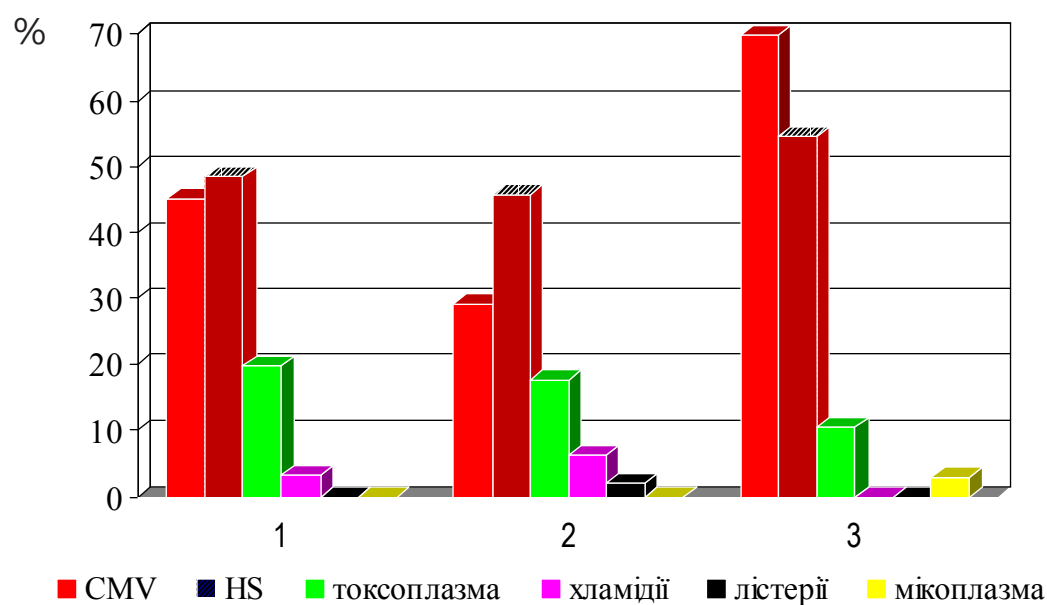
(ВІЛ-інфекція, група TORCH, папіломавірусна інфекція) та деякі інші. Запальні хвороби органів малого тазу внаслідок «секс-інфекцій» служать причиною жіночого безпліддя в 38 % випадків. А прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять 36-40 тис. ненароджених дітей.

Таким чином, інфекційна захворюваність вкрай негативно впливає на демографічну картину в Україні, оскільки прямо чи опосередковано зменшує репродуктивний потенціал народу і вкорочує тривалість життя.

Ілюзія 4. Внутрішньолікарняні інфекції в Україні не становлять серйозної проблеми для здоров'я населення.

У світі актуальність внутрішньолікарняних інфекцій обумовлена високою захворюваністю

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ



1 – викидні (n=339), 2 – мертвонародження (n=165),
3 – діти, які померли у перші 7 днів після народження (n=146)

Мал. 6. Етіологічні чинники викиднів і перинатальної загибелі (n=650).

без будь-якої тенденції до зниження. Вона завдає великої шкоди здоров'ю населення і вагомим економічним збиткам. У США в кінці збіглого століття щорічні втрати сягали 4 млрд доларів. На сотні мільйонів доларів обчислюються щорічні збитки в європейських країнах.

Причин зростання частоти внутрішньолікарняних інфекцій багато:

1) перебування в лікарнях, тобто на обмеженій площі, значної кількості хворих зі зниженою резистентністю організму;

2) різке зростання кількості парентеральних процедур з лікувальною, діагностичною та профілактичною метою;

3) активізація артифіціального механізму передачі у разі занесення збудника в стаціонар медичним персоналом або хворим;

4) нерациональна антибіотико- і хіміотерапія;

5) зниження неспецифічних захисних механізмів людей у зв'язку з екологічними негараздами;

6) збільшення тривалості життя і зростання відсотка людей похилого і старечого віку;

7) широке використання складної техніки для діагностики і лікування, яку важко стерилізувати.

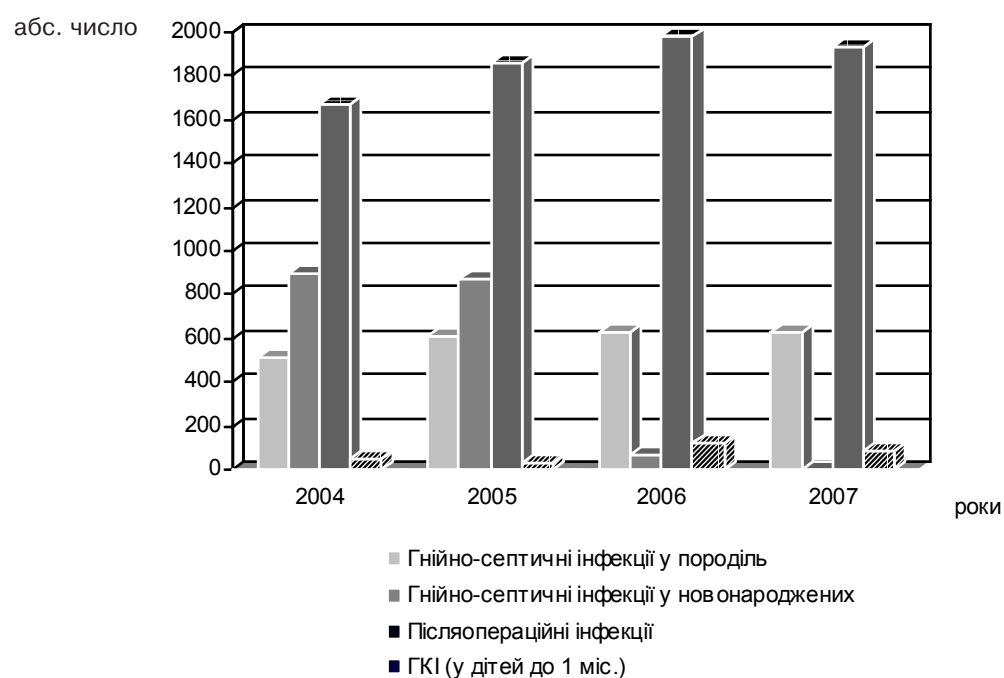
Всі наведені причини не тільки мають місце в Україні, але й проявляють більший негативний вплив. Разом з тим, належного обліку внутрішньо-

лікарняних інфекцій немає, як і відповідного загальнодержавного центру. Реєструються лише деякі нозокоміальні інфекції у поодиноких лікувальних закладах. Нам вдалося ознайомитися із загальнодержавними показниками внутрішньолікарняної захворюваності за окремими нозологіями за останні 4 роки. Вона стосується гнійно-септичних інфекцій у породіль і новонароджених, післяопераційних інфекцій, гострих кишкових інфекцій у дітей до 1 міс. У сумі зазначена захворюваність не досягає 3 000 випадків на рік (мал. 7). Цікаво зазначити, що в окремі роки більшість випадків зареєстровано в Одеській області. Складається враження, що в інших областях внутрішньолікарняних інфекцій немає або їх відсоток мізерний.

У зв'язку з цим варто сказати, що в лютому 2007 р. у Харкові відбулася науково-практична конференція на тему «Внутрішньолікарняні інфекції». У резолюції було записано, що частота інфікування охоплює 5-15 % пацієнтів, залежно від профілю лікувального закладу. Отже, істинна внутрішньолікарняна захворюваність у багато разів вища, ніж офіційно зареєстрована.

