

1'2009

- Малярія
- Вірусні гепатити
- Герпесвірусні інфекції
- Дисбіоз кишечника
- Паразитози
- Туберкульоз легень

1'2009

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 (Бидґош, 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),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Хо́дак (Харків),
В.П. Ширококов (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 Ярослава 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 № 9 від 24.02.2009 р.).

Підписано до друку 23.03.2009 р.

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

ЗМІСТ

ІАДААІАА НОАООВ

Трихліб В.І. (Київ)

Актуальність малярії

ІДЕА²ІАЕÜÍ² ÄÎÑË²ÄÆÁÍÍВ

Мороз Л.В., Очередько О.М., Шкондина О.Ф., Дудник В.М., Клименюк В.П. (Вінниця)

Сучасна модель перебігу хронічного гепатиту С залежно від генотипу вірусу

Бугай Б.Г., Цибік О.О. (Тернопіль)

Хронічні запальні захворювання гепатобіліарної системи та ураження нирок. Гепаторенальний синдром: нові концепції і перспективи нівеляції

Усачова О.В. (Запоріжжя)

Ефективність специфічної імунотерапії гострих форм цитомегаловірусної та інших герпесвірусних інфекцій у вагітних

Ржевська О.О., Ходак Л.А. (Харків)

Особливості перебігу ВЕБ-менінгоенцефалітів у дітей

Деркач С.А., Носатенко А.І., Воронкіна І.А., Руденко С.С., Шатіло Ю.В., Коцар О.В., Крилова І.А. (Харків)

Корекція мікрофлори кишечника дітей після захворювань, асоційованих з порушенням його біоценозу

Бурова Л.М., Брицька В.С. (Львів)

Кількісна і профільна характеристика антибіотикорезистентності умовно-патогенних ентеробактерій

Васильєва Н.А., Шкільна М.І. (Тернопіль)

Застосування мератину в комплексному лікуванні хворих на алергодерматози із супутнім лямбліозом

Ковальчук М.Т. (Тернопіль)

Стан імунної системи при розацеа на тлі паразитозів

Журило О.А., Ліскіна І.В., Барбова А.І. (Київ)

Сучасні морфологічні та мікробіологічні особливості туберкульозу легень, який потребує хірургічного лікування

Платонова І.Л., Ткач О.А., Іванов Г.А., Павленко О.В., Пурська М.Б., Щурко Г.В., Топорович О.І., Писаренко Є.І., Гречуха Н.Р., Штибель Г.Д. (Львів)

Показники імунологічної реактивності хворих на деструктивний туберкульоз легень в умовах комплексного поєднання стандартизованих режимів хіміотерапії та еферентних методів лікування

CONTENTS

EDITORIAL

Trykhlіb V.I. (Kyiv)

5 Actuality of Malaria

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Moroz L.V., Ocheredko O.M., Shkondyna O.F., Dudnyk V.M., Klymenyuk V.P. (Vinnytsia)

14 Modern Model of Chronic Hepatitis C Course Depending on Virus Genotype

Buhay B.H., Tsybik O.O. (Ternopil)

20 Chronic Inflammatory Diseases of Hepatobiliary System and Kidney Affection. Hepatorenal Syndrome: New Conceptions and Perspectives of Minimization

Usachova O.V. (Zaporizhzhia)

25 Efficacy of Specific Immunotherapy of Acute Forms of Cytomegalovirus-Infection and Other Herpes-Virus Infections in Pregnant Women

Rzhevskaya O.A., Khodak L.A. (Kharkiv)

30 Peculiarities of Course of EBV-Meningoencephalitis in Children

Derkach S.A., Nosatenko A.I., Voronkina I.A., Rudenko S.S., Shatilo Yu.V., Kotsar O.V., Krylova I.A. (Kharkiv)

34 Correction of Intestinal Microflora in Children after Diseases Associated with Disturbance of Its Biocenosis

Burova L.M., Brytska V.S. (Lviv)

41 Quantitative and Profile Characteristics of Antibiotic Resistance of Conditionally-Pathogenic Enterobacteria

Vasylyeva N.A., Shkilna M.I. (Ternopil)

45 Application of Meratine in Complex Treatment of Patients with Allergodermatoses and Contaminant Lambliasis

Kovalchuk M.T. (Ternopil)

47 Status of Immune System at Rosacea Against a Background of Parasitoses

Zhurylo O.A., Liskina I.V., Barbova A.I. (Kyiv)

50 Modern Morphological and Microbiological Peculiarities of Lung Tuberculosis which Demands Surgical Treatment

Platonova I.L., Tkach O.A., Ivanov H.A., Pavlenko O.V., Purska M.B., Shchurko H.V., Toporovych O.I., Pysarenko Ye.I., Hrechukha N.R., Shtybel H.D. (Lviv)

56 Indexes of Immunological Reactivity of Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis under Conditions of Complex Combination of the Standardized Modes of Chemotherapy and Eferent Methods of Treatment

ЗМІСТ

<i>Корнага С.І. (Тернопіль)</i>	
Гемодинамічні та електрокардіографічні зміни в процесі антимікобактерійної терапії хворих на туберкульоз легень	
ІЇЁВЇЁ ÒÀ ЁЇЁÖ²	
<i>Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)</i>	
Особливості терапії інфекційних захворювань	
<i>Захаренко С.М. (Санкт-Петербург, Росія)</i>	
Роль кишкового мікробіоценозу в підтримці здоров'я людини	
<i>Копча В.С. (Тернопіль)</i>	
Антибіотикорезистентність пробіотиків: роздуми і факти	
<i>Юркевич І.В., Карпов І.О., Походня Ю.Г. (Мінськ, Білорусь)</i>	
Роль процесів фукозилювання глікопротеїнів крові у розвитку патологічних станів	
ÊÎÐÎÒÊ² ÌÎĀ²ĀÎÎËĀÍÎ	
<i>Затула М.І. (Одеса)</i>	
Клінічний випадок токсокарозу людини	
<i>Коваль А.А., Панкратов С.М., Джиганська Л.В., Сошовська К.І., Дуднік Н.М., Санжаровська Л.І. (Херсон)</i>	
Про ситуацію з трихінельозу у Херсонській області	
<i>Сокол А.М., Москалюк В.Д., Богачик Н.А. (Чернівці)</i>	
Вторинна пелагра та інфекційна патологія	
РĀ²ЁĀ- ÒÀ ÌÎĀ²	
До ювілею професора Олени Володимирівни Деміховської	
До ювілею доцента Ніни Іванівни Ільїної	
Відомому професору Дмитру Федоровичу Кириченку – 80	
Визначний науковець, педагог і лікар. До ювілею професора Богдана Миколайовича Дикого	
<i>Трихліб В.І., Грушкевич В.В., Третьяков В.В. (Київ)</i>	
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання при надзвичайних ситуаціях»	

CONTENTS

<i>Kornaha S.I. (Ternopil)</i>	
Hemodynamical and Electrocardiographical Changes in the Process of Antimycobacterial Therapy at Lung Tuberculosis Patients	60
REVIEWS AND LECTURES	
<i>Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)</i>	
Features of Etiotropic Therapy of Infectious Diseases	64
<i>Zakharenko S.M. (Saint-Petersburgh, Russia)</i>	
Role of Intestinal Microbiocenosis in Supporting Human Health	69
<i>Kopcha V.S. (Ternopil)</i>	
Antibiotic-Resistance of Probiotics: Thoughts and Facts	76
<i>Yurkevych I.V., Karpov I.O., Pokhodnia Yu.H. (Minsk, Belarus)</i>	
Role of Processes of Blood Glycoprotein Fucozilation in Development of Pathologic States	81
BRIEF REPORTS	
<i>Zatula M.I. (Odesa)</i>	
Clinical Case of Human Toxocarosis	88
<i>Koval A.A., Pankratov S.M., Dzhyhanska L.V., Sosnovska K.I., Dudnik N.M., Sanzharovska L.I. (Kherson)</i>	
On Trichinellosis Situation in Kherson Region	90
<i>Sokol A.M., Moskaliuk V.D., Bohachyk N.A. (Chernivtsi)</i>	
Secondary Pellagra and Infectious Pathology	92
JUBILEES AND EVENTS	
To Jubilee of Professor Olena Volodymyrivna Demikhovska	96
To Jubilee of Reader Nina Ivanivna Ilyina	97
To Jubilee of Professor Dmytro Fedorovych Kyrychenko	98
Outstanding Scientist, Teacher and Doctor. To Jubilee of Professor Bohdan Mykolayovych Dyky	99
<i>Trykhlib V.I., Hrushkevych V.V., Tretyakov V.V. (Kyiv)</i>	
Scientific-Practical Conference with International Participation «Infectious Diseases in Extreme Situations»	101

© Трихліб В.І., 2009
УДК 616.936

В.І. Трихліб

АЕООАЕÜ Í ²ÑÒÜ Ì ÀЕ ВД²

Головний військово-медичний клінічний центр, м. Київ



Розкрита актуальність різних видів малярії у світі і в Україні. Розглянуті питання діагностики, клініки малярії, особливості протималярійних препаратів. Сформульовані практичні рекомендації.

Ключові слова: малярія, тропічна малярія, малярійний плазмодій.

Малярія – загальна світова проблема. Це захворювання суттєво впливає на стан здоров'я населення та економічний розвиток багатьох країн [1].

В останні роки у зв'язку з різними обставинами (покращення транспортних умов для переміщення бізнесменів, туристів, робітників та ін.; значна кількість біженців за рахунок різноманітних природних катаклізмів, військових конфліктів) зростає число привозних випадків захворювань у країнах, де малярія не є ендемічною або це захворювання раніше вже було ліквідовано [2].

В Європейському Союзі на даний час мешкає близько 13 млн емігрантів, значна кількість яких прибуває з країн, високо ендемічних щодо малярії. Внаслідок цього у західних країнах спостерігається зростання частоти тропічних інфекцій, таких як малярія, філяріатоз, повертаються інші – туберкульоз, вірусний гепатит [3].

Крім цих інфекційних хвороб у емігрантів при обстеженні знаходили також кишкові форми гельмінтозів, протозойних інфекцій, інші непаразитарні інфекції, хвороби, які передаються статевим шляхом, ВІЛ/СНІД, вісцеральний лейшманіоз, сонну хворобу, хворобу Chagas, лепру та ін. У 30,4 % пацієнтів було виявлено 3 та більше супутніх діагнозів. Серед африканських емігрантів така кількість діагнозів була найбільшою та реєструвалась у 35 % осіб, а у латиноамериканських – у 14,1 % [4].

За даними інших авторів, частота малярії в емігрантів залежала від країни, звідки був емігрант (мандрівник), тривалості перебування в країні, рівня медичного закладу (фахової підготовки фахівців), де проходить обстеження пацієнт. Так, одні дослідники вказують на інфікування малярійним плазмодієм у 4-10 % цих осіб [5], у той же час, за даними інших дослідників, вона може сягати 58 % [6].

Виникає питання: а яка ситуація щодо емігрантів на території України та який їх стан здоров'я? Згідно з документом «Політика України у сфері контролю над нелегальною міграцією», який у 2006 р. підготувала група консультантів з Міжнародного центру перспективних досліджень (Київ) та інституту справ публічних (Варшава) у складі В. Чумака, Н. Шаповалової, П. Казьміркевича в рамках проекту «Вдосконалення механізмів реалізації міграційної політики України. Поширення досвіду країн ЄС щодо виконання угод про реадмісію», здійснюваного за підтримки Посольства Великобританії в Україні з посиланням на звіт Генерального Секретаря ООН з моніторингу світового населення, присвяченого міжнародній міграції та розвитку, Україна посідає четверте місце за кількістю міжнародних мігрантів (6,8 млн міжнародних мігрантів, що становить 3,6 % загальної кількості міжнародних мігрантів у світі, за даними 2005 р.). З України мешканці виїжджають на заробітки в різні країни, в тому числі – ендемічні щодо малярії. Із зазначеного документу з посиланням на інформацію з дипломатичних представництв

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

України: в Польщі на заробітках перебувають 300 тис. громадян, в Італії та Чехії – по 200 тис., Португалії – 150 тис., Іспанії – 100 тис., Туреччині – 35 тис., у США – 20 тис. У Росії лише офіційно (на основі ліцензій Федеральної міграційної служби цієї країни) працює близько 100 тис. українських громадян, загальна ж кількість українців, які працюють у цій країні, оцінюється в 1 млн. За даними однієї з португальських благодійних організацій, що спеціально займалася питаннями української трудової міграції, найбільше українців-мігрантів працюють нині в Росії (більше як 1 млн), 500 тис. – в Італії, по 300 тис. – в Португалії та Німеччині, близько 200 тис. – у Великобританії, більш як по 150 тис. – у Франції та Іспанії. Менша кількість працює у Греції, Туреччині, Ізраїлі (у перших двох – переважно сезонні заробітчани), ще менше – у країнах Північної Європи, Балтії та Близького Сходу. Україна є частиною Центральноєвропейського маршруту нелегальної міграції, що ведуть з усього світу до країн Європейського Союзу. Його використовують громадяни Далекого та Середнього Сходу, Південно-Східної Азії, СНД. Маршрут пролягає через Російську Федерацію, Україну, Польщу, Словаччину до країн Західної Європи. За даними Державної прикордонної служби України, за останні три роки кількість незаконних мігрантів, які прямують через територію України, збільшується. Загальна цифра затриманих підрозділами МВС і Прикордонної служби нелегальних мігрантів за 2004 р. становила 25 539 осіб, а в 2005 р. – 32 726 осіб, але, за даними Міжнародної організації з міграції, це складає тільки 5-10 % від усіх незаконних мігрантів. За офіційними даними, в Україні мешкають близько 8 тис. китайців, 6-8 тис. в'єтнамців і близько 6 тис. афганців. Також на сьогодні військовослужбовці багатьох країн (Франції, Німеччини, США, Великобританії, Канади та ін.) беруть активну участь у миротворчих місіях. За останні роки вже тисячі військовослужбовців України також брали участь у таких місіях. За чисельністю миротворчого контингенту та кількістю операцій наша країна увійшла в десятку найбільш активних у цьому питанні країн світу.

Тобто в Україні є висока вірогідність завезення різноманітних інфекційних захворювань, як контагіозних, так і мало контагіозних, у тому числі малярії, які при певних умовах можуть призвести до появи спалахів інфекційних захворювань.

При обстеженні емігрантів, мандрівників встановлено, що малярія є найчастішою причи-

ною гарячки. Різновид плазмодіїв та відсоток ураження дітей і дорослих залежать від країни перебування. Збудник тропічної малярії *P. falciparum* частіше виявлявся в африканських емігрантів [6, 7]. При цьому відсоток дітей, уражених малярією, був більшим, ніж у дорослих, тому що вони ще не набували захисного імунітету [7].

Щорічно біля 30 млн осіб з Європи відвідують ендемічні країни, після чого виявляють біля 200-400 тис. хворих на малярію. Більша частина випадків спричинена *non-falciparum* різновидами. Тропічна малярія складає при цьому близько 15 %.

Збір даних про імпортовані інфекційні хвороби в Європі розпочався з 1999 р. за допомогою *TropNetEurop*. Відтак реєструється приблизно 10 % всіх пацієнтів з малярією, які виявляються в Європі. При обстеженні 1 659 емігрантів і пацієнтів з Європи, хворих на малярію, було встановлено, що більшість інфекцій імпортовано із Західної Африки. При цьому в європейців було більше ускладнень, ніж серед інших груп, і відповідно всі смертельні випадки траплялись серед європейців [8].

Високий відсоток тропічної малярії серед привозних випадків реєструється в деякі роки у Франції (до 80 %), Німеччині та Великобританії (близько 60 %), у США (близько 40 %). Відзначають зростання кількості сімей у Великобританії, які їдуть до ендемічних країн. При цьому спостерігається зростання кількості мандрівників, які не отримують хіміопрофілактику, що є причиною зростання випадків імпортованої малярії серед дорослих у Великобританії [8]. Також щорічно зростає кількість дітей, які їдуть до цих країн, та рівень захворюваності серед них. У Великобританії за чисельністю емігранти складають суттєву групу серед інших (туристи, бізнесмени та ін.) – до 56 %.

В Японії привозна малярія також залишається актуальною проблемою. Переважає тропічна (52,3 %), яка завозилась передусім з країн Африки (54,2 %), з Азії – 20,9 %, Океанії – 19,6 %. Найчастіше її завозили бізнесмени. Причиною цього є те, що люди не були інформовані про можливість захворювання на малярію та застосовували не ефективні методи профілактики. За деякими даними, тільки 30 % мандрівників знали, що малярія передається через укуси комарів, які нападають у сутінках і на світанку [9].

Актуальність малярії полягає також в тому, що в країнах, де немає своєї малярії або реєструються поодинокі привозні випадки, хворі та лікарі можуть вчасно не розпізнати її симптоми, надто

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

пізно звернутись до лікаря, не провести відповідні обстеження, не призначити відповідну терапію, що може призводити до летальних вислідів та появи вторинних випадків малярії (місцевої). Приклад – Таджикистан, Азербайджан, Росія, Вірменія, Туреччина. У 2000 р. різко зросла маляріогенна небезпека на території Омської області, є високий ризик виникнення місцевої малярії, у зв'язку з постійним завозом її збудника та високої маляріогенності території. За даними щорічних звітів, літератури, і на територію України також щорічно завозиться малярія. Так, відмічають, що з 1989 по 1999 рр. до Криму ввозилась переважно триденна малярія, більше всього з Таджикистану, Азербайджану [10].

На розповсюдження малярії, збільшення кількості її випадків також впливають війни, під час яких погіршується стан території, відбувається міграція та накопичення на окремих територіях значної кількості населення, ускладнюється боротьба з даною інфекцією (приклад – Афганістан, Таджикистан).

І все це, незважаючи на Глобальну програму ліквідації малярії у світі, яка була розпочата ВООЗ у 50-х роках минулого сторіччя. Спочатку малярія розглядалась тільки як біомедична проблема, тому боротьба і не принесла суттєвих успіхів у її ліквідації. У зв'язку з гостротою проблеми, у 1992 р. ВООЗ в Амстердамі провела спеціальну нараду міністрів охорони здоров'я та політиків зі 107 країн для узгодження глобальної стратегії подальшої боротьби з цією хворобою. У зв'язку з відсутністю успіхів у ліквідації малярії, на цьому самміті були поставлені нові цілі – сприяння ранній діагностиці та лікуванню хворих, боротьба з переносниками збудника хвороби з урахуванням місцевих умов. На сьогодні

для досягнення суттєвих успіхів у боротьбі з нею необхідне об'єднання всіх напрямків – медицини, економіки, господарської діяльності та ін. [11].

Яка ж ситуація зараз склалась щодо захворюваності на малярію у світі? У 2008 р. 109 країн були ендемічними щодо малярії, з яких 45 знаходились на африканському континенті. При цьому переважна кількість їх – в умовах тропічного та субтропічного клімату. Щорічно реєструється біля 300-500 млн клінічних випадків малярії [12]. За даними ВООЗ, у 1998 р. у світі було приблизно 273 млн випадків малярії та 90 % з них на Африканському континенті. У 2006 р. у світі було зареєстровано біля 247 млн випадків малярії з 3,3 млрд людей, які знаходились в умовах ризику інфікування. З цієї кількості 2,1 млрд перебували у країнах з низьким ризиком інфікування (<1 випадку на 1 000 населення), 97 % з них жили в країнах поза Африкою. Також 1,2 млрд проживало в районах з високим ризиком інфікування (1 випадок на 1 000 населення) – 49 % в африканських країнах та 37 % у регіонах Південно-Східної Азії. В Африці найбільша захворюваність реєструвалась в регіонах на півдні від Сахари (SSA) – до 70-90 % [13]. При цьому 80 % випадків малярії було в 13 країнах Африки та більше половини захворіло у Нігерії, Демократичній республіці Конго, Ефіопії, Об'єднаній республіці Танзанія та Кенія (ВООЗ, 2008 р.) Серед випадків, які траплялись поза африканськими країнами, 80 % були в Індії, Судані, Бангладеш, Індонезії, Папуа Новій Гвінеї та Пакистані.

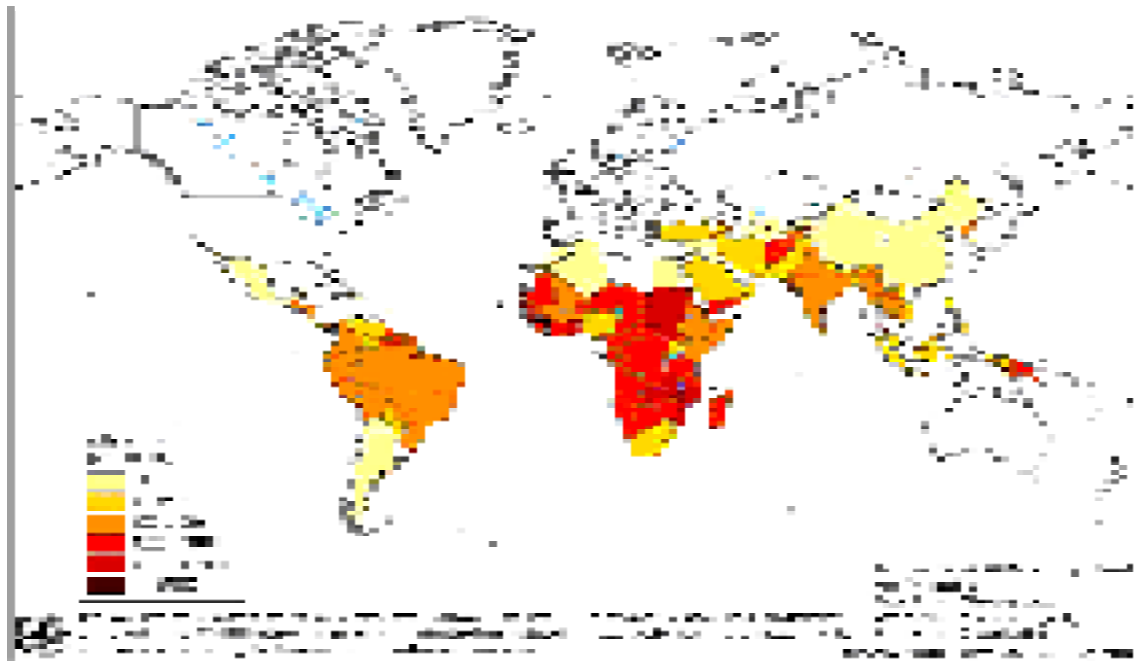
У таблиці 1 і на малюнку 1 наведені країни, які є ендемічними щодо малярії.

Таблиця 1

Країни, які є ендемічними щодо малярії

Континент, регіон	Країна
Азія та Океанія	Азербайджан, Афганістан, Бангладеш, Бутан, Вануату, В'єтнам, Індія, Індонезія, Іран, Ірак, Ємен, Камбоджа, КНР, Лаос, Малайзія, М'янма, Непал, ОАЕ, Оман, Пакистан, Папуа Нова Гвінея, Саудівська Аравія, Соломонові Острови, Сирія, Таджикистан, Таїланд, Філіппіни, Шрі-Ланка
Африка	Алжир, Ангола, Бенін, Ботсвана, Буркіна-Фасо, Бурунді, Габон, Гамбія, Гана, Гвінея, Гвінея-Бісау, Джибуті, Єгипет, Заір, Замбія, Зімбабве, Камерун, Капо-Верде, Кенія, Конго, Кот-д'Івуар, Коморські острови, Ліберія, Маврикій, Мавританія, Мадагаскар, Малаві, Малі, Марокко, Мозамбік, Намібія, Нігер, Нігерія, Сан-Томе і Принсіпі, Свазіленд, Сенегал, Сомалі, Судан, Сьєрра-Леоне, Танзанія, Того, Уганда, ЦАР, Чад, Екваторіальна Гвінея, Ефіопія + Еритрея, ПАР
Центральна і Південна Америка	Аргентина, Беліз, Болівія, Бразилія, Венесуела, Гаїті, Гайана, Гватемала, Гвіана Французька, Гондурас, Домініканська Республіка, Колумбія, Коста-Ріка, Мексика, Нікарагуа, Панама, Парагвай, Перу, Сальвадор, Суринам, Еквадор

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 1. Рівень захворюваності на малярію у світі.

На рівень захворюваності в ендемічних країнах впливає незадовільний стан житла, недостатня освіта населення, недоступність у наданні медичної допомоги, активна господарська діяльність людей, вирубка дерев, наявність значної кількості водоймищ, відсутність обробки інсектицидами території, значне розмноження переносників – комарів анофелес [14]. При цьому на найбільший ризик інфікування наражаються мешканці сільських районів [15, 16].

Ці дані важливі тому, що щорічно значна кількість людей з Європи та України з різною метою відвідують зазначені країни, працюють у джунглях, шукають екстрему, наражаючись на підвищений ризик інфікування, але в той же час вони можуть не проводити хіміопрофілактику, що надалі призведе до їх захворювання.

У таблиці 2 і на малюнку 2 представлені дані про привозні випадки малярії в Україні за останні роки.

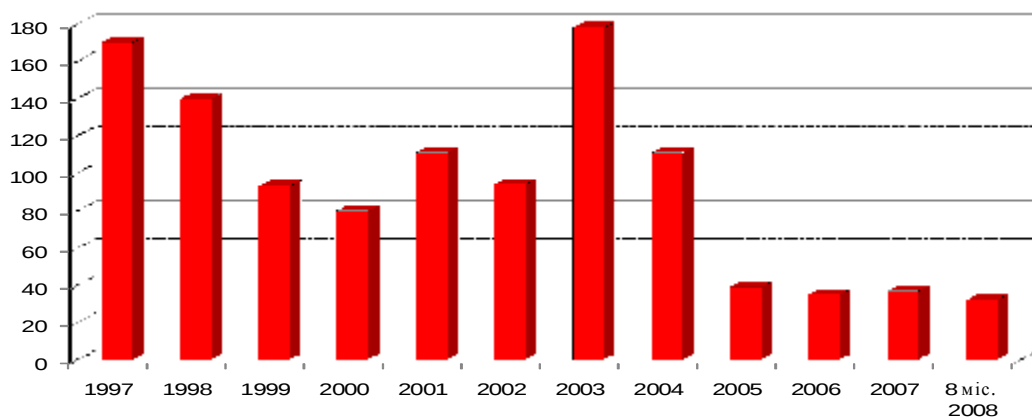
Таблиця 2

Привозні випадки малярії на території України у 2004-2006 рр.