Згідно з розрахунками американських спеціалістів з інфекційного контролю, лікарня на 250 ліжок здатна повернути кошти, які витрачаються на проведення заходів з епіднагляду за нозоко-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ



Мал. 7. Кількість зареєстрованих хворих на внутрішньолікарняні інфекції в Україні (за даними МОЗ).

міальними інфекціями за умови зниження їх рівня на 6 %. При зниженні рівня внутрішньолікарняних інфекцій на 32 % лікарня додатково економить до 260 тис. доларів щорічно. Впровадження в Україні світового досвіду боротьби з внутрішньолікарняними інфекціями дуже на часі, але коли це відбудеться – питання риторичне.

Ілюзія 5. Біотероризм не загрожує Україні як позаблоковій миролюбній державі.

Дійсно, наша країна є позаблоковою державою, ніколи не виступала агресором і не веде бойові дії, добровільно відмовилась від володіння ядерною зброєю та іншими видами зброї масового ураження, і мало ймовірно, щоб якась із держав вчинила біологічний напад на Україну. Однак цілком реальною залишається загроза локального використання біологічної зброї. У сучасному складному світі діють численні терористичні організації і групи, які у будь-який спосіб прагнуть реалізувати свої цілі, навіть з використанням зброї масового знищення, до якої належить біологічна зброя. У своїй злочинній діяльності вони керуються різними мотивами: економічними, політичними, релігійними, побутовими та іншими. Не виключено, що й в Україні знайдуться зловмисники чи просто психопатичні особи, які намагатимуться застосувати цей вид зброї, що не потребує значних матеріальних затрат.

Зовсім недавно, у жовтні-листопаді 2001 р., у США стався спалах сибірки, збудника якої зловмисники поширили за допомогою поштових листів. Тоді захворіло 22 людей, з них п'ятеро померли. Цей поштовий біонапад у світі спровокував каскад фальшивих тривог у зв'язку з підозрілими посилками, в яких знайдено білий порошок. Наприкінці 2001 і протягом 2002 р. поштові службовці та адресати України також час від часу натрапляли на бандеролі й листи з порошком. Це спричинило паніку і витрату великих коштів, пов'язану з додатковими діями рятувальних служб, працівників органів правопорядку та санепідемстанцій. Тільки в Тернопільській області з жовтня 2001 р. до червня 2002 р. було досліджено 23 конверти, в які адресанти засипали невідомий порошок. Хто може гарантувати, що наступного разу у поштовій посилці чи листі не буде порошку з високовірулентною культурою збудника інфекційної хвороби?

Висновки і пропозиції

1. Інфекційні хвороби займають провідне місце в структурі захворюваності людей і є загальномедичною проблемою, яка потребує більшої уваги з боку держави і органів охорони здоров'я.

2. Доцільно розробити і впровадити нові принципи та форми реєстрації інфекційних хвороб, які б унеможливили навмисне заниження кількісних показників захворюваності.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

3. Реєстрацію інфекційних захворювань необхідно вилучити із підпорядкування санепідемслужби і передати незалежному від органів влади центру, наприклад Українській федерації громадських організацій сприяння охороні здоров'я громадянського суспільства.

4. Необхідно розробити державну програму боротьби із демографічно значимими інфекційними хворобами і залучити до її виконання профільні науково-дослідні інститути та вищі медичні навчальні заклади різних рівнів акредитації.

5. Слід узагальнити світовий досвід боротьби з внутрішньолікарняними інфекціями і впровадити в практику всіх лікувальних закладів ефективні форми і методи запобігання їм, реєстрації та викорінювання.

6. Необхідно прийняти закон і скласти державну наукову програму з проблеми запобігання та протидії біотероризму, в яких виділити медичні аспекти боротьби.

7. Потрібно суттєво поліпшити роз'яснювальну роботу в українському суспільстві про високий

рівень інфекційної захворюваності й нагальну необхідність кращої організації протидії інфекціям на державному і місцевому рівнях.

INFECTIOUS MORBIDITY IN UKRAINE: ILLUSIONS AND REALITIES

M.A. Andreychyn

SUMMARY. The dynamics of infectious morbidity in Ukraine during the last decades has been analysed.

5 illusions concerning the above-mentioned morbidity about ostensibly lost actuality, «low» level, «minimum» negative effect upon demographic crisis in Ukraine, practical «absence» of intrahospital infections and threat of terrorism have been selected and discredited. A number of suggestions for the correction of situation has been made.

Key words: *infectious morbidity in Ukraine, demographic crisis, intra-hospital infections, bioterrorism.*

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Чемич М.Д., Троцька І.О., Сніцарь А.О., Христенко Г.І., 2008
УДК 616.932 (477.52)

М.Д. Чемич, І.О. Троцька, А.О. Сніцарь, Г.І. Христенко ХОЛЕРА В УКРАЇНІ – ВИПАДКОВІСТЬ ЧИ ЗАКОНОМІРНІСТЬ?

Сумський державний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня ім. З.Й. Красовицького

*Проведено дослідження історичного та епідемічного розвитку холери у світі. Наведені особливості епідемічного розповсюдження та клініки сучасної холери, статистичні дані ВООЗ. Описано випадок вперше діагностованої та підтвердженої в Україні холери, спричиненої *V. cholerae* O139.*

Ключові слова: холера, епідемічне розповсюдження, клініка.

Протягом усієї історії людство час від часу потерпало від руйнівних спалахів холери. Гіппократ (460-377 рр. до н.е.) і Гален (129-216 рр. н.е.) описували хворобу, подібну до холери. Численні дані свідчать про те, що подібна недуга була відома в античні віки на рівнинах Гангу [1-3].

Під час стихій та катастроф, які виникають внаслідок людської діяльності, а також в умовах переповнених таборів для біженців ризик виникнення епідемії значно збільшується. В таких умовах часто виникають спалахи хвороби з високою летальністю. Так, наприклад, наслідком кризи в Руанді 1994 р. стали спалахи холери, під час яких протягом місяця в таборах для біженців у Гомі (Конго) було зареєстровано 48 000 випадків захворювання та 23 800 летальних вислідів [3]. Лише в 2004 р. ВООЗ і її партнери з глобальної структури оповіщення про спалахи хвороб і відповідних дій встановили 41 спалах холери у 28 країнах [4]. В Україні також були зафіксовані великі епідемічні спалахи холери: 1970-1973 рр., 1991 р., 1994 р., 1995 р. Вважають, що спалахи відбулися внаслідок завезення збудника захворювання [5].

В 1961 р. в Індонезії розпочалась сьома пандемія холери, яка швидко розповсюдилась на країни Азії, Європи, Америки. Хвороба швидко поширювалась у Латинській Америці, де холери не було більше століття, і в 1991 р. в 16 країнах Північної і Південної Америки було зареєстровано біля 400 000 випадків захворювання та понад 4 000 смертей [6].

В 1992 р. у Бангладеш виявлена нова серогрупа (генетично похідна до біотипу *El-Tor*), що викликала значну епідемію [7]. Ця серогрупа, позначена *V. cholerae* O139 *Bengal*, зараз виявлена в 11 країнах. *V. cholerae* O139 має такі ж фактори вірулентності, що й O1 [8]. Досі не-

ясно, чи відбудеться розповсюдження *V. cholerae* O139 на інші регіони. Необхідне проведення посиленого епідеміологічного нагляду за новою серогрупою, так як неможливо виключити можливість виникнення нової пандемії.

Кількість випадків холери в 2006 р. значно зросла і досягла рівня кінця 90-х років. Зареєстровано 236 896 хворих у 52 країнах, у тому числі 6 311 летальних вислідів, що на 79 % більше, ніж у 2005 р. [9]. За оцінками, ВООЗ отримує повідомлення лише про 10 % випадків захворювання [10].