Прибули з	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	Малярія-мікст	Наявні клінічні прояви	Всього
Африки	24	59	3	1	7	3	97
Азії	40				1	1	42
Латинської Америки	1	2	1				4
СНД	39			1		2	42
Всього	104	61	4	2	8	6	185

Найбільш розповсюдженим збудником малярії є *P. vivax*, у тропічних країнах і на Африканському континенті – *P. falciparum*. Прикладом є Нігерія, де плазмодії *P. falciparum* обумовлюють більш ніж 90 % всіх випадків малярії. Серед привозних випадків малярії тропічна займає також значну част-

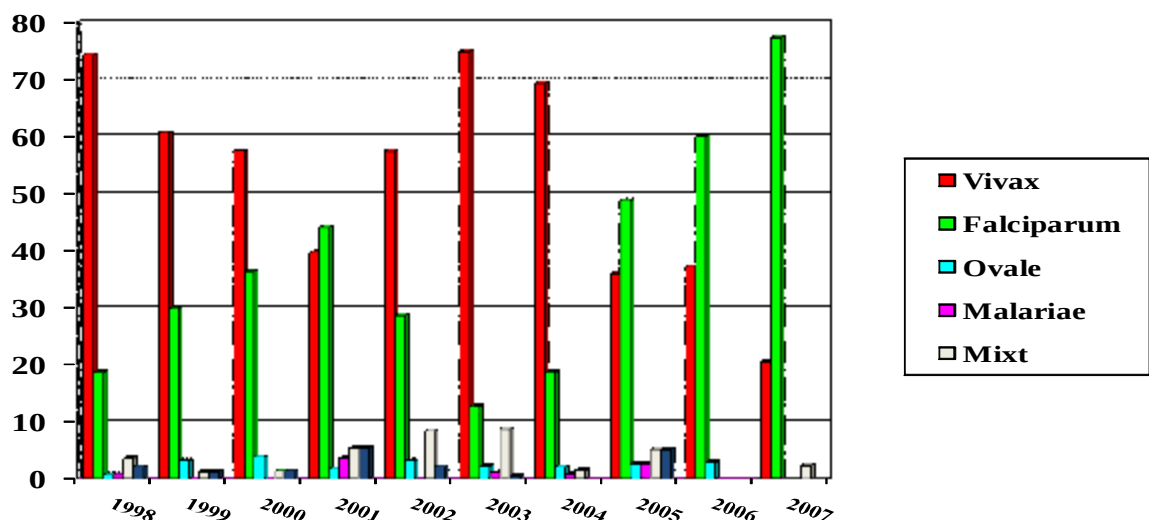
ку. Так, при обстеженні у Великобританії 249 дітей, хворих на малярію, за останні 25 років у 77 % випадків було виявлено збудника тропічної малярії. В 1975-1979 рр. *P. falciparum* був діагностований у кожного другого хворого, порівняно з 1990-99 рр., коли *P. falciparum* спричинив 82 % захворювань від



Мал. 2. Привозні випадки малярії в Україні серед цивільного населення (в абс. числах).

усіх інших видів малярії [17]. При обстеженні іншими дослідниками 149 емігрантів, хворих на малярію, тропічна малярія була виявлена у 55,7 % [4].

В Україні форми малярії змінювались в різні роки залежно від міграційних потоків населення, що видно з наступної діаграми (мал. 3).



Мал. 3. Форми привозної малярії в Україні (%).

Ці дані важливі тому, що малярія при різних формах має різноманітну клінічну картину. При постановці діагнозу необхідно враховувати також те, що інкубаційний період може бути тривалим, що призводить до складнощів при пов'язуванні хвороби з мандрівництвом, перебуванням за кордоном. На постановку діагнозу може вплинути наявність рецидивів, супутніх захворювань, ускладнень, які вже розвинулись на час огляду лікарем.

За даними одних авторів, середній термін між прибуттям і появою гарячки при тропічній малярії становив 5 діб, а від початку лихоманки до по-

чатку лікування – 4 доби. За даними інших дослідників, середній термін звернення за медичною допомогою склав 4,7 доби (3,7-5,7), при тропічній малярії – 4,1 доби (2,5-5,7). Також були випадки, коли пацієнти звертались пізніше 5-ї доби захворювання [9].

При аналізі терміну встановлення діагнозу малярії з початку захворювання за минулі роки в Україні привертає увагу те, що в деякі роки частка пізньої діагностики доходила аж до 72,4 % у 2002 р. та до 71,4 % у 2006 р. (за рахунок пізнього звернення пацієнтів до лікарів).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Відомо, що при пізньому зверненні хворих до лікаря (пізніше 3-ї доби хвороби) розвиваються різні ускладнення. Так, за даними ряду авторів, у хворих на тропічну малярію на тлі тяжкого перебігу розвинулись малярійна енцефалопатія та ниркова недостатність. У пацієнтів, які не отримували хіміопрофілактику, на 6-у добу розвинулись гостра ниркова недостатність та інші ускладнення – на 7-й та 11-й дні хвороби [9]. Наша практика підтверджує ці дані.

Стосовно клінічної картини малярії та об'єктивних даних у хворих. При обстеженні емігрантів гарячка реєструвалась у 71,8 %, гепатоспленомегалія – у 40,9 %, анемія – у 29,5 %, біль голови – у 17,4 %, біль у м'язах – у 12,8 %, кашель – у 12,1 %, у 8,1 % – жодних симптомів не було. При обстеженні осіб з Африки, які не мали ніяких скарг, малярійні плазмодії були виявлені у 13,5 %, кров'яні філярії – у 13,5 %, кишкові нематоди – в 11,2 %, шкірні філярії – у 10,1 %, кишкові амеби – у 10,1 %. У пацієнтів може не бути гарячки, але при опитуванні вони вказують на її наявність у минулому [18]. Ми також спостерігали за хворими, які перед поверненням в Україну приймали декілька таблеток протималярійних препаратів або азитроміцину, що призводило до субклінічного перебігу недуги. Тому це достатні причини для рекомендації обстеження на малярію осіб, які нещодавно прибули з ендемічних районів світу, та особливо за наявності будь-якої клінічної картини (гарячки, діареї, артралгій та ін.). Це особливо важливо для дітей та вагітних, оскільки рання діагностика запобігає розвитку ускладненого перебігу хвороби та летальним вислідом [19].

Відомо, що всі плазмодії малярії можуть спричиняти тяжкий ступінь хвороби, але більшість летальних вислідів виникає при тропічній малярії (до 98 %). При цьому виді малярії захворювання може швидко прогресувати до тяжкого та ускладненого перебігу, летальні випадки можуть розвинути протягом декількох годин. Про можливість розвитку вкрай тяжкого стану хворих протягом 48 год після ушпиталення вказують й інші автори [20].

Щорічно у світі від малярії помирає від 1 до 3 млн осіб, переважно діти віком до 5 років (в середньому одна особа вмирає кожні 12 с [21]). Висока летальність пояснюється відсутністю імунітету до збудника, недостатньо ефективним лікуванням ускладненого перебігу захворювання [7]. В Африці малярія є причиною летальних наслідків в 1 з 5 випадків у дітей та сприяє ускладненому перебігу інших захворювань (інфекцій дихальних

шляхів, діарейних інфекцій, залізодефіцитної анемії та ін.) [22]. Щорічно хворіють на малярію в Кенії приблизно 8,2 млн осіб з 30 млн населення, при цьому від малярії щоденно помирає приблизно 72 дитини молодше 5 років [14].

Це пов'язано з декількома причинами. Так, тільки 14 % маленьких дітей отримали ефективний протималярійний препарат у необхідній дозі в день початку захворювання. В деяких областях до 80 % смертельних випадків спостерігається до того, як дитина потрапляє до будь-якого стаціонару [23]. Причиною цієї ситуації є те, що в багатьох країнах, які розвиваються, система охорони здоров'я недорозвинута, недостатня кількість обладнання та кваліфікованого штату, що призводить до неправильної постановки діагнозу та лікування. Також недостатнє знання патогенезу, клінічної картини недуги, принципів адекватного лікування призводять до застосування альтернативних методів лікування та ігнорування запропонованих схем терапії [24]. У цих країнах є значна кількість людей, які не в змозі звернутись до медичних закладів з причини значної відстані до них. Що ще важливо – це відсутність медичного персоналу, якому пацієнти довіряють. Все це призводить до того, що люди не отримують адекватного лікування і, як наслідок, до розвитку тяжких ускладнень хвороби аж до летальних вислідів.

Але також вражають інші цифри. Якщо брати пацієнтів з розвинутих країн, де на значному рівні розвинута система охорони здоров'я, незважаючи на лікування, від 1 до 4 % мандрівників, які захворюють на тропічну малярію, – помирає (в Японії – близько 3,3 %, в Німеччині – 3,6 %, у Франції – 1,98 %, США – 1,01 %, Великобританії – 0,65 %) [25]. Смертність збільшується до 20 % і більше серед осіб похилого віку. На жаль, і в Україні при такому малому числі завезених випадків малярії, щорічно помирає від 1 до 3 осіб.

На рівень летальності впливає збільшення кількості регіонів, де реєструється резистентність плазмодіїв (особливо важливо для *P. falciparum*) до протималярійних препаратів та інсектицидів і, на жаль, є країни, де існує резистентність до багатьох протималярійних препаратів.

Важливу роль на наслідки мають також помилкові діагнози, які виникають з різних причин. При зверненні хворих на малярію у значній їх кількості були попередні помилкові діагнози – ГРЗ, гепатит.

У більшості ендемічних країн, де недостатньо розвинута система охорони здоров'я, діагноз ма-

лярії встановлюється на основі тільки клінічних симптомів і синдромів. У цих країнах тільки за наявності лікарень з відповідним обладнанням, підготовлених фахівців буде належна діагностика малярії. Приклад цьому Танзанія [26], де встановлено, що приблизно у 40 % осіб, які мають лихоманку, вона пов'язана з малярією. Відсутність лабораторного обстеження призводить до помилкової постановки діагнозу та неправильного призначення ліків [27]. На допомогу мікроскопії вводиться застосування швидких діагностичних тестів (RDT), дія яких заснована на виявленні антигенів плазмодіїв. На сьогодні досвід їх застосування в Африці малий, більший – у країнах Азії та Латинської Америки [28].

В діагностиці мікроскопія залишається «золотим» стандартом. Але у зв'язку з тим, що переважна кількість лікарів-лаборантів у країнах Європи, зокрема Україні, у своїй практиці рідко стикається з визначенням плазмодіїв, трапляються помилки в діагностиці (гіпер- або гіподіагностика). Правильний мікроскопічний діагноз може бути утруднений у зв'язку з низькою паразитемією, нерегулярним прийомом протималярійних хіміопрофілактичних препаратів та інших (азитроміцину) медикаментів, які впливають на форму й кількість плазмодіїв, та з інших причин. З урахуванням цього в нашій країні необхідні альтернативні методи досліджень («швидкі» тести, ПЛР та ін.), які є у світі. На жаль, таких методик немає в Україні, тому лікарям доводиться покладатись на свою інтуїцію й досвід при отриманні різноманітних лабораторних даних, які суперечать клінічній картині та епідеміологічному анамнезу. Сучасні ПЛР та інші методики можуть стати доступними для широкого використання тільки в майбутньому. А на даний час терміново необхідне оснащення лабораторій доброякісними барвниками, лабораторним склом, сучасними мікроскопами, щорічне проведення занять з діагностики тропічних інфекцій, створення кабінетів або центрів тропічних інфекцій. У діагностиці цих захворювань лікарям необхідно враховувати не тільки результати лабораторних досліджень, але й не забувати про епідеміологічний анамнез, анамнез захворювання та об'єктивні дані.

Окрема тема – організація діагностики та лікування малярії у моряків, миротворців, льотного складу, заробітчан, туристів (при їх перебуванні за кордоном). Для таких груп населення необхідна консультативна допомога перед відбуттям в ендемічну країну, наявність «швидких» тестів, на-

явність у них сучасних препаратів (мефлохіну, артемізіну та ін.) для екстреного лікування, правильна організація диспансерного спостереження за ними. У випадках захворювання, коли проведення лабораторної діагностики складне, часто самолікування – перша та найшвидша реакція на епізод малярії [29].

На сьогодні є інформація про те, що розповсюджена медикаментозностійка малярія і тому традиційне лікування першої лінії із застосуванням хлорохіну та фансидару в багатьох країнах значно втратило ефективність. Про наявність плазмодіїв малярії, в тому числі *P. falciparum*, резистентних до хлорохіну і сульфадоксину-піриметаміну, повідомляв ряд дослідників [24, 25]. Є інформація про полірезистентність малярійних плазмодіїв на південному сході Азії. Про те, що примахін не завжди ефективний проти гіпнозоїтів малярії, і тому рецидиви захворювання спостерігаються навіть після адекватної терапії, вказували інші автори [26]. Ми також стикалися з випадками тропічної малярії, коли доводилось застосовувати комбіновану терапію, тому що ані хінін, ані хлорохін, ані фансидар не впливали на рівень паразитемії.

Однією з причин появи резистентних форм є широке неадекватне застосування препаратів після консультацій недостатньо підготовлених працівників аптек у країнах, що розвиваються. Це призводить до неадекватного лікування та появи підвищеної стійкості до лікарських препаратів [27]. Тому на сьогодні у світі є потреба у розробці нових препаратів для комбінованої терапії резистентної малярії.

На прийом препаратів з метою хіміопрофілактики суттєво впливає також як обґрунтована, так і не обґрунтована негативна інформація стосовно різних препаратів. Так, фансидар мав погану репутацію в Танзанії після появи в пресі інформації про тяжкі побічні явища (синдром *Stevens-Johnson*) під час його використання в 2001 р. [28]. Деякі люди боялись застосування фансидару, хоча вони ніколи не мали тяжких побічних ефектів при прийомі інших препаратів [29].

На малий відсоток людей, які приймали хіміопрофілактичні препарати проти малярії, вказують ряд авторів. Тільки у 41 % британських дітей, які лікувались з приводу малярії, застосовувались ці препарати. Але при цьому автори відмічають збільшення кількості осіб, які їх не приймають. Також є дані про те, що відсоток японських пацієнтів, які захворіли на малярію та приймали

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

хіміопротифілактику, різко зменшувався між 1992-1996 та 1997-2001 рр. (48,3 проти 14,3 %). При цьому хлорохін був провідним препаратом, який застосовувався між 1992 і 1996 рр., але в термін з 1997 по 2001 рр. жоден пацієнт його не приймав [9].

Підкреслюється важливість адекватної профілактики малярії. Це підтверджується також випадками захворювань серед українських моряків, туристів, осіб льотно-підйомного складу, які з метою хіміопротифілактики приймали хлорохін при перебуванні в країнах Африки.

Необхідно враховувати й те, що при обстеженні препаратів (виробництва з Танзанії та Індії), які були куплені в аптеках у 2005 р., були виявлені підробки. Приблизно 25 % таблеток не мали в своєму складі протималярійного препарату. Підробки виявлені серед фансидару, сульфату хініну [30].

Тому, з урахуванням того, що в Україні з ліцензованих протималярійних препаратів є тільки хлорохін, мефлохін, фансидар, які іноді складно купити, погіршується проведення хіміопротифілактики малярії у мігруючих груп. На даний час необхідно терміново вирішувати питання про покращення умов ліцензування протималярійних та інших препаратів проти тропічних інфекцій, «швидких» тестів та їх ввозу в Україну, створення запасу цих засобів при інфекційних відділеннях обласних лікарень (центрах або кабінетах тропічних інфекцій). В іншому випадку, за наявності значної кількості мігрантів на території України, осіб, які від'їжджають в ендемічні регіони світу, значної кількості маляріогенних водоймищ, – все це може сприяти тому, що це захворювання повернеться в Україну, але збудник вже буде полірезистентним до препаратів.

Поки вирішуватимуться питання про реєстрацію та ввезення в Україну препаратів, можна запропонувати для мігрантів тільки наступне – не сподіватись на заклади системи охорони здоров'я, а купувати в ендемічних країнах у державних аптеках ці препарати та діагностичні тести з розрахунком на профілактику, екстрену профілактику, лікування (при цьому необхідно купувати як ін'єкційні, так і таблетовані препарати).

На сьогодні значна увага повинна приділятися проведенню консультативної роботи з емігрантами, миротворцями, моряками, туристами, заробітчанами та ін. При цьому акцентувати увагу на те, що тільки раннє звернення до лікаря з часу появи гарячки (не пізніше 3 діб), рання постановка

діагнозу та ефективна терапія можуть запобігти тяжкому ступеню недуги, розвитку ускладнень та летальному висліді.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Opportunities and limiting factors of intensive vegetable farming in malaria endemic Cote d'Ivoire / Girardin O., Dao D., Koudou B.G. et al. // *Acta Trop.* – 2004. – V. 89, N 2. – P. 109-123.
2. Muentener P., Schlagenhauf P., Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives // *Bull. World Health Organ.* – 1999. – V. 77. – P. 560-566.
3. Wilson M.E. Infectious diseases: an ecological perspective // *BMJ.* – 1998. – V. 311. – P. 1681-1684.
4. Lopez-Velez R., Huerga H., Turrientes M.C. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2003. – V. 69, N 1. – P. 115-121.
5. Paludismo importado por inmigrantes en Cataluna / Cabezas J., Duran E., Trevino B., Bada J.L. // *Med. Clin. (Barc.).* – 1995. – V. 104. – P. 45-48.
6. Imported malaria in Montagnard refugees settling in North Carolina: implications for prevention and control / Paxton L.A., Slutsker L., Schultz L.J. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1996. – V. 54. – P. 54-57.
7. Imported Falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases / Jelinek T., Schulte C., Behrens R. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34, N 5. – P. 572-576.
8. Abraham C., Clift S., Grabowski P. Cognitive predictors of adherence to malaria prophylaxis regimens on return from a malarious region: a prospective study // *Soc. Sci. Med.* – 1999. – V. 48. – P. 1641-1654.
9. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: Analysis at a referral hospital / Toshiyuki Miura, Mikio Kimura, Tomohiko Koibuchi et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – V. 73, N 3. – P. 599-603.
10. Клініко-епідеміологічна оцінка завозної малярії в Криму / Рязанова Н.Я., Гафарова М.Т., Жулаєва Т.Є. и др. // *Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18-19 травня 2000 р., Львів).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 276-277.
11. Williams H.A., Jones C.O. A critical review of behavioral issues related to malaria control in sub-Saharan Africa: what contributions have social scientists made? // *Soc. Sci. Med.* – 2004. – V. 59, N 3. – P. 501-523.
12. Averting a malaria disaster / White N.J., Nosten F., Looareesuwan S. et al. // *Lancet.* – 1999. – V. 353. – P. 1965-1967.
13. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria / Snow R.W., Guerra C.A., Noor A.M. et al. // *Nature.* – 2005. – V. 434. – P. 214-217.
14. Chuma J.M., Thiede M., Molyneux C.S. Rethinking the economic costs of malaria at the household level: evidence from applying a new analytical framework in rural Kenya // *Malar. J.* – 2006. – V. 5. – P. 76.
15. van den Berg H., Knols B.G. The Farmer Field School: a method for enhancing the role of rural communities in malaria control? // *Malar. J.* – 2006. – V. 5, N 1. – P. 3.
16. Yapabandara A.M., Curtis C.F. Control of vectors and incidence of malaria in an irrigated settlement scheme in Sri Lanka by using the insect growth regulator pyriproxyfen // *J. Am. Mosq. Control Assoc.* – 2004. – V. 20, N 4. – P. 395-400.

17. Salako L.A., Walker O., Sowunmi A. Parenteral therapy for severe malaria: comparison of intramuscular artemether and intramuscular sulfadoxine-pyrimethamine // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1994. – V. 88. – P. 89-91.
18. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers / Svenson J.E., MacLean J.D., Gyorkos T.W., Keystone J. // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – V. 155. – P. 861-868.
19. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria / Dorsey G., Gandhi M., Oyugi J.H., Rosenthal P.J. // *Ibid.* – 2000. – V. 160. – P. 2505-2510.
20. Severe and complicated malaria // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – WHO, 2000. – V. 94, Suppl. 1. – S1/1-S1-90.
21. Trape J.F. The public health impact of chloroquine resistance in Africa // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2001. – V. 65. – P. 12-17.
22. Breman J.G., Egan A., Keusch G.T. The intolerable burden of malaria: a new look at the numbers // *Ibid.* – 2001. – V. 64, Suppl. 1-2. – IV-VII.
23. Improving access to prompt and effective malaria treatment: better drugs are not enough / Hetzel M.W., Iteba N., Lengeler C. et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2007. – V. 12. – P. 32-33.
24. Case management of malaria in under-fives at primary health care facilities in a Tanzanian district / Nsimba S.E.D., Massele A.Y., Eriksen J. et al. // *Ibid.* – 2002. – V. 7. – P. 201-209.
25. Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan / Kimura M., Suzaki A., Matsumoto Y. et al. // *J. Travel. Med.* – 2003. – V. 10. – P. 122-127.
26. Ministry of Health (Tanzania): National Malaria Medium Term Strategic Plan 2002-2007. Government of the United Republic of Tanzania; 2002. [Malaria Control Series].
27. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study / Reyburn H., Mbatia R., Drakeley C. et al. // *BMJ.* – 2004. – V. 329, N 7476. – P. 1212.
28. Bell D., Wongsrichanalai C., Barnwell J.W. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? // *Nat. Rev. Micro.* – 2006. – V. 4, N 9. – P. 682-695.
29. WHO: The Roll Back Malaria strategy for improving access to treatment through home management of malaria – Geneva, WHO (WHO/HTM/MAL/2005.1101); 2005.
30. Molecular basis of antimalarial drug resistance in Indonesia / Syafruddin D., Asih P.B.S., Siregar J.E., Tjitra E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – V. 531. – P. 103-115.
24. Field evaluation of the ICT malaria P.f./P.v immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in patients with a presumptive clinical diagnosis of malaria in eastern Indonesia / Tjitra E., Suprianto S., Dyer M. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – V. 37. – P. 2412-2417.
25. Evaluation of antimalarial drugs in Indonesia 1981-1995 / Tjitra E., Gunawan S., Laihad F. et al. // *Bull. Penelitian Kesehatan (Indonesian).* – 1997. – V. 25. – P. 27-58.
26. A study of relapsed cases of vivax malaria after standard primaquine therapy / Kimura M., Tomizawa I., Takizawa Y., Ohtomo H. // *Kansenshogaku Zasshi.* – 1996. – V. 70. – P. 1086-1091.
27. Changing home treatment of childhood fevers by training shop keepers in rural Kenya / Marsh V.M., Mutemi W.M., Muturi J. et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 1999. – V. 4. – P. 383-389.
28. Nsimba S.E.D. How sulfadoxine-pyrimethamine (SP) was perceived in some rural communities after phasing out chloroquine (CQ) as a first-line drug for uncomplicated malaria in Tanzania: lessons to learn towards moving from monotherapy to fixed combination therapy // *J. Ethnobiol. Ethnomedicine.* – 2006. – V. 2. – P. 5.
29. Severe cutaneous reaction to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi / Gimnig J.E., MacArthur J.R., M'bang'ombe M. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2006. – V. 74. – P. 738-743.
30. Braun M. Quality Assessment of Antimalarial Drugs Purchased from Various Sources in Tanzania. – University of Basel, 2005. – P. 1-97.

ACTUALITY OF MALARIA

V.I. Trykhlіb

SUMMARY. *The actuality of malaria all over the world and in Ukraine is shown. The questions of diagnostics, clinics and features of antimalarial drugs are considered. Practical recommendations are given.*

Key words: *malaria, tropical malaria, malarial plasmodium.*

Л.В. Мороз, О.М. Очередыко, О.Ф. Шкондина, В.М. Дудник, В.П. Клименюк
ÑÓ×ÀÑÍÀ ì îÄÄËÜ ïÅÐÄÁ²ÃÓ ÕÐÎÍ²×ÍÎÃÎÃÎ ÆÀÈÆÍÎÃÎ Æ²ÐÓÑÓ

Метою дослідження була перевірка гіпотези однаковості або відмінності перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) при різних генотипах HCV за допомогою порівняння структурних моделей ХГС. Обстежено 366 хворих на ХГС: у 257 (70,2 %) осіб виявлено 1-й генотип HCV, у 24 (6,6 %) – 2-й генотип, у 80 (21,9 %) – 3-й генотип. Використано метод моделювання структурних рівнянь (SAS 9.13).

Ключові слова: хронічний гепатит С, генотип HCV, моделювання перебігу хвороби.

Тому метою дослідження було, по-перше, розробити та побудувати модель ХГС, що відображала б зв'язки між складовими його перебігу, та, по-друге, протестувати гіпотезу однаковості або відмінності перебігу ХГС при різних генотипах HCV, для чого порівнювались дві структурні моделі – базисна та при різних генотипах HCV. Чим більше моделі відрізнятимуться одна від одної, тим більше існує відмінностей в перебігу захворювання при різних генотипах HCV.

Ї ацї □ íòè í ì ãòîдè

Було обстежено 366 хворих на ХГС, які склали основну групу дослідження. У 257 (70,2 %) осіб було ви-

Ці моделі при структурному моделюванні гепатиту та фіброзу включали 73 одиниці спостереження і 14 маніфестних змінних, тобто на одну змінну припадало 5-6 одиниць спостережень, що вдвічі менше, ніж рекомендовано для структурного моделювання. Це призводило до збільшення помилки другого роду і, як наслідок, – зменшення потужності моделі, що враховувалось при побудові моделі, коли для включення/виключення нових параметрів моделі за методом множників Лагранжа і багатомірного критерію Уальда ми користувались відповідно p -рівнями 0,01 та 0,1 відповідно. Висновки щодо структурної відмінності порівнюваних моделей перевіряли на p -рівні 0,05.