Вважають, що у 80 % осіб, в яких виникають клінічні симптоми захворювання, холера перебігає з легким або середнім ступенем тяжкості. У 10-20 % спостерігається тяжкий ступінь з розвитком дегідратації, за відсутності відповідної терапії кожен другий хворий може померти [4].

На 19.06.2006 р. Ангола повідомила про 46 758 випадків холери, з яких 1 893 закінчились смертю. В епідемію було втягнуто 14 з 18 провінцій. Відсоток летальності коливався від 1 до 30 [11]. Усього в світі в 2006 р. зареєстровано 150 634 захворювання на холеру, з них 4 552 смерті (летальність 3 %).

З кінця серпня 2007 року холера розповсюдилась у 25 районах північного Іраку, 4 районах південного Іраку і в центрі країни. Понад 30 000 осіб захворіло. Дослідження матеріалу, забраного у 2 166 хворих, дали позитивні результати на *V. cholerae*. Летальність склала 0,52 % [11]. Протягом останніх десятиліть в Індії щорічно реєструється від 2 527 до 7 151 випадків холери, в тому числі викликаних *V. cholerae* O139 [11].

Щорічно відбувається завезення холери в Європу, але, як правило, захворювання не набуває епідемічного розповсюдження. В Україні також практично щорічно реєструються випадки захворювання або носійства. Із зовнішнього середовища в 2006 р. виділено 29 культур холерних вібріонів серогрупи O1 (22 – Донецька область, 7 – АР Крим). Більшість холерних вібріонів виділено з морської (49 %) та річкової води (41 %), незначна кількість – з відкритих водойм (10 %) [1].

4 квітня 2007 року в мешканки с. Битиця Сумського району, яка повернулась з Індії, встановлено попередній

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

діагноз: гостра кишкова інфекція, холера?, після чого хвору негайно госпіталізували.

При збиранні анамнезу хвороби встановлено, що хвора К., 1981 року народження, занедужала гостро. 03.04.2007 р. під час перельоту з Делі в Київ з'явився пронос (тричі за 7 год). Калові маси водянисті. Наступні 19 год діареї не було. 04.04 відновлюється пронос – кал рідкий, світлого кольору з домішками слизу у вигляді пластівців. Випорожнення багаторазові (не підлягають підрахунку). Приєднується виснажливе блювання, до 10 разів за 5 год, блювотиння – водянисте, світлого кольору з пластівцями слизу. Блювання не супроводжувалось нудотою. Швидко наростала слабкість, з'явилося запаморочення, мерзлякуватість, підвищення температури тіла до 37,4 °С, відчуття затерпання рук і ніг. З метою лікування приймала таблетки, назву вказати не може. Викликана бригада швидкої медичної допомоги Сумської ЦРЛ, оглянута районним інфекціоністом, встановлено попередній діагноз «холера». Хвора доставлена в розгорнуту шпитальну базу ОНІ.

Епідеміологічний анамнез. Перебувала з 04.12.2006 р. по 03.04.2007 р. в Індії, у містах Гоа, Гакарна, Делі. Протягом останнього тижня вживала салати, яйця (у ресторанах), напередодні захворювання – сік манго з молоком (приготований продавцем вуличного лотка). У товариша хворої 02.04.07 р. був пронос, лікувався самостійно. Пацієнтка за 5-6 днів до недуги відпочивала на березі Індійського океану (можливе заковтування води при купанні). В Україну прибула на літаку (рейс – Делі-Київ), переліт з 2⁴⁵ до 10³⁰ 03.04.07 р. Виїхала з аеропорту Бориспіль о 14³⁰, прибула в Суми о 17³⁰ (маршрутне таксі), у село Битиця – о 18⁰⁰ (таксі). Визначені контактні за місцем проживання: члени сім'ї у кількості п'яти осіб та медичні працівники (бригада швидкої медичної допомоги), які були задіяні при наданні первинної медичної допомоги. 4.04 у сімейному епідосередку відібрані на наявність збудника холери змиви з кухонного посуду, предметів загального вжитку, проби з екзотичних фруктів, привезених з Індії, проби питної води. Результати негативні.

При огляді хворої: 04.04.07 р., 16⁰⁵, температура тіла 36,5 °С, стан тяжкий, різко виражена слабкість. Шкірні покриви, слизові оболонки сухі. Тургор незначно порушений. Живіт звичайної форми, болючий при пальпації в гіпогастрії (3-я доба менструації). Печінка виступає на 0,5 см з-під краю реберної дуги. Селезінка не збільшена. Межі серця в нормі. Тони серця послабленої гучності, ритмічні. Пульс 96 за хв., ритмічний, АТ 90 і 60 мм рт. ст. У легенях без особливостей. Кал водянистий, світло-жовтого кольору з домішками пластівців слизу, без запаху, об'єм 450 мл. При зважуванні встановлено втрату 1,5 кг маси тіла (маса тіла хворої 48 кг).

Встановлено діагноз: холера, середньої тяжкості, зневоднення І ступеня. Протягом 2 год з моменту сповіщення про холеру розгорнуто холерний госпіталь, ізолятор, провізор-

не відділення, задіяна лабораторна база, організована воєнізована охорона.

Контактні у сімейному осередку оглянуті лікарем-інфекціоністом ЦРЛ 4.04.07 р., ознак захворювання не виявлено, двоє з них госпіталізовані в ізолятор шпитальної бази. У всіх контактних здійснений забір матеріалу для бактеріологічного дослідження, призначена та проведена антибіотикопрофілактика.

4.04.07 р. о 17²⁰ проведено консилиум. Хвора скаржиться на виражену слабкість, запаморочення, пронос (за одну годину – 850 мл), затерпання кінцівок, нудоту. Стан тяжкий. Температура тіла 36,8 °С, АТ 90 і 60 мм рт. ст. Пульс 94 за хв. Шкіра і слизові сухі. Тургор збережений. Кисті рук і ступні холодні. Тони серця ритмічні, послабленої гучності. В легенях без особливостей. Живіт м'який, при пальпації болючий в гіпогастрії, відділи кишки не спазмовані і не болючі. Випорожнення при огляді водянисті, світло-жовтого кольору з домішками пластівців слизу, рясні.

Висновок: холера (клінічно, епідеміологічно), тяжкий перебіг, зневоднення II ступеня.

Рекомендовано: обстеження відповідно до наказу МОЗ України від 30.05.1997 р. № 167; ведення хворої за принципом інтенсивної терапії; регідратація (перорально і внутрішньовенно) з урахуванням втрат рідини; етіотропна терапія (норфлуксацин 0,4 двічі на день, 5 днів); лінекс 2 капсули тричі на день; мезим-форте.

Проведено лабораторне обстеження: бактеріологічне дослідження калу (лабораторія ОНІ), забір 04.04.07 р. о 16⁰⁰ – *Klebsiella oxytoca* 5×10⁶/г, 04.04.07 р. о 16³⁰ – результат негативний.

Копрологічне дослідження: кал рідкий, світло-жовтого кольору, слиз та лейкоцити на 2/3 поля зору. Аналіз сечі: питома вага 1043. Аналіз крові: ер. 3,4 Т/л, Hb 106 г/л, Ht 0,45 л/л, лейк. 12,4 Г/л, еоз. 1 %, п. 4 %, с. 70 %, л. 19 %, м. 6 %, ШОЕ 18 мм/год (04.04.07 р.); ер. 3,7 Т/л, Hb 99 г/л, Ht 0,40 л/л, лейк. 7,3 Г/л, еоз. 1 %, п. 2 %, с. 42 %, л. 51 %, м. 4 %, ШОЕ 16 мм/год (05.04.07 р.).