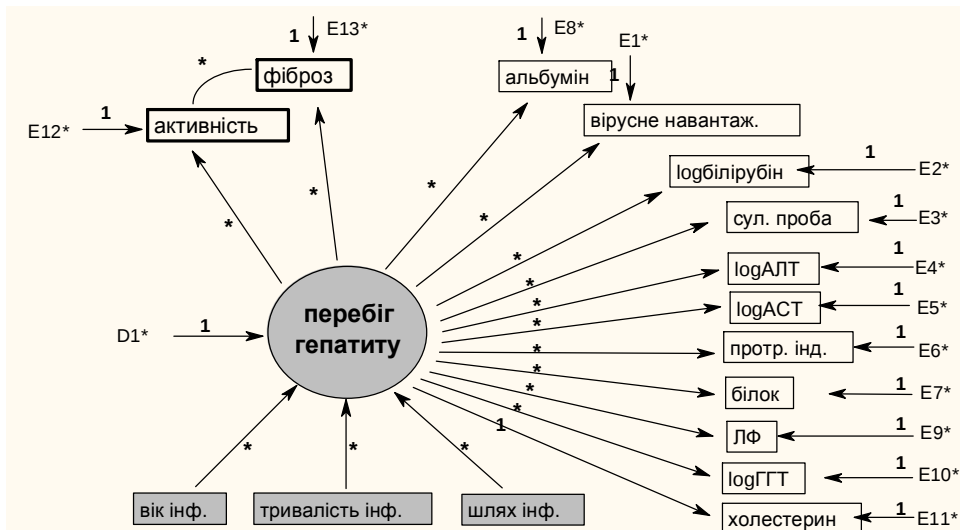
Đăcőëüòàòè дїñëïđæǎıü òà ïõ îágîvîđǎııŷ

Першим етапом дослідження була побудова структурної моделі (СМ) перебігу ХГС. Початкова модель (ПМ) виражала погляди на структуру зв'язків змінних. Такі змінні, як «вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «білірубін», «АлАТ», «АсАТ», «ГГТ» поряд з «активністю» та «фіброзом», визначалися спільним фактором. Цей фактор безпосередньо не вимірювався, тобто він був латентним за термінологією структурного моделювання і мав назву «перебіг захворювання». Про стан латентного фактора (ЛФ) свідчили безпосередньо ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мірювані, або ж «маніфестні» змінні. Проте сам цей фактор також визначався комплексом інших маніфестних змінних і латентних факторів. Комплекс був представлений лише трьома маніфестними змінними: «вік інфікування», «тривалість захворювання», «шлях інфікування». Останні були екзогенними за термінологією структурного моделювання, так як не визначалися ніякими іншими факторами і змінними. Навпаки, змінні/фактори, що визначалися іншими змінними/факторами, були ендогенними – це «вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «білірубін», «АлАТ», «АсАТ», «ГГТ», «активність», «фіброз», латентний фактор – перебіг захворювання, який позначимо F1. Активність гепатиту та фіброз визначали один одного, тобто були коваріацією за термінологією структурного моделювання.

Графічно СМ ХГС у просторі змінних, що вивчали, наведена на малюнку 1. Стрілки показують напрямки залежності. Маніфестні змінні окреслені прямокутником, латентна – колом. Змінні, що визначають інші змінні/фактори, затушовані. E1...E13 позначені залишки залежних змінних моделі, D1 позначає залишок ЛФ (частка дисперсії, яка не пов'язана з обумовлюючими фактор змінними). На стрілках зв'язків наведені «*», тобто параметр моделі, що потрібно оцінити, «1» біля параметрів залишків позначає їх дисперсію, що теж оцінюється моделлю. «1» позначені параметри моделі, що для мети ідентифікації введені як константи із значеннями 1 (як у випадку зв'язку ЛФ зі змінною «холестерин») або ж логічно дорівнюють одиниці, як то зв'язки залежних змінних із своїми залишками. Дуга між «активність гепатиту» та «фіброз» свідчить про заданий моделлю параметр коваріації між цими двома змінними.



Мал. 1. Початковий

Всі три умови кількості ступенів свободи, що перевищує кількість оцінних параметрів моделі (136 проти 30); вимога шкалювання дисперсії ЛФ та вимога щодо рекурсії латентних факторів між собою – виконані. Таким чином, ПМ ідентифікована, тобто її параметри можна оцінити. Індекси прийнятності ПМ наведені в таблиці 1.

Досягнуті алгоритмом менші значення функції свідчать про добру підгонку моделі (відповідно менші значення χ^2 моделі). Індекс якості підгонки (GFI) показує частку інформації

маніфестних змінних, оціненої на основі параметрів моделі. Більші значення свідчать про краще відтворення моделлю залежностей, що мають місце між змінними вибірки. Квадратний корінь із залишків моделі (RMR) показує, наскільки великі величини залишків моделі. Індекс відносної якості підгонки (CFI) показує, наскільки модель відтворює властиві вибірці закономірності через зіставлення χ^2 моделі з таким нульової моделі. Нульова модель взагалі не має жодних параметрів. Чим більша відмінність χ^2 , тим краще параметри мо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

делі описують вибіркові (несуть додаткову інформацію порівняно з нульовою моделлю). Значення понад 0,95 вказують на добру підгонку мо-

делі. Ненормований індекс Бентлера-Бонетта (NNFI) теж порівнює χ^2 моделі з такою нульовою моделлю.

Таблиця 1

Індекси прийнятності початкової й остаточної моделей, отримані за результатами роботи процедури CALIS статистичної системи SAS

Індекс	Початкова модель
Оціночна функція	4,1277
Якості підгонки (<i>Goodness of Fit Index, GFI</i>)	0,7208
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи	0,6203
Квадратний корінь з залишків моделі	0,1454
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи і параметри	0,6006
χ^2 моделі	297,1930
Ступені свободи χ^2 моделі	100
P-значення χ^2 моделі	<0,0001
Відносної якості підгонки (<i>CFI</i>)	0,1905
Ненормований індекс Бентлера-Бонетта (<i>NNFI</i>)	0,0286

Аналіз індексів показав недостатню спроможність початкової структури моделі до відтворення вибіркової коваріаційної матриці маніфестних змінних. Хоч *GFI* показує, що модель відтворює 72 % інформації вибіркової коваріаційної матриці маніфестних змінних, P-значення χ^2 моделі вказує на суттєву ($p < 0,0001$) неспроможність

моделі відтворити останню. Значення індексів *CFI* та *NNFI* мають надто малі значення, що теж свідчить про погану підгонку моделі [3].

Остаточна модель (ОМ) була зроблена з використанням ПМ як базисної (табл. 2) [4].

Графічне представлення остаточної структурної моделі зображено на малюнку 2.

Таблиця 2

Тестування можливих варіантів зміни моделі за методом множників Лагранжа та критерієм Уайльда

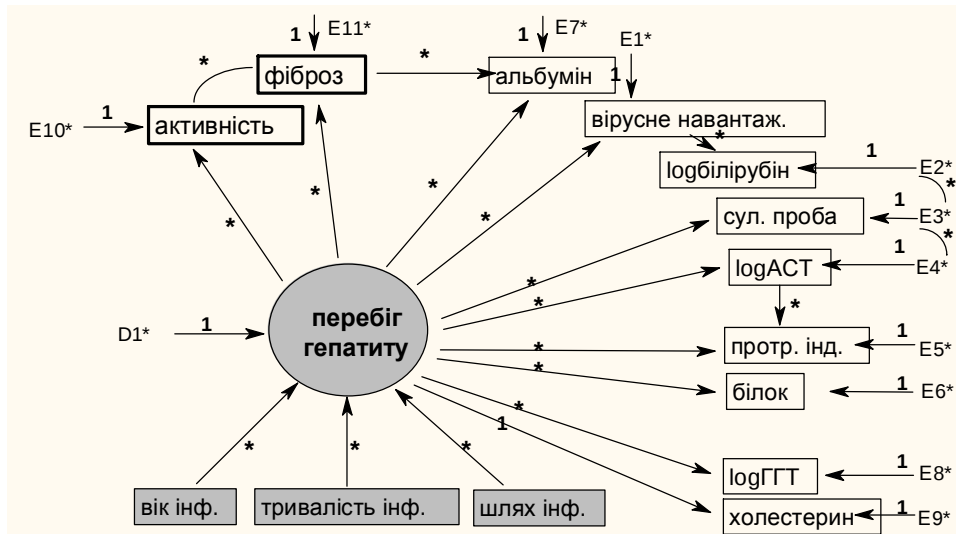
Залежна змінна	Незалежна змінна	<i>Chi-Square</i>	<i>Pr>ChiSq</i>
Матриця коваріацій екзогенних змінних			
E5	Тривалість захворювання	4,85297	0,0276
D1	E7	3,84456	0,0499
Матриця коваріацій екзогенних з ендегенними змінними			
Вірусне навантаження	Шлях інфікування	2,24620	0,1339
Активність	Тривалість захворювання	2,20433	0,1376
Матриця коваріацій ендегенних змінних			
Альбумін	Протромбіновий індекс	4,54345	0,0330
F1	Альбумін	4,39010	0,0361
Покроковий багатомірний тест Уайльда			
<i>Lamb9</i>	(параметр)	0,73984	0,3897
<i>The18</i>	(параметр)	1,86881	0,3928

Привертає увагу виключення з моделі маніфестних змінних «АсАТ» і «ЛФ» як надлишкових (такі, що не несуть додаткової інформації), поява зв'язків між ендегенними змінними, а саме «вірусне навантаження» достовірно визначає «білірубін», «АсАТ» достовірно визначає змінну «протромбіновий індекс», «фіброз» достовірно визначає змінну «альбумін». Виключений зв'язок між ЛФ і змінною «білірубін» як статистично не

підтверджений. У структуру моделі проте включені додаткові параметри коваріацій між залишками.

Таким чином, ОМ включає 12 ендегенних змінних, з них 11 маніфестних («вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «активність», «фіброз», «білірубін», «АсАТ», «ГГТ») і латентний фактор F1. Також у модель входять 15 екзогенних змінних, з них 3 маніфестні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Остаточн

(«тривалість інфікування») і 12 змінних залишків (E1...E11, D1), які безпосередньо не вимірюються.

Всі умови ідентифікації ОМ були виконані. Так, за умови наявності 14 маніфестних змінних, а саме «вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «активність», «фіброз», «білірубін», «АсАТ», «ГГТ», «тривалість хвороби», «вік інфікування», «шлях інфікування» ми маємо $(14^2+14)/2=105$ ступенів свободи моделі. У той час як кількість параметрів моделі, що підлягає оцінці, становить 35. Тобто $105>35$ і умова виконана.

Зіставлені індекси прийнятності ПМ і ОМ, наведені в таблиці 1, свідчать про добрі якості моделі. Значення оціночної функції достатньо мале і значно менше, ніж в базисній моделі (0,7286 проти 4,1277). Відповідно низькі значення χ^2 моделі

коваріаційної матриці вибірки ($p=0,84$). Значення GFI вказує, що модель відтворює 89,6 % інформації вибіркової коваріаційної матриці маніфестних змінних. Значення індексів CFI та $NNFI$ перевищують 0,95, що теж свідчить про добру підгонку моделі. Значно зменшився і квадратний корінь із залишків моделі (від 0,1454 до 0,1279). За результатами аналізу середнє значення стандартизованих залишків діагоналі центральної моментної матриці моделі складало лише 1,010439, позадіагональних – 0,840672. Найбільший діагональний залишок спостерігався для оцінки дисперсії змінної «АсАТ», а саме 3,08492, що лише трохи перевищує критичне значення 3. Розподіл стандартизованих залишків ОМ має чіткий нормальний характер, що вказує на добрі описові властивості моделі.

Рівняння з оціненими параметрами для ЛФ:

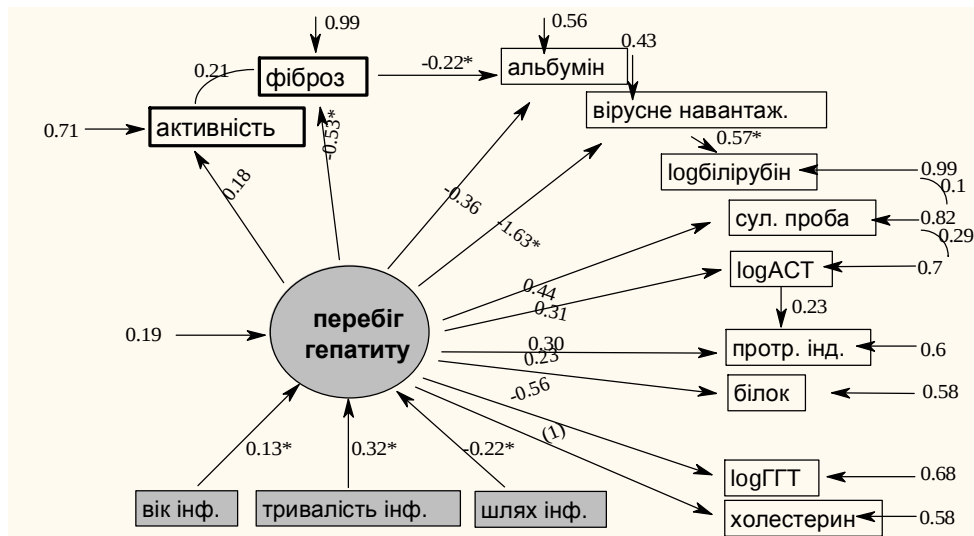
F1	=	0,3245	×	Тривалість інфекції	+	0,1294	×	Вік інфікування	-	0,2246	×	Шлях інфікування	+	D1
m		0,0903		Gam2		0,0625		Gam1		0,0848		Gam3		
t		3,5917				2,0693				2,6495				

З коефіцієнтів останнього рівняння видно, що більша тривалість хвороби (коэф.=0,3245, $t=3,59$), старший вік інфікування (коэф.=0,1294, $t=2,07$), менш небезпечний шлях інфікування (коэф.= -0,2246, $t=2,65$) достовірно збільшують рівні ЛФ, що тепер можна більш доцільно пояснити як перебіг ХГС. З попередніх рівнянь видно, що більша резистентність у свою чергу призводить до досто-

вірного зниження значень змінних «фіброз» (коэф.= -0,534, $t=2,78$), «вірусне навантаження» (коэф.= -1,6258, $t=3,85$), «альбумін» через «фіброз» (коэф.= -0,2197, $t=2,1$).

Графічне представлення остаточної структурної моделі гепатиту з оціненими параметрами зображено на малюнку 3.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Остаточ

За результ
активність гепатиту лише на 1,47 % визначається структурною моделлю, в той час як фіброз на 10,13 %. Тобто за заданими змінними модель краще описує стан фіброзу печінки, ніж активність гепатиту. Велика частка (39,3 %) дисперсії ЛФ визначається змінними «вік інфікування», «тривалість хвороби», «шлях інфікування».

Наступним етапом дослідження було тестування гіпотези щодо однаковості перебігу ХГС при різних генотипах вірусу. Практично нульова гіпотеза передбачає однакове формування рівнів комплексу розглянутих показників і їх зв'язку між собою за різних генотипів вірусу. Можна протестувати цю гіпотезу через зіставлення СМ за різних генотипів. СМ будуть описувати структурні зв'язки змінних при всіх генотипах та різнитися лише при оцінці параметрів. Чим ближчі ці параметри будуть

тим більше статистичне оцінювання буде схилитись до однаковості перебігу гепатиту при різних генотипах вірусу [5]. Статистичне оцінювання гіпотези буде проходити на основі зіставлень χ^2 моделей з оціненими і прирівняними до таких у ОМ параметрами [5].

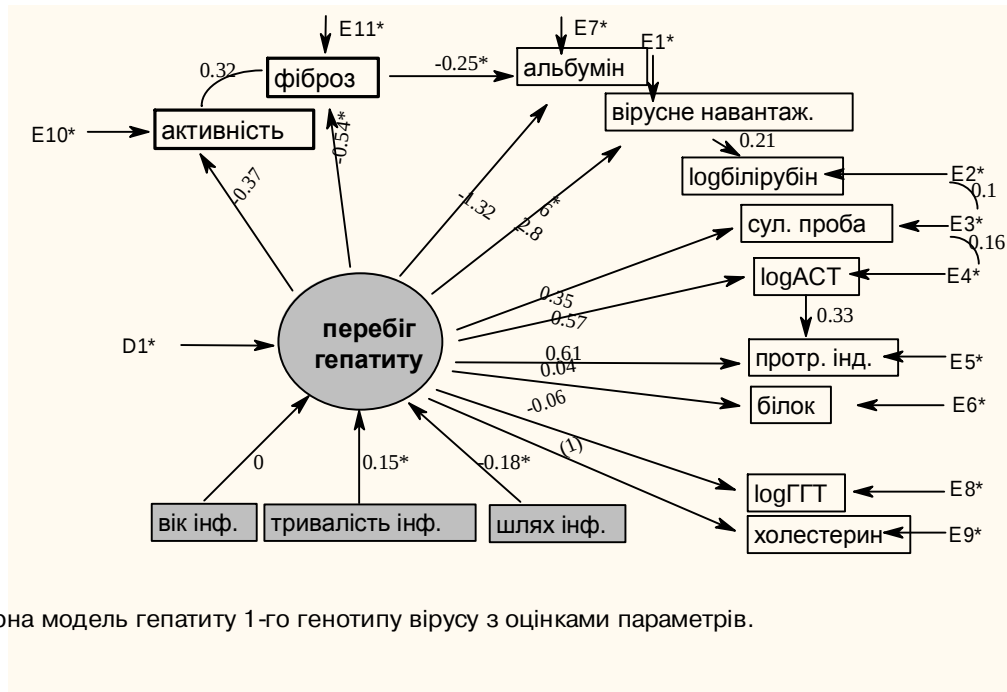
Отримані значення індексів оцінки моделі для 1-го генотипу вірусу без обмежень на параметри моделі наведені у таблиці 3 (модель *MG1*). Як видно, порівняно з оцінками ОМ, що об'єднує всі генотипи вірусу (модель *MG*), модель *MG1* характеризується більшим значенням оціночної функції (0,8221 проти 0,7286), меншим коефіцієнтом детермінації *GFI* (0,8826 проти 0,8959) і значенням χ^2 всього 39,4618, так як кількість одиниць спостережень з вірусом генотипу 1 складає 49 (тобто $\chi^2=0,8221 \times 48=39,46$).

Таблиця 3

Індекси остаточної моделі (*MG*), з 1-м генотипом вірусу без обмежень на параметри моделі (*MG1*), з 1-м генотипом вірусу з обмеженнями на параметри моделі (*MG1**), отримані за результатами роботи процедури *CALIS* статистичної системи *SAS*

Індекс	<i>MG</i>	<i>MG1</i>	<i>MG1*</i>
Оціночна функція	0,7286	0,8221	1,1762
Якості підгонки (<i>Goodness of Fit Index, GFI</i>)	0,8959	0,8826	0,8320
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи	0,8292	0,8073	0,7767
Квадратний корінь з залишків моделі	0,1279	0,1449	0,1614
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи і параметри	0,6301	0,6207	0,7223
χ^2 моделі	52,4572	39,4618	84,6891
Ступені свободи χ^2 моделі	64	64	79
P-значення χ^2 моделі	0,8483	0,9933	0,3103

Оцінені параметри моделі наведені графічно на малюнку 4.



Мал. 4. Структурна модель гепатиту 1-го генотипу вірусу з оцінками параметрів.

Наступним кроком ми отримали індекси моделі з 1-м генотипом вірусу з обмеженнями на параметри моделі. В результаті отримані індекси наведені у таблиці 3 (модель *MG1**). Якість моделі закономірно гірша, ніж моделі *MG1*, так як ряд параметрів ми зафіксували, і підгонка здійснювалась за меншої кількості параметрів і відповідно більшої кількості ступенів свободи, а саме 79.

Тестування гіпотези щодо однаковості перебігу ХГС при різних генотипах вірусу показало, що різниця χ^2 моделей *MG1* і *MG1** становить $\Delta\chi^2=45,227$ (84,6891-39,4618), а різниця ступенів свободи складає відповідно $\Delta df=15$ (79-64). Тестова статистика χ^2 має значення 45,227 зі ступенями свободи 15. З таблиць χ^2 -розподілу дізнаємося, що вірогідність такого значення χ^2 становить $p=0,000071$. Тобто, з вірогідністю понад 99,999 % можна стверджувати, що перебіг ХГС залежить від генотипу вірусу.

Немає необхідності проводити ті ж оцінки для 2-го та 3-го генотипів вірусу, так як відмінність перебігу ХГС за цієї комбінації генотипів тотожна до ствердження відмінності перебігу ХГС при ураженні 1-м генотипом вірусу. Звичайно, коефіцієнти структурної моделі для вірусів 2-го та 3-го генотипів будуть відрізнятися від остаточної моделі в інший бік, ніж для моделі вірусу 1-го генотипу.

Висновки

1. На перебіг ХГС більшою мірою впливають величина вірусного навантаження (-1,63) та ступінь фібротичних змін у печінці (-0,53), меншою мірою – вік хворих на момент інфікування (0,13), тривалість захворювання (0,32) та шлях інфікування (-0,22).

2. У хворих з 1-м генотипом вірусу спостерігається істотне зростання впливу вірусного навантаження (-2,86) на перебіг захворювання, у той час коли вік пацієнтів на момент інфікування взагалі втрачає значення.

3. Предикторами формування фіброзу печінки у хворих на ХГС є зниження вмісту альбуміну в плазмі крові (-0,25), передусім у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, тоді як активність запального процесу в печінці достовірного впливу на розвиток фібротичних змін не має.

Література

- Allison P.D. Multiple Imputation for Missing Data: A Cautionary Tale // Sociological Methods and Research. – 2000. – V. 28. – P. 301-309.
- Barnard J., Meng X.L. Applications of Multiple Imputation in Medical Studies: From AIDS to NHANES // Statistical Methods in Medical Research. – 1999. – V. 8. – P. 17-36.
- Dijkstra T.K. On Statistical Inference with Parameter Estimates on the Boundary of the Parameter Space // Brit. J. Mathematical and Statistical Psychology. – 1992. – V. 45. – P. 289-309.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. McDonald R.P., Hartmann W. A Procedure for Obtaining Initial Values of Parameters in the RAM Model // Multivariate Behavioral Research. – 1992. – V. 27. – P. 57-176.

5. Hartmann W.M. The NLP Procedure: Extended User's Guide, Cary: SAS Institute Inc. – 1992. – 1002 p.

MODERN MODEL OF CHRONIC HEPATITIS C COURSE DEPENDING ON VIRUS GENOTYPE

L.V. Moroz, O.M. Ocheredko, O.F. Shkondyna, V.M. Dudnyk, V.P. Klymenyuk

SUMMARY. The purpose of research was to test the hypothesis on similarity or difference of CHC course at various HCV genotypes by comparing structural

models of CHC. 366 CHC patients were investigated: in 257 (70,2 %) was revealed HCV genotype 1, in 24 (6,6 %) – HCV genotype 2, in 80 (21,9 %) – HCV genotype 3. Structural equation modeling was applied (SAS 9.13).

Clinical course of CHC was found to be primarily determined by viral loading (-1,63), stage of liver fibrosis (-0,53), to less extend by the age of infection contraction (0,13), duration of disease (0,32), source of infection (-0,22). Patients with HCV genotype 1 demonstrated significant increase of viral loading influence (-2,86) while age of infection contraction lost its significance.

Key words: chronic hepatitis C, HCV genotype, modeling of disease course.

© Бугай Б.Г., Цибік О.О., 2009
УДК 616.36-002-036.12+616.61]-037

Б.Г. Бугай, О.О. Цибік

ОДІІІ²×І²ÇÀİÀËÜİ²ÇÀÕÂÎÐРÂÀÍÍВÃÃİÀÒÎÁ²Ë²ÀÐÍÎ
ÑÈÑÒÀÌÈÈÒÀÓÐÀÆÃÍÍВÍÈÐÎÊ.ÃÃİÀÒÎÐÃÍÀËËÜİÈÈ
ÑÈÍÄÒÎÌ:ÍÎÂ²ÊÎİÖÃİÖ²²İÃÐÑİÃÊÒÈÃÈÍ²ÃÃËВÖ²

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На основі тривалого спостереження (10-15 років) за 115 хворими на хронічне запалення гепатобіліарної системи встановили, що частота розвитку й особливості нефротичного синдрому зумовлені комплексом причин і набором патологічних процесів. Серед них комбінація хронічного вірусного запалення печінки, холе- й уролітіазу є найважливішим фактором ризику.

Ключові слова: хронічний гепатит В і С, гепаторенальний синдром.

Про існування гепаторенального синдрому відомо давно [1]. Певний час він розглядався як загрозливе для життя ускладнення декомпенсованих хронічних захворювань печінки, що призводять до порушення ниркового кровообігу і на цій основі – розвитку патологічних змін у нирках. З іншого боку, дані хронометричних досліджень свідчать про те, що хронічний пієлонефрит перебігає з різними супутніми захворюваннями внутрішніх органів, які,

у свою чергу, сприяють хронізації процесу в нирках, погіршують його перебіг і потребують ранньої діагностики і лікування [2].

У контексті позапечінкових проявів HBV-інфекції розглядається розвиток мезангіопроліферативних, мембранозних і тубулоінтерстиціальних нефритів, які проявляються клінічно разом з вірусним гепатитом зазначеної етіології [3, 4], що підтверджувалося виявленням при гістологічному дослідженні біоптатів нирок у петлях клубочків та епітелії канальців HBsAg за допомогою методу люмінесцентної мікроскопії [5].

Відомо, що гломерулонефрит може розвиватися як наслідок хронізації гострого гепатиту В, проявлятися як основний синдром хронічного персистуючого гепатиту або супроводжувати хронічний активний гепатит чи цироз печінки. Можливий варіант, коли він є цілком ізольованим проявом HBV-інфекції, котра, за даними різних авторів, виявляється у 7-30 % хворих на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гломерулонефрит, що не може бути етіологічною випадковістю [6-8].