РА з виділеною автокультурою *K. oxytoca* від 07.04.07 р. – негативна, 16.04.07 р. – 1:80.

Після госпіталізації хворої 4 квітня в домашньому осередку дезінфекційною бригадою Сумської районної СЕС проведена заключна дезінфекція вологим і камерним методом з наступним лабораторним контролем якості дезінфекції.

З метою активного виявлення хворих на гострі кишкові інфекції медичними працівниками Сумської ЦРЛ та санепідслужби 4-5 квітня в с. Битиця проведені подвірні обходи. Охоплено 185 дворів (325 осіб), хворих не виявлено. У ході подвірних обходів проводилась інформаційно-роз'яснювальна робота серед населення. З 21 діючого колодязя громадського користування у с. Битиця відібрані проби води на бактеріологічні

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

та санітарно-хімічні показники. Проведене вибіркове хлорування води шахтових колодязів.

З 4 по 14 квітня епідбригадою Сумської міської СЕС проводився щоденний контроль за дотриманням санітарно-протиепідемічного режиму на госпітальній базі: відбиралось по 30 змивів на санітарно-показову мікрофлору (результати негативні); проби стічної води після знезараження на локальних очисних спорудах госпітальної бази (результати негативні); проби дезінфекційних засобів для визначення відповідності концентрації активної речовини. Порушень не виявлено. Були відібрані проби стічної води на міських очисних спорудах до очистки і після очистки на наявність холерного вібриону, результати негативні.

Спостереження заосередком завершено 14.04.2007 р. Захворювань серед контактних та населення с. Битиця не зареєстровано. У зв'язку з виконанням заходів, передбачених оперативним планом з локалізації та ліквідації осередку холери, комісією з техногенно-екологічної безпеки та надзвичайних ситуацій при Сумській РДА 16.04.2007 р. прийняте рішення про закриття осередку в с. Битиця.

28.04.07 р. надійшли результати дослідження сироваток крові хворої в референс-лабораторії Кримської протичумної станції на наявність протихолерних антитіл: сироватка № 1 (забрана 06.04.07 р.), сироватка № 2 (забрана 16.04.07 р.), сироватка № 3 (забрана 23.04.07 р.). Для визначення аглютининів використані міжнародні референтні *V. cholerae* O1 серовар *Ogava*, *V. cholerae* O1 серовар *Inaba*, *V. cholerae* O139 № 112 (виділений вперше в Україні 2006 р. з навколишнього середовища). Результат визначення титрів аглютининів до *V. cholerae* O139: сироватка № 1 – 1:40 (+++); сироватка № 2 – 1:40 (+++); сироватка № 3 – 1:160 (++++).

Вібриоцидні антитіла до *V. cholerae* O1 серовар *Inaba* та *V. cholerae* O1 серовар *Ogava* у всіх пробах сироватки хворої не виявлені.

Оцінюючи дані клініки, епідеміологічного анамнезу хвороби, серологічного дослідження сироваток крові хворої (4-разове наростання титру антитіл), встановлено заключний діагноз: холера (епідеміологічно, клінічно), спричинена *V. cholerae* O139 (титр аглютининів 1:40 від 06.04.07 р. та 1:160 від 23.04.07 р.), середнього ступеня тяжкості, зневоднення II ступеня, гіпохромна анемія.

Пацієнтка виписана на 12-й день перебування в стаціонарі з видужанням.

Таким чином, це вперше встановлений в Україні та підтверджений завезений випадок захворювання людини на холеру, спричинену холерним вібрионом O139.

Випадок холери, завезеної в Сумську область з Індії у квітні 2007 р., та аналіз розповсюдженості недуги у світі свідчать про те, що завезення холери в нашу краї-

ну може відбутися в будь-яку пору року. А існуючі природні, епідеміологічні, соціальні умови можуть сприяти епідемічному розповсюдженню інфекції. Не виняток у цьому і Сумська область: у більшості інфекційних стаціонарів відсутні локальні очисні споруди, незадовільний матеріально-технічний стан деяких районних відділень, недостатня лабораторна база, недостатня кількість лікарів-бактеріологів та епідеміологів.

Література

1. Cholera and other epidemic diarrhoeal diseases control – Technical cards on environmental sanitation, World Health Organization, 1997. WHO/EMC/DIS/97.6.
2. Epidemic diarrhoeal disease preparedness and response – Training and practice, 1998. Facilitator's guide, World Health Organization, 1997. WHO/EMC/DIS/97.4 Rev. 1.
3. Epidemic diarrhoeal disease preparedness and response – Training and practice, Participant's manual, World Health Organization, 1997. WHO/EMC/DIS/97.3.
4. Cholera, 2003. Weekly Epidemiological Record – Releve epidemiologique hebdomadaire: <http://www.who.int/topics/cholera/wer/en/index.html> (see issue N 31 of each year – voir N 31 de chaque annee). – 2004. – V. 79. – P. 281-288.
5. Хайтович А. Эффективность мероприятий в очаге холеры // СЕС. Профилактические мероприятия. – 2007. – № 4. – С. 70-73.
6. Cholera cases reported to WHO, by country, 1999 (annual): <http://www.who.int/emc/diseases/cholera/choltbl1999.html>.
7. Cholera cases reported to WHO, by country, 2000 (monthly): <http://www.who.int/emc/diseases/cholera/choltbl2000.html>.
8. Cholera outbreak: assessing the outbreak response and improving preparedness WHO/CDS/CPE/ZFK/ 2004. – 4 (http://www.who.int/topics/cholera/publications/cholera_outbreak/en/index.html).
9. Acute diarrhoeal diseases in complex emergencies: critical steps. Les maladies diarrheiques aiguës dans les situations d'urgence complexes: mesures essentielles. WHO/CDS/CPE/ZFK/ 2004. – V. 6 (http://www.who.int/topics/cholera/publications/critical_steps/en/index.html).
10. Cholera vaccines: a new public health tool? Report of a WHO meeting. Geneva, Switzerland, 10-11 December 2002 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.5.pdf).
11. Weekly epidemiological record. Releve epidemiologique hebdomadaire: <http://www.who.int/wer> – 5 August 2005, 80th Year / 5 AOUT 2005, 80e ANNEE. – 2005. – N 31, V. 80. – P. 261-268.

CHOLERA IN UKRAINE – ACCIDENTAL REGULARITY?

M.D. Chemych, I.O. Trotska, A.O. Snitsar, H.I. Khrystenko
SUMMARY. The organised study of historical and epidemiological development of cholera in world was carried out the particularities of the epidemic prevalence and clinics of modern cholera, statistical data of who has been adduced. The case of the first diagnosed and confirmed in Ukraine caused by V. cholerae O139 has been described.

Key words: cholera, epidemic prevalence, clinics.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.9(092)

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ЗІНОВІЯ ЙОСИПОВИЧА КРАСОВИЦЬКОГО – ВИДАТНОГО ЛІКАРЯ, ВЧЕНОГО, ПЕДАГОГА, ЛЮДИНИ



Вітчизняна медицина зазнала тяжкої втрати – 22 серпня пішов з життя заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Зиновій Йосипович Красовицький. Не стало прекрасного, відданого своїй справі фахівця, якого знали далеко за межами України, чуйної, доброї, високоінтелегентної людини.