Як уже зазначалося, ураження нирок при HCV-інфекції можливе за рахунок розвитку ниркового васкуліту [9]. Серед інфікованих вірусом гепатиту С приблизно 30 % відмічають різні ураження нирок, особливе місце серед яких займає хронічний нефрит, пов'язаний зі змішаною криоглобулінемією (криоглобуліни – білки сироватки крові з властивостями зворотної холодової преципітації). Криопатії відіграють дуже важливу роль у патогенезі багатьох хвороб, зокрема хронічного гепатиту С (ХГС), при якому частота їх виявлення сягає 80 % [10, 11]. З іншого боку, в 48 % випадків зазначеної криоглобулінемії визначаються маркери гепатиту С, а ще в 28 % хворих – маркери HBV-інфекції [12, 13].

Останнім часом досліджується ураження нирок в контексті вірусів гепатитів В і С як головних чинників їх розвитку. Звертається увага на функціональні порушення, протеїнурії в хворих на гепатити В і С. Дослідження рівнів білків в сечі продиктовано тим, що одним з найчастіших і нерідко перших ознак порушення функціональної активності нирок є саме протеїнурія [14].

Вважається, що під впливом хронічної антигенної стимуляції вірусом гепатиту С (можливо, в комплексі з ліпопротеїдами низької та наднизької щільності) проходить незалежна від Т-клітин проліферація в печінці та кістковому мозку особливого самокерованого клону В-лімфоцитів – CD5⁺ або B1, котрі продукують IgMk з високою альтеративною тропністю до гломерулярного апарату нирок [13].

Особливою прикметою криоглобулінемічного гломерулонефриту є значна кількість моноцитів у капілярах клубочків (в 4 рази більше, ніж при вовчаковому ураженні нирок). Моноцити в даному випадку виконують функцію клітин-елімінаторів криопреципітатів, а також і медіаторів локального пошкодження і проліферації резидентних клітин [15, 16].

За даними цих же авторів, для таких хворих характерний васкуліт, переважно ниркових артерій дрібного та середнього калібру, з фібриноїдним некрозом і моноцитарною інфільтрацією, який виявляють і за відсутності явного ушкодження клубочків. У 50 % хворих цей нефрит проявляється помірною протеїнурією і еритроцитурією, а для його діагностики важливе значення мають визначення в сироватці крові маркерів HCV: анти-HCV та HCV РНК.

Можливий розвиток хвороби з гострого нефротичного синдрому та олігуричної гострої ниркової недостатності (у 20-30 % хворих). Характер-

ний також розвиток артеріальної гіпертензії, як правило, ранньої і нерідко тяжкої, у більшості хворих (у 88 %), що зумовлює виникнення загрозливих для їхнього життя ускладнень: церебральний інсульт, інфаркт міокарда, гемофтальм, хронічна ниркова недостатність і т.п. [17, 18].

Мета дослідження – вивчити частоту уражень органів сечовидільної системи при різних хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи (ХЗЗ ГБС) в контексті HBV- і HCV-інфекцій у процесі їх противірусної терапії.

Іаціїòè è ìäòîðè

Наводимо результати тривалих (10-15 років) спостережень за 511 пацієнтами (225 чоловіків і 286 жінок) з ХЗЗ ГБС. Середній вік їх склав (39,6±2,7) року. Діагноз верифікували на основі широкого спектру клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень, серед яких провідними були полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та імуноферментний аналіз (ІФА), а також біохімічні (білірубін, амінотрансферази, α-амілаза, осадові проби, білок, білкові фракції, залишковий азот, сечовина, креатинін) та імунологічні аналізи крові. З допомогою останніх визначали показники клітинної та гуморальної ланок імунітету. Стан неспецифічної реактивності досліджували за комплексом методів вивчення показників комплементу і лізоциму в сироватці крові [6]. Традиційно послуговувались також загальним аналізом сечі та ультразвуковим дослідженням (УЗД) органів черевної порожнини, в тому числі й нирок та органів малого тазу.

Ðàçðåâðàðè ðîñîððåâîòà ðà ðò ìàçîâîðåîòà

Оскільки результати спостережень поставили в залежність від етіологічних чинників розвитку кожної нозологічної форми ХЗЗ ГБС, розподіл хворих був здійснений за цим принципом. Зокрема, в 1-у групу увійшли пацієнти (178) з хронічними вірусними гепатитами (ХВГ) В і С чи їх поєднаннями. Другу групу хворих склали 29 осіб, в яких при початкових обстеженнях була встановлена жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), а потім діагностовано ХВГ. Пацієнти з ЖКХ (54), в яких маркери вірусних гепатитів (МВГ) були негативні або не визначались, склали 3-ю групу. За умови негативних МВГ чи неможливості їх визначення, хворі (88) на хронічний гепатит (ХГ) склали 4-у групу. Нарешті, 162 особи, що страждали на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) (з негативними МВГ або без них), утворили 5-у групу. Кожна з них, у свою чергу, складалася з 2 чи 3 підгруп (табл. 1), що визначалося окремими нюансами діагнозу, зокрема результатами дослідження МВГ.

Таблиця 1

Патологічні зміни сечі при хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи на початковому етапі та після двох років спостережень і противірусної терапії

Група хворих	СІХ						Еритроцити						Лейкоцити						Циліндри					
	а			б			а			б			а			б			а			б		
	п	%	п	п	%	п	п	%	п	%	п	%	п	%	п	п	%	п	п	%	п	п	%	п
1	ХГВ (n=61)																							
	1	1,6	1	1,6	5	8,2	2	3,3	6	9,8	2	3,3	8	13,1	1	1,6	-	-	1	1,6	-	-	1	1,6
	1	1,5	1	1,5	6	8,9	3	4,8	4	5,9	2	2,9	7	10,4	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1,5
2	ХГС (n=67)																							
	2	4,0	2	4,0	7	14,0	4	8,0	6	12,0	2	4,0	5	10,0	1	2,0	3	6,0	2	4,0	3	6,0	2	4,0
	ХГБС (n=50)																							
3	Всі ХВГ (n=178)																							
	4	2,2	4	2,2	16	8,9	9	5,1	16	8,9	6	3,4	20	11,2	3	1,7	4	2,2	4	2,2	4	2,2	4	2,2
	3	27,3	3	27,3	2	18,2	1	9,1	2	18,2	1	9,1	2	18,2	1	9,1	1	9,1	1	9,1	1	9,1	1	9,1
4	ЖІХ+ХГВ (n=11)																							
	3	33,3	3	33,3	2	22,2	1	11,1	2	22,2	1	11,1	2	22,2	1	11,1	1	11,1	1	11,1	1	11,1	1	11,1
	5	55,5	5	55,5	5	55,5	3	33,3	4	44,4	2	22,2	5	55,5	1	11,1	4	44,4	1	11,1	4	44,4	1	11,1
5	Всі ЖІХ+ХВГ (n=29)																							
	11	37,9	11	37,9	9	31,0	3	10,3	8	27,6	4	13,8	9	31,0	3	10,3	6	20,7	3	10,3	6	20,7	3	10,3
	2	11,1	2	11,1	1	5,6	-	-	1	5,6	-	-	2	11,1	-	-	1	5,6	-	-	1	5,6	-	-
6	ЖІХ (МВГ не визначали), (n=18)																							
	7	19,4	7	19,4	5	13,9	1	2,8	5	13,9	2	5,6	5	13,9	2	5,6	3	8,3	1	2,8	3	8,3	1	2,8
	ЖІХ без МВГ (n=36)																							
7	Всі ЖІХ без МВГ (n=54)																							
	9	16,7	9	16,7	6	11,1	1	1,8	6	11,1	2	3,7	7	12,9	2	3,7	4	7,4	1	1,8	4	7,4	1	1,8
	1	2,3	1	2,3	1	2,3	-	-	2	4,6	-	-	1	2,3	-	-	1	2,3	-	-	1	2,3	-	-
8	ЖІХ (МВГ не визначали), (n=43)																							
	5	11,1	5	11,1	2	4,4	-	-	2	4,4	1	2,2	5	11,1	1	2,2	1	2,2	1	2,2	1	2,2	1	2,2
	ХГ без МВГ (45)																							
9	Всі ХГ (n=88)																							
	6	6,8	6	6,8	3	3,4	-	-	4	4,5	1	1,1	6	6,8	1	1,1	2	2,3	1	1,1	2	2,3	1	1,1
	ХНХ (n=65)																							
10	Всі ХНХ (n=97)																							
	1	1,5	1	1,5	2	3,1	-	-	2	3,1	-	-	2	3,1	-	-	1	1,5	-	-	1	1,5	-	-
	2	2,1	2	2,1	3	3,1	-	-	3	3,1	-	-	3	3,1	-	-	2	2,1	-	-	2	2,1	-	-
11	Всі ХНХ (n=162)																							
	3	1,8	3	1,8	5	3,1	-	-	5	3,1	-	-	5	3,1	-	-	3	1,8	-	-	3	1,8	-	-
	Всі ХЗЗ ГБС (n=511)																							
	33	6,5	33	6,5	39	7,6	13	2,5	39	7,6	13	2,5	47	9,2	9	1,8	17	3,3	9	1,8	17	3,3	9	1,8

Примітки: а – на початковому етапі; б – після двох років спостережень і противірусної терапії.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дебюті наших активних спостережень більшість пацієнтів з ХЗЗ ГБС вважали себе практично здоровими людьми, в тому числі й стосовно органів сечовиділення. Лише окремі з них, переважно ті, що страждали на ЖКХ, знали про існування у них сечокам'яної хвороби (СКХ). А загалом ця нозологічна форма була виявлена у 33 з 511 пацієнтів, що складало 6,46 %. Що ж стосується окремих нозологічних форм, то ця дисметаболічна патологія найрідше (3 випадки з 162, або 1,85 %) зустрічалася серед представників 5-ї групи хворих, які страждали на ХНХ. Друге місце за частотою СКХ в зростаючому порядку констатовано в 1-й групі (всього 4 випадки, або 2,25 % від 178 хворих на ХВГ). Більше ніж у два рази частіше проти попередньої групи (6 із 88 випадків, або 6,82 %), СКХ зустрічалася у пацієнтів з ХГ без чітких етіологічних критеріїв його виникнення (4-а група). Така ж градація наростання частоти цього захворювання сечовидільної системи констатована у хворих на ЖКХ (9 із 54 випадків, або 16,67 %). І, нарешті, найвищий рівень поєднання СКХ з патологією ГБС (11 з 29 пацієнтів, або 37,93 %) був у 2-й групі хворих, куди ввійшли пацієнти, в яких, крім ЖКХ, було діагностовано ХВГ. Варто зазначити, що частота СКХ у хворих на ХВГ, в тому числі і в поєднанні з ЖКХ, була вища за наявності двох вірусів: В і С. Збереження певної різниці між групами хворих, у яких МВГ були негативні, і тими, у яких їх не визначали, дає підстави припускати, що серед останніх могли бути особи, інфіковані гепатотропними вірусами, що, до речі, в процесі наших досліджень постійно підтверджувалося.

Зміни з боку сечі загалом виражалися у помірній протеїнурії (здебільшого в межах до 1 г/л) у 39 (7,63 %) хворих. У такої ж кількості хворих зустрічалася і еритроцитурія. В 47 (9,19 %) випадках виявлялася лейкоцитурія. Гіалінові та еритроцитарні циліндри знайдено в сечі 17 (3,33 %) пацієнтів. В цьому контексті такі зміни сечі за числом пацієнтів були близькі до загальної кількості хворих на СКХ.

Але аналіз співвідношення кількості пацієнтів на СКХ до тих, що мали зміни в сечі, які трактувалися як сечовий синдром, в кожній групі хворих давав підстави для певних аналітичних сентенцій. Зокрема, в 1-й групі хворих (178), у котрих був діагностований ХВГ (В, С і В+С), білок та еритроцити в сечі виявлені в 4 рази частіше, ніж було хворих на СКХ. Циліндри (гіалінові та еритроцитарні) виявлялися в хворих поза межами СКХ,

тобто це свідчило про ураження паренхіми нирок запального характеру. Спостерігалася певна тенденція до подвоєння відсотків хворих із зазначеними змінами в сечі за умови виявлення двох вірусів: HBV і HCV, окрім тих випадків, де констатовувалася лейкоцитурія, яка частіше була проявом нефролітазу.

У 2-й групі хворих, де були присутні дві нозологічні форми ураження ГБС (ЖКХ і ХВГ), частота СКХ була найвищою, зміни в сечі при двовірусному ураженні спостерігались у кожного другого пацієнта, значно рідше – при одновірусному.

В інших групах відмічався спад частоти змін з боку сечі. Найнижчими ці показники були в хворих 5-ї групи (ХНХ), особливо в тих, у яких була доведена відсутність інфікування вірусами гепатитів В і С: 3,09 % (білок, еритроцити, лейкоцити) і 1,54 % (циліндри).

УЗД органів черевної порожнини, в тому числі й сечовидільної системи, дало можливості виявити та верифікували всі випадки СКХ, а також з'ясувати співвідношення окремих морфологічних структур нирок та інших частин сечовидільної системи. Зокрема, за наявності СКХ виявляли тіні в ниркових мисках (конкременти, пісок, кристали солей), асиметрію нирок, розширення та деформацію чашково-мискової системи. В інших випадках спостерігались інші УЗД-симптоми ураження сечовидільної системи: збільшення нирок, акустична неоднорідність їх паренхіми, а при тривалому анамнезі – її стоншення, що супроводжувалося нерівністю контурів обох органів на тлі зменшення їх параметрів.