Красовицький Зиновій Йосипович народився 27 листопада 1923 р. в м. Середино-Буда Сумської області. Після закінчення школи у 1941 р. був направлений на навчання до Куйбишевської військово-медичної академії. З 1943 р., як військовий фельдшер, брав участь у боях на Курській дузі. У складі Першої Гвардійської Червонопрапорної танкової армії з боями визволяв Україну і рідне місто Суми, Білорусь, Польщу й дійшов до Берліна. Безпосередньо з поля бою особисто виніс 178 поранених, при цьому отримав чотири поранення, найтяжче – в Берліні. За бойові заслуги нагороджений двома орденами Червоної Зірки, двома орденами Вітчизняної Війни й багатьма медалями.

При поверненні з війни продовжував навчання в Харківському медичному інституті, який закінчив з відзнакою у 1948 р. й був направлений на роботу в м. Суми.

Свою лікарську діяльність розпочав у Сумському облздороввідділі на посаді завідувача відділом кадрів. З 1956 р. завідував інфекційним відділенням другої, потім – четвертої міської лікарні, одночасно виконуючи обов'язки обласного інфекціоніста. З 1976 р. завідував інфекційним відділенням першої міської лікарні, яке

згодом стало школою передового досвіду в Україні. За це З.Й. Красовицького нагороджено срібною медаллю ВДНГ за успіхи у розвитку інфекційної служби.

Зиновій Йосипович був ерудованим лікарем, чуйним до хворих, постійно підвищував свої знання. Працюючи лікарем, захистив кандидатську дисертацію. У 1980 р. йому було присвоєно науковий ступінь доктора медичних наук.

Красовицьким З.Й. опубліковано понад 100 наукових робіт у вітчизняних і міжнародних виданнях. У цих роботах відображений досвід автора, критичність думки, спостережливість клініциста, знання сучасних методів діагностики й лікування, вміння дати розумну пораду лікарю. Роботи З.Й. Красовицького отримали визнання як в нашій країні, так і за її межами.

Неодноразово нагороджувався грамотами Уряду за внесок у розвиток інфекційної служби. Постійний член правління науково-практичного товариства інфекціоністів СРСР, України, член правління міжнародного товариства алергологів і імунологів. Викладав курс інфекційних хвороб у Сумському медичному училищі.

Працюючи з 1992 р. головним лікарем обласної інфекційної лікарні, створеної ним, Зиновій Йосипович багато сил і часу віддавав організації боротьби з інфекційними хворобами, активно впроваджував у клінічну та епідеміологічну практику нові методи діагностики, лікування і профілактики інфекційних хвороб. На базі обласної інфекційної лікарні під керівництвом Красовицького З.Й. була розгорнута науково-виробнича діяльність, відкрите перше в Україні відділення гіпербаричної оксигенації.

З 1996 по 2002 р., будучи головним лікарем обласної інфекційної лікарні, Зиновій Йосипович очолював кафедру інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету. Він був одним з ініціаторів відкриття медичного факультету у м. Суми, оскільки багато років працював у закладах охорони здоров'я і добре знав їх проблеми. Очолюючи кафедру, Зиновій Йосипович проявив себе як досвідчений педагог. Студенти пам'ятають З.Й. Красовицького як чудового лектора, лікаря з великої літери, який прищеплював їм любов до професії, людяність, чуйність, милосердя, увагу до хворої людини. Для співробітників

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

кафедри і студентів Зиновій Йосипович був прикладом сумлінного ставлення до своєї справи, відповідальності, великої працездатності. З.Й. Красовицький підготував цілу плеяду інфекціоністів, більш ніж 150 лікарів, які працюють в Україні та за її межами. Його учні та послідовники очолюють медичні установи, географія їх – від Сумщини до Владивостока.

Красовицький Зиновій Йосипович ніколи не був кабінетним вченим. Його наукові розробки були реалізовані в державних і регіональних програмах. У складі комісії МОЗ України багаторазово брав участь у подоланні спалахів дифтерії, гострих кишкових інфекцій, вірусних гепатитів у різних регіонах України.

Рішенням Сумської обласної ради у 2003 р. обласній інфекційній клінічній лікарні присвоєне ім'я її

засновника – З.Й. Красовицького, а в листопаді 2004 р. на фасаді лікарні в урочистій обстановці відкрито барельєф видатного лікаря. Діяльність Зиновія Йосиповича високо оцінена державою – йому присуджене почесне звання заслуженого лікаря України, він нагороджений орденами Жовтневої революції й Трудового Червоного Прапора.

Останні роки життя Красовицький З.Й. провів у Німеччині, куди переїхала вся його родина. Тужив за рідною Україною, постійно стежив за нелегкими процесами її державотворення, глибоко переживав за долю і незалежність рідного краю.

Помер З.Й. Красовицький. Світлий образ цього талановитого лікаря, вченого і вчителя назавжди залишиться в нашій пам'яті.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб і епідеміології
Сумського державного університету,
колектив обласної клінічної інфекційної лікарні ім.
З.Й. Красовицького.*

© Малий В.П., Лядова Т.І., 2008
УДК 616.9(063)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ: «ІНФЕКЦІЇ В ПРАКТИЦІ КЛІНІЦИСТА. АНТИБАКТЕРІЙНА ТА АНТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ І ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПАХ»

27-28 березня 2008 року в м. Харкові в актовому залі Національного університету ім. В.Н. Каразіна відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному і госпітальному етапах». Організаторами конференції були Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Український центр інтенсивної терапії сепсису, Асоціація інфекціоністів України, Українська асоціація за раціональне використання антибіотиків. У конференції брали участь 304 фахівці з різних спеціальностей (терапевти, хірурги, інфекціоністи, педіатри, акушери-гінекологи, сімейні лікарі, профілактичної медицини тощо), які представляли різні регіони України і країни СНД. Зі словами вітання виступили керівники вказаних установ, які

відзначили актуальність інфекцій в патології людини, а також проблеми антибактерійної та антивірусної терапії. Були проведені пленарні та секційні засідання.

На першому пленарному засіданні (27.03) зацікавленість викликали наступні доповіді.

Проф. Малий В.П. (ХМАПО) у доповіді «Інфекції в практиці клініциста. Сучасні проблеми етіотропної терапії» відзначив велику актуальність інфекційної патології в наші дні. Доповідач підкреслив, що багато захворювань, які вважалися соматичними за своєю природою, є інфекційними, що підтверджено відкриттям нових збудників і встановленням їх ролі в розвитку патології. Особливий інтерес у доповіді привернула проблема зростаючої ролі умовно-патогенних збудників, що характеризуються внутрішньоклітинною локалізацією, повільнішим розвитком патологічного процесу, непов-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ноцінністю імунної відповіді, відсутністю циклічності, тяжким і хронічним перебігом, які найчастіше виявляються у вигляді опортуністичних захворювань і реєструються переважно у випадках внутрішньолікарняного інфікування. Доповідачем були детально висвітлені сучасні проблеми і підходи до лікування і профілактики актуальних інфекційних захворювань.

Проф. Березняков І.Г. (ХМАПО) в доповіді «Раціональна антибіотикотерапія при інфекціях з тяжким перебігом у госпітальних хворих» відзначив, що вибір антибіотиків у лікуванні різних інфекцій базується на знанні умов виникнення захворювання, вірогідних збудників, природної і набутої резистентності, механізми розвитку і тяжкості захворювання, поширеності, фармакокінетики і фармакодинаміки, а також особливості постантибіотичного періоду дії препарату.

Проф. Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь) представив доповідь «Лікування гострого сепсису», в якій наголошувалося, що сепсис – поліетіологічне, бактерійно-грибкове, імуносупресивне інфекційне захворювання, а не «синдром системної запальної відповіді». Була дана ретельна характеристика основних збудників сепсису. В плані лікування було відзначено, що протисепсисна етіотропна терапія повинна здійснюватися шляхом пригнічення збудників за допомогою професійно підібраних антибіотиків і відновлення функцій імунітету за допомогою імуноактивних засобів. «Золотим стандартом» для лікування сепсису є використання мегадоз β-лактамних антибіотиків, а всі інші антибактерійні препарати повинні призначатися у щонайвищих фармакопейних дозах. Антибіотикотерапія сепсису повинна продовжуватися щонайменше до 5-ї доби нормальної температури тіла. Відновлення функцій імунітету проводиться паралельно із застосуванням антибіотиків шляхом внутрішньовенного введення інтерлейкіну-2 у вигляді ронколейкіну в дозі 0,5 мг (500 000 МО) в 400 мл фізіологічного розчину натрію хлориду протягом 4 год. При гострому сепсисі ронколейкін вводиться тричі з інтервалом у 3 доби.

Проф. Бойко В.В., д.мед.н. Логачов В.К. (Інститут загальної і невідкладної хірургії АМН України, Харків) представили доповідь на тему: «Проблеми інфекційних ускладнень у невідкладній хірургії і раціональна антибактерійна терапія». У доповіді наголошувалося, що в структурі летальності при невідкладній хірургічній патології органів черевної порожнини провідну роль відіграють інфекційні ускладнення. Їх частка складає від 55 до 90 % залежно від первинної патології, ступеня розвитку перитоніту (стадія, поширеність) і адекватності лікувальних заходів, що проводяться. У хворих з розлитим гнійним перитонітом при вивченні етіології збудника було встановлено, що близько 75 % мікроор-

ганізмів були стійкі до 10 і більше видів антибіотиків, а чутливості до таких препаратів як стрептоміцин, лінкоміцин, 5-НОК, хлорфіліпт взагалі не було. Підкреслювалося, що застосування на першому етапі антибіотиків III-IV поколінь дозволяє отримати ефект в 98-99 % випадків і зменшити загальну кількість ускладнень і летальних наслідків.

К.мед.н. Харченко Л.А. (Український центр інтенсивної терапії сепсису, Київ) виступив із доповіддю «Глікопептиди: зростання актуальності застосування в лікуванні тяжких грампозитивних інфекцій», в якій зупинився на ролі грампозитивних інфекцій у розвитку тяжких гнійно-септичних захворювань. Були представлені дані про частоту розвитку інфекційного ендокардиту (ІЕ), діагностичні ознаки цієї патології, кардіологічні прояви і принципи раціональної антибіотикотерапії. Автор детально проаналізував дані про клінічну ефективність глікопептидів: ванкоміцину, тейкопланіну у хворих на ІЕ.

Проф. Георгіянц М.А. (ХМАПО) у доповіді «Інтенсивна терапія тяжких форм менінгококового сепсису у дітей» представила дані про летальність в Україні при менінгококової інфекції (9,1 %) і менінгококцемії (20,1 %). Автор представила маркери поганого прогнозу і високої вірогідності несприятливого і фульмінантного перебігу менінгококової інфекції у дітей. При менінгококовому сепсисі і шоку емпірична антибактерійна терапія повинна починатися якомога раніше, одночасно з активною інфузійною терапією, антибіотики повинні вводитися лише внутрішньовенно. Оптимальними дозами для цефалоспоринів III генерації є призначення цефтриаксону 2 рази на добу в дозі 100 мг/кг маси тіла; цефотаксиму, який призначається 4 рази на добу в дозі 150-200 мг/кг маси тіла; левоміцетину сукцинату 3-4 рази на добу в дозі 100 мг/кг маси; фторхінолонів (офлоксацин, лефлоцин), які призначають при блискавичних формах і невдачах стандартної терапії в комбінації з цефалоспоринами.

К.мед.н. Ткачик І.П. (НДІ нейрохірургії АМН України, Київ) у доповіді: «Актуальні проблеми діагностики та антибактерійна терапія нозокоміальних інфекцій з позицій доказової медицини» представила дані ретроспективного аналізу мікробіологічного моніторингу у хворих клініки Інституту нейрохірургії, в яких спостерігалася динаміка зміни збудників нозокоміальних інфекцій. У разі виникнення інфекційних ускладнень, асоційованих з грамнегативними збудниками *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, емпіричне призначення цефалоспоринів III покоління недоцільне, враховуючи рівень стійкості >83 %.

Перше секційне засідання відкрив проф. Белоусов Ю.В. (ХМАПО) з доповіддю «Антибактерійна терапія гелікобактерної інфекції у дітей», в якій детально висвіт-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

лив дані про поширеність Нр-інфекції серед дитячого населення з гастродуоденальною патологією м. Харкова (56-84 %), сучасні підходи до діагностики і лікування. Особливу увагу привернули дані про використання уреазного дихального тесту – Хелік-тест (фірми «АМА Санкт-Петербург», Росія), який базується на оцінці концентрації аміаку в повітрі, що видихається, за допомогою індикаторних трубок, заповнених селективним хемосорбентом. Метод неінвазивний, комфортний і тому може застосовуватися у маленьких дітей.

К.мед.н. Харченко Л.А. (Український центр інтенсивної терапії сепсису, Київ) представив доповідь «Сепсис: сучасна концепція діагностики і терапії», в якій навів дані про критерії діагнозу «сепсис», основоположні принципи лікування, основні чинники, необхідні для отримання ефективної антибактерійної терапії. Детально були представлені дані мікробіологічного моніторингу, метою якого було вивчення особливості клінічних штамів, вегетуючих у хворих у відділеннях лікарні, переважно хірургічного профілю, для вибору оптимальних схем емпіричної антимікробної терапії на підставі епідеміологічного моніторингу рівня антибіотикорезистентності мікроорганізмів, циркулюючих у стаціонарі.

Проф. Семидоцька Ж.Д. із співавт. (ХМАПО) в доповіді «Ефективність і безпека фторхінолону «спарфло» у лікуванні негоспітальних пневмоній» представила дані про клінічну ефективність спарфлоксацину у хворих на негоспітальні пневмонії.

Проф. Туріщев С.М. (Московська медична академія ім. І.І. Сеченова, Росія) представив доповідь «Антибактерійна і антивірусна фітотерапія в клінічній практиці». Доповідач відзначив, що фітозасоби антибактерійної і протівірусної дії є обов'язковим компонентом лікування захворювань з доведеною протиінфекційною ефективністю (гепатит, коліт, пневмонія). Доведена висока антибактерійна і протівірусна активність рослин родин астрових, могутня дія танідів – дублячих сполук, які швидко вражають біомембрани і білки збудників.

Проф. Малий В.П., к.мед.н. Власова А.І. (ХМАПО) представили доповідь: «Раціональна антибактерійна терапія інфекційного ендокардиту», в якій були висвітлені вузлові питання терапії інфекційного ендокардиту, детально представлені причинні чинники й основні механізми розвитку, клінічні прояви і критерії лабораторної діагностики, загальні принципи лікування.

К.мед.н. Гарюк О.Г. (ХМАПО) в доповіді «Нове народження» граміцидину С у лікуванні гострої вогнищеві патології глотки» представив дані про переваги місцевого застосування антибіотиків при гострій запальній патології глотки.

Доц. Нартов П.В., Винникова Н.В. (ХМАПО) в доповіді «Молекулярно-генетичні дослідження у хворих на гострі

нейроінфекції та їх значення в підходах до етіотропної терапії» наголосили, що актуальність нейроінфекцій пов'язана зі складністю діагностики і терапії, тяжким перебігом, розвитком частих ускладнень, широким розповсюдженням, можливістю повторних випадків захворювання і рецидивів, а також з високою летальністю.

Друге секційне засідання відкрив проф. Зайцев І.А. (Донецький національний медичний університет), який виступив з доповіддю: «Нові напрями сучасної антивірусної терапії хронічного вірусного гепатиту В». Доповідачем були детально представлені причинні чинники і основні механізми розвитку хронічного гепатиту В (ХГВ), критерії лабораторної діагностики, загальні принципи лікування і підходи до протівірусної терапії. При цьому були представлені дані про нові протівірусні препарати, що застосовуються для лікування ХГВ, і тактика лікування пацієнтів, що не відповіли на попередню протівірусну терапію.

Проф. Сологуб Т.В., Кремень С.В. (Санкт-Петербурзька медична академія ім. І.І. Мечникова, Росія) у доповіді «Імунопатогенетична терапія хронічного гепатиту С» відзначили, що терапія хворих на ХГС повинна бути максимально персоналізованою, з урахуванням індивідуальних особливостей і чутливості організму до протівірусних препаратів. Враховуючи резистентність до ІФН-в, що розвивається, необхідно в стандартну терапію включати ІФН-г (препарат ІНГАРОН), який дозволяє не тільки підвищити ефективність терапії, але й скоротити терміни лікування, а отже, зменшити економічні витрати. Патогенетично доцільним є використання індуктора інтерферону – циклоферону, а також протівірусного та імуномодуючого препарату галавіт, які підвищують ефективність інтерферонотерапії.

Проф. Шахгільдян Й.В. (НДІ епідеміології ім. Д.І. Івановського, Москва, Росія) виступив з доповіддю «Внутрішньолікарняні вірусні гепатити В і С. Шляхи удосконалення їх профілактики», в якій детально представив сучасні дані про захворюваність на гепатити В і С серед різноманітних вікових груп населення в різних регіонах Росії, структури генотипів, що реєструються в Російській Федерації. Доповідач відзначив, що вдосконалення профілактики внутрішньолікарняного інфікування вірусами гепатитів В і С включає дотримання санітарно-протиепідемічного режиму, впровадження сучасних методів дезінфекції і стерилізації, у тому числі складної медичної техніки, модернізації ЦСО і задоволення потреби у виробі медичного призначення одноразового використання.

Д.б.н. Клімова О.М., проф. Малий В.П., к.мед.н. Волобуєва О.В. зі співавт. (Інститут загальної і невідкладної хірургії АМН України, ХМАПО) у доповіді «Ефекти застосування гемопоетичних клітин-попередників кор-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

дової крові у хворих на хронічний вірусний гепатит С у стадії цирозу печінки» представили сучасні підходи до лікування цирозу печінки, засновані на застосуванні клітинної терапії. Клітинна трансплантація гепатоцитів націлена на відновлення втрачених функцій, активацію регенерації паренхіми. Верифіковані зміни імунологічних і біохімічних параметрів корелювали із значним поліпшенням клінічних проявів захворювань.

Суханов Д.С., проф. Романцов М.Г. (Санкт-Петербурзька медична академія ім. І.І. Мечникова, Росія) у доповіді «Медикаментозне ураження печінки у хворих на туберкульоз і їх корекція» наголосили, що хворі на туберкульоз органів дихання і *slow*-генотип NAT2 («повільний» фенотип N-ацетилювання) схильні до ранньої (1-й місяць лікування) і частішої появи медикаментозного цитолізу, що дозволяє виділити їх у групу ризику розвитку лікарських уражень печінки.

Кандлен К.В. (Красноярська медична академія ім. В.Ф. Войно-Ясенецького, Росія) виступив з доповіддю «Клінічна і противірусна ефективність препарату «Кагоцел» у терапії гострих вірусних гепатитів», в якій представив дані про ефективність названого препарату в осіб з вірусними захворюваннями печінки.

Проф. Потяженко М.М., проф. Невойт Г.В. (Українська медична стоматологічна академія, Полтава) представили доповідь на тему: «Урсодезоксихолева кислота: сервісна гепатопротекція при антибактерійній терапії». Зростання показників захворюваності і поширеності практично усіх нозологій, старіння нації зі збільшенням кількості вікозалежних захворювань, поліморбідність, зміни імунного статусу більшості пацієнтів призводять до збільшення як кількості лікарських препаратів, що призначаються, так і тривалості курсів терапії.

Друге пленарне засідання (28.03) відкрили проф. Кратенко І.С., Тонкошкур Т.І., Карлова Т.О. (ХМАПО, обласна санепідемстанція) із доповіддю «Актуальні проблеми внутрішньолікарняних інфекцій в лікувально-профілактичних установах Харківської області». Проблемам організації ефективного державного санітарно-епідеміологічного нагляду за ЛПУ і профілактики внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) надається важливе значення в діяльності санітарно-епідеміологічної служби області. Основними проблемними питаннями профілактики ВЛІ в області залишаються: відсутність достовірної і повної реєстрації; незадовільний матеріально-технічний стан ЛПУ; удосконалення стану мікробіологічного моніторингу; неуконплектування госпітальними епідеміологами ЛПУ; формалізація роботи комітетів інфекційного контролю в ЛПУ; недостатній рівень професійної підготовки з питань ВЛІ медичного персоналу ЛПУ; відсутність державної програми з профілактики ВЛІ.

Проф. Дубинська Г.М. (Українська медична стоматологічна академія, Полтава) в доповіді «Швидкі тести в діагностиці захворювань інфекційної і неінфекційної природи в практиці клініциста» відзначила, що за кількістю виконуваних аналізів і сумарній вартості лабораторні дослідження займають перше місце серед інших діагностичних тестів. Для загальнолікарської практики лабораторні дослідження мають виключно важливе значення, вони супроводжують як процес діагностичного пошуку для вирішення конкретного клінічного завдання, так і використовуються при скринінгових дослідженнях, моніторингу груп ризику і прогнозуванні можливих клінічних ситуацій.

Проф. Кіреєв І.В. (Національний фармацевтичний університет, Харків) представив доповідь «Герпетична інфекція в міждисциплінарній практиці», в якій були детально розглянуті питання етіології, патогенезу, клінічних проявів, підходів до етіотропної терапії осіб з герпетичною інфекцією різної локалізації.

Проф. Ходал Л.А. (ХМАПО) в доповіді «Ступінчата терапія герпесвірусних енцефалітів у дітей» представила дані про етіологічну структуру дитячих нейроінфекцій, серед яких частка герпесвірусів складає близько 60 %.

К.мед.н. Симонов С.С. (Збройні сили України, Київ) виступив з доповіддю «Роль макролідів у лікуванні позалікарняних пневмоній в амбулаторній і стаціонарній практиці». Доповідач зупинився на проблемах терапії пневмоній, відзначив, що сучасні підходи до етіотропного лікування позалікарняних пневмоній передбачають призначення макролідів – зокрема, азитрокс (азитроміцин) 500 мг 1 раз на добу протягом 3 або 5 днів: 1-й день 400 мг 1 раз на добу і в подальші дні – 250 мг 1 раз на добу. Альтернативною схемою може бути комбінація із захищених пеніцилінів з макролідами або цефалоспоринов з макролідами, дозування і схеми введення яких представлені в наказі №128.

Проф. Крючко Т.А. із співавт. (Українська медична стоматологічна академія, Полтава) представили доповідь «Проблемні питання протирецидивного лікування герпетичної інфекції у дітей», в якій було відзначено, що тривалі, протягом декількох місяців або років, безперервні курси супресивної протигерпетичної терапії і імунотерапія протигерпетичними вакцинами не завжди досягають належного ефекту. Враховуючи розвиток частих побічних явищ при тривалому прийомі синтетичних препаратів і їх недостатню ефективність в дитячій практиці, необхідно віддавати перевагу рослинним препаратам, одним з них є «Флавозид».

Проф. Гебеш В.В. із співавт. (Національна МАПО, Київ) представили доповідь на тему «Принципи діагностики та інтенсивної терапії вірусних ушкоджень нерво-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

вої системи», в якій детально були представлені етіологічна структура і клінічні варіанти перебігу нейроінфекцій, критерії постановки діагнозу «вірусний енцефаліт», принципи діагностики і підходи до етіотропної та імунотерапії у пацієнтів з цією патологією. При герпесвірусних інфекціях ациклічні нуклеозиди пригнічують реплікацію вірусів, але проведений курс лікування не запобігає розвитку рецидивів.

Теслова О.А. із співавт. (Гомельський медичний університет, Білоруська МАПО, Мінськ) в доповіді «Імунореактивність і апоптоз на фоні антиретровірусної профілактики» представили дані про значення чинників гуморального і клітинного імунітету, активності апоптозу при різних підходах до антиретровірусної профілактики перинатальної передачі ВІЛ.

Проф. Бодня К.І. (ХМАПО) в доповіді «Неспецифічна профілактика паразитарних інвазій» відзначила, що великим досягненням людства є створення протипаразитарних препаратів і впровадження їх в медичну практику. Їх застосування дало можливість зберегти життя

мільйонів людей. Разом з тим залишається ряд хвороб, хіміотерапія яких практично не розроблена або далека від досконалості (ехінококоз, опісторхоз, токсокароз, токсоплазмоз). З метою запобігання можливим побічним реакціям терапія паразитозів повинна бути направлена не тільки на знищення збудника інвазії, але й на ліквідацію наслідків його життєдіяльності в організмі людини.

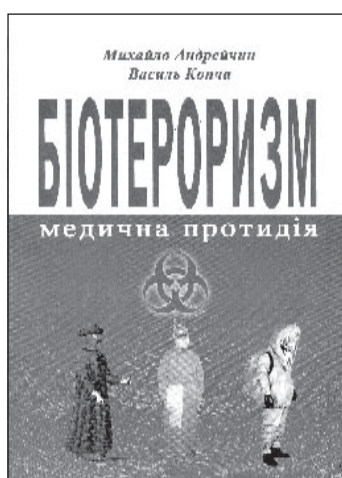
Проводився конкурс серед 15 стендових доповідей, представлених на конференції. Кращою стендовою доповіддю, яка зайняла перше місце, згідно з думкою оргкомітету конференції, була визнана доповідь Маркевич В.В. із співавт. (Білоруський мед. університет, НДІ епідеміології і мікробіології, Мінськ, Білорусь) «Антибіотикорезистентність стрептококів, виділених від хворих в ЛПУ Республіки Білорусь». Друге місце зайняла доповідь Мілютиної Л.М. із співавт. (Центральний НДІ епідеміології, Москва, Росія) «Актуальні проблеми антибактерійної терапії сальмонельозу *enteritidis* у дітей». Третє місце зайняла доповідь Бойко В.В. (ХМАПО) «Генетична гетерогенність HAV: перші дослідження в Україні».

Проф. В.П. Малий,
доц. Т.І. Лядова (Харків).

РЕЦЕНЗІЇ

© Нікітін Є.В., 2008
УДК 323.28:623.458(02)(049.32)

АНДРЕЙЧИНМ., КОПЧАВ. БІОТЕРОРИЗМ: МЕДИЧНА ПРОТИДІЯ. – ТЕРНОПІЛЬ: УКРМЕДКНИГА, 2005. – 300с.



Одним з найбільш грізних явищ нашого часу став тероризм. У світі існують десятки різних терористичних організацій. Вони пов'язані з певними етнічними групами, фанатичними сектами, злочинними політичними та мафіозними організаціями, які у будь-який спосіб прагнуть реалізувати свої цілі. Мета терористів – вибіркове ураження окремих бізнесменів, громадських чи політичних діячів, або й якомога більше жертв цивільного населення задля залякування людей.

Для реалізації своїх цілей злочинці не зупиняються й перед використанням біологічної агентів з різним потенціалом патогенності. Такі середники для біотерористів дуже привабливі, оскільки є досить доступними, придатними для зберігання, транспортування і поширення, невидимими на момент використання з певним відстроченням ефекту дії. Тому у разі біотерористичної атаки медична служба зазвичай не зможе вчасно організувати запобіжні заходи. Додаткову складність становитиме нетипова клінічна картина недуги, зумовлена незвичайним шляхом зараження та зміненими властивостями збудника або одночасним використанням багатьох інфекційних агентів. Таким чином, вирішення проблем, пов'язаних з протидією біотероризму, є актуальним державним завданням, що безпосередньо стосується національної безпеки країни.

Сьогодні жодна країна не може почуватися застрахованою від терористичних актів із використанням біологічних патогенів. Потенційну небезпеку становлять й можливі аварії на об'єктах, які працюють з такими агентами. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває монографія

М.А. Андрейчина та В.С. Копчі «Біотероризм. Медична протидія», яка є першою в Україні книгою на цю тему.

Монографія складається з двох частин. У першій висвітлено загальну інформацію про біологічну зброю та біотероризм, історичні факти, донедавна недоступні для широкого загалу відомості про радянську систему біологічної зброї, загальні методи протидії загрози біотероризму. Цікавою і корисною для спеціалістів буде інформація про систему протидії біотероризмові у деяких західних країнах – США, Італії, Польщі. Читачі матимуть змогу порівняти роботу центрів держсанепідемонгляду в Росії та в Україні. Наводяться новітні технічні методи реєстрації підозрілих спалахів інфекційних захворювань, що вимагають розслідування. Корисним для спеціалістів буде наведений витяг з рекомендацій ВООЗ «Першочергові дії в надзвичайних ситуаціях».

Оскільки автори монографії є лікарями, то особлива увага приділена медичним методам протидії загрози біотероризму, передусім – стратегії національної охорони здоров'я.

Друга частина присвячена основним захворюванням, пов'язаним з біотероризмом – вірусним (натуральна віспа, геморагічні гарячки, арбовірусні інфекції, тяжкий гострий респіраторний синдром), коксієльозним (гарячка Ку), бактерійним (сибірка, чума, туляремія, бруцельоз, сеп і меліойдоз, легіонельоз), а також отруєнням бактерійними, грибовими й рослинними токсинами.

Орієнтуючись на потреби практикуючих лікарів, автори детально розглянули їх біотерористичну загрозу, етіологію, епідеміологію, клінічні прояви, діагностику, лікування і профілактику.

Книга написана на основі опрацювання понад 160 найновіших джерел літератури, більша частина з яких англійською мовою. Варто відзначити логічну побудову монографії та цікаві унаочнення – 36 малюнків і схем та 8 таблиць. У ній вміло узагальнені маловідомі або й неznані дані для пересічного читача. Книга сприймається з великим інтересом.

Монографія адресована не тільки спеціалістам у галузі інфекційних хвороб, але й лікарям загальної практики, від кваліфікації яких залежать адекватні діагностичні, терапевтичні й протиепідемічні заходи при біотерористичній атаці. Вона приверне увагу спеціалістів профільних служб і буде спонукати до розробки превентивних заходів для захисту громадян від можливого ураження біологічною зброєю.

Проф. Є.В. Нікітін (Одеса).