Загалом, за комплексом клінічних та лабораторно-інструментальних методів обстеження хворих, ознаки гепаторенального синдрому, виявлені у них, зумовлені сумациєю декількох чинників: порушеннями метаболізму з наступним розвитком СКХ, хронічним запальним процесом ниркової паренхіми, зумовленим як імунологічними порушеннями, так і, можливо, прямим цитопатичним ефектом вірусу С. У певній кількості випадків, особливо при СКХ, приєднувалася банальна інфекція, яка висхідним шляхом зумовлювала появу запального процесу сечовивідних шляхів аж до розвитку хронічного пієлонефриту.

Оскільки в даній ситуації основним завданням було визначення ролі HBV і HCV в розвитку хронічних проявів гепаторенального синдрому, вивчено його динаміку в процесі тривалої (до двох і більше років) комплексної противірусної (протейфлазид, інтерферон, ербісол, амізон) і патогене-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нетичної (тіотриазолін, дарсил, етамзилат натрію) терапії хронічних гепатитів В і С (перші дві групи спостереження). Критерієм оцінки ефективності лікування були не стільки зниклі чи нівельовані клінічні симптоми захворювань, скільки елімінація з крові ДНК вірусу В і/чи РНК вірусу С. Пацієнти інших трьох груп отримували, головним чином, патогенетичне (гепатопротектори, імуномодулятори, метаболічні холесептики) та симптоматичне (спазмолітики, анагетіки) лікування.

Аналіз результатів повторних обстежень показав, що динаміка зменшення числа хворих з маніфестними формами гепаторенального синдрому продовжувала залежати від характеру патологічного процесу ГБС та поєднаних уражень (ЖКХ, СКХ, хронічні нефрити та пієлонефрити). Серед іншого, у 1-й групі число хворих з протеїнурією зменшилось в 1,78 разу, еритроцитурією – 2,67, лейкоцитурією – 6,65 разу. Залишилися попередньою кількістю хворих з циліндрурією, але визначались тільки гіалінові циліндри. У 2-й групі хворих білок та лейкоцити в сечі визначались в 3 рази рідше, ніж до лікування. Вдвічі зменшилась кількість випадків реєстрації еритроцитурії та циліндрурії.

У 6 разів зменшилась кількість випадків виявлення білка в сечі, в 3 рази – еритроцитів, 3,5 – лейкоцитів і 4 – циліндрів у 3-й групі пацієнтів, які страждали на ЖКХ. При цьому слушно зауважити, що в жодного з 18 пацієнтів, у яких МВГ були негативні, не було виявлено змін у сечі. Кращими стали середньостатистичні результати обстежень серед представників цієї ж групи, яким не вдалося провести тестування на гепатотропні віруси.

Подібна ситуація повторилась і в 4-й групі хворих. Зокрема, повна нормалізація показників сечі настала за умови невірусного генезу хронічного гепатиту (43 випадки). В інших хворих на ХГ (45 осіб, у яких МВГ не визначалися) протеїнурії не спостерігали, а інші елементи сечового синдрому траплялися в меншій кількості випадків. А загалом по групі число випадків еритроцитурії зменшилось в 4 рази, лейкоцитурії – в 6 разів і циліндрурії – в 2 рази. І, нарешті, в жодного хворого на ХНХ після лікування не було виявлено патологічних змін в сечі.

Варто зазначити, що реальна ціна кратності змін кількості випадків сечового синдрому обумовлена істинною його частотою, яка була вищою при вірусному походженні ХЗЗ ГБС, особливо в поєднанні з дисметаболічними патологічними станами (ЖКХ та СКХ).

Абстракт

1. Хронічні запальні захворювання гепатобілярної системи супроводжуються розвитком сечового синдрому, частота і характер якого зумовлені комплексом причин, що визначений природою низки патологічних процесів в організмі кожної конкретної людини.

2. На підставі клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження можна стверджувати, що високі показники частоти сечового синдрому у хворих на ХВГ зумовлені хронічним запальним процесом паренхіми нирок.

3. Бівірусні (HVB+HCV) ураження є обтяжливим фактором для частоти і ступеня маніфестації гепаторенального синдрому.

4. У хворих на жовчнокам'яну хворобу, особливо при інфікуванні їх вірусами гепатитів В і С, з високою частотою (понад 55 %) розвивається сечокам'яна хвороба.

5. Поєднання трьох зазначених вище нозологічних форм (ХВГ, ЖКХ та СКХ) сприяє зростанню частоти і тяжкості гепаторенального синдрому, в тому числі й за рахунок дисметаболічних механізмів та висхідної інфекції сечовивідних шляхів та ниркових мисок.

6. Зменшення частоти сечового синдрому у хворих на хронічні гепатити В і С під впливом противірусної терапії не тільки підтверджує спільність провідних механізмів розвитку патологічних змін у печінці та нирках, але й необхідність її обґрунтованого проведення за інших клінічних ситуацій.

Висновки

1. Козловский И.В. Болезни органов пищеварения: Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. – Мн.: Беларусь, 1989. – 240 с.

2. Кокошук О.В., Калугін В.О. Стан гепатобілярної системи у хворих хронічним пієлонефритом // Нове в діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення: Перша Подільська наук.-практ. конф. гастроентерологів 22-24 вересня 1993 р.: Тези доповідей. – Вінниця, 1993. – С. 94.

3. Тубулоинтерстициальный нефрит при хронических вирусных заболеваниях печени / Н.В. Потапова, З.Г. Апросина, Е.Н. Косминкова, В.А. Варшавская // Терапевт. архив. – 1995. – № 5. – С. 31-33.

4. Long-term outcome of hepatitis B virus related glomerulonephritis. Alter therapy with interferon alfa / Conjec Varan H.S., Hoofnagle J.N., Austin H.A. et al. // Gastroenterology. – 1995. – V. 109, N 2. – P. 540-546.

5. Косминова Е.Н., Козловская Л.В. Особенности поражения почек при хронических диффузных заболеваниях печени, обусловленных вирусом гепатита В // Клин. медицина. – 1992. – № 6. – С. 43-46.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6. Шевченко Л.Ю. Патогенетичні основи позапечінокових проявів НВ-вірусної інфекції // Лікарська справа. Врачебное дело. – 1993. – № 8. – С. 35-38.

7. Шевченко Л.Ю. НВ-вірусна інфекція та її позапечінокові форми (патогенез, клініка, діагностика): Автореф. дис... д-ра мед. наук. К., 1994. – 41 с.

8. Власенко М.А., Чучелина О.А., Ихненко Н.И. Протеинурия как проявление поражения почек у больных с острыми формами вирусных гепатитов // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5. – С. 32-34.

9. Внечеченочные проявления хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов и др. // Терапевт. архив. – 1998, – Т. 70, № 11. – С. 9-14.

10. Мухин Н.А. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С // Укр. терапевт. журн. – 2002. – № 2. – С. 5-8.

11. Ramos-Casalas M., Font J. Cryoglobulinemia mixta. Essential? // Med. Clin. (Barc.) – 1999. – V. 113, N 15. – P. 577-578.

12. Angello V., Romain P.L. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection // Reum. Dis. Clin. North Am. – 1996. – V. 22, N 1. – P. 1-21.

13. D'Amico G., Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus // Amer. J. Kidney Dis. – 1995. – V. 25, N 3. – P. 361-369.

14. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection cryoglobulinemic glomerulonephritis // Kidney Int. – 1998. – V. 54, N 6. – P. 650-671.

15. Мухин Н.А., Козловская Л.В. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С // Укр. терапевт. журн. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 5-8.

16. Харченко Н.В. Гепатология: проблемы и поиски // Доктор. – 2001. – № 2. – С. 6-7.

17. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 34-38.

18. Гепатити В та С у хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності / О.Б. Герасун, О.Б. Ворожбит, Т.Г. Річняк та ін. // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 року, Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 39-40.

CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM AND KIDNEY AFFECTION. HEPATORENAL SYNDROME: NEW CONCEPTIONS AND PERSPECTIVES OF MINIMIZATION

B.H. Buhay, O.O. Tsybik

SUMMARY. Against the background of long-term observation (10-15 years) of 115 patients with chronic inflammatory affections of hepatobiliary system it was established that the frequency and character of nephrotic syndrome is determined by the complex of causes and the set of pathological processes. Among them the combination of chronic viral hepatitis, cholelithiasis and urolithiasis are the most important risk factor.

Key words: chronic hepatitis B and C, hepatorenal syndrome.

© Усачова О.В., 2009

УДК 616.98:578.825.11/12]-06:618.3

О.В. Усачова

АОАЕОЕА Í ²ÑÒÜ Ñİ ÄÖÈÔ²× Í Î² ì Ó Í ÎÒÀÐÀİ ²⁻ ÄÎÑÒÐÈÕ
ÔÎÐÌ ÒÈÒÎÌÄÄÈÎÄ²ÐÓÑÍÍ ÎÀ²Í ØÈÕ
ÄÄÐİÄÑÄ²ÐÓÑÍÈÕ²ÍÔÄÈÖ²É ÓÄÄÄ²ÒÍÈÕ

Запорізький державний медичний університет

Наведені дані про серологічні та ультрасонографічні показники ефективності специфічної імунотерапії, що були отримані на підставі динамічного обстеження 46 вагітних з клініко-лабораторними ознаками гострої форми цитомегаловірусної інфекції

чи захворювання, спричиненого вірусами простого герпесу 1-го, 2-го типів.

Ключові слова: вагітні, цитомегаловіруси, віруси герпесу 1-го, 2-го типів, специфічні імунoglobulini.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перинатальна захворюваність і смертність є одними з основних якісних показників стану охорони здоров'я у державі. Якщо в розвинутих країнах перинатальна смертність складає 6-9 %, то в Росії й Україні вона коливається від 16 до 18 % [1]. В останні роки в Україні серед причин дитячої смертності в перинатальному періоді внутрішньо-утробні інфекції займають 3-є місце. Найбільш розповсюдженими вірусами, які здатні до персистенції та реактивації в умовах імунодефіцитного стану (зокрема при вагітності), є герпесвіруси, насамперед – цитомегаловіруси (ЦМВ) та герпесвіруси 1-го, 2-го типів (ВПГ -1, -2) [2, 3].

Як правило, в основі патологічних станів плоду і новонародженого лежать зміни у функціонуванні плаценти з формуванням гострої та хронічної фетоплацентарної дисфункції. В умовах значної тканинної гіпоксії, яка виникає на фоні такої дисфункції, підвищується активність реплікації вірусів і накопичення їх у тканинах посліду і плоду. Поряд з цим, віруси можуть самі індукувати гіпоксію, тим самим запускаючи порочне коло [4, 5]. Так, при ЦМВ- та інших герпетичних інфекціях в період вагітності частіше реєструються сонографічні ознаки фетоплацентарної дисфункції (багатоводдя, патологія плаценти, загроза викидня) та прояви внутрішньоутробного ураження плоду (затримка розвитку, пієлоектазія, гідроцефалія) [5, 6].

Таким чином, високі рівні інфікування герпесвірусами жінок фертильного віку та вірогідність ураження структурних компонентів фетоплацентарного комплексу і плоду з розвитком тяжких вроджених форм інфекції свідчать про актуальність розробки і вивчення нових методів специфічної терапії ЦМВ-інфекції та захворювання, спричиненого ВПГ -1, -2, у вагітних.

В останні роки розробляється і проводиться оцінка ефективності різних методів терапії герпесвірусних інфекцій у вагітних з використанням як препаратів із прямою противірусною дією, так і імунозамісних [7-9]. Одним з таких методів лікування гострих форм герпетичних інфекцій є замісна імунотерапія специфічними імуноглобулінами, яка може бути використана і у вагітних [10].

Метою роботи було проведення порівняльного аналізу деяких клініко-імунологічних показників ефективності специфічної імунотерапії у вагітних при гострих формах цитомегаловірусної інфекції та захворювання, спричиненого герпесвірусами 1-го, 2-го типів.

Іаціїòè ì ìàòîðè

Для реалізації наведеної мети провели динамічне клініко-імуно-сонографічне дослідження 46 вагітних із серологічними маркерами гострих форм герпесвірусних інфекцій (ЦМВ та ВПГ -1, -2). Серед них 11 було в I триместрі, 31 – у II і 4 – у III триместрі вагітності. У 39 пацієнтів цієї групи напередодні обстеження відмічався епізод гострого респіраторного захворювання різної тяжкості, у 5 мали місце прояви герпетичної інфекції (у 4 – з герпетичною висипкою на губах і у однієї – на статевих органах).

У крові всіх обстежених за допомогою імуноферментного аналізу визначали концентрацію специфічних (анти-ЦМВ і анти-ВПГ -1, -2) IgG та наявність специфічних до цих збудників IgM. Обстеження проводили в динаміці – двічі – до початку лікування і через 2 тижні після проведення специфічної імунотерапії. Крім того, всім вагітним двічі (до лікування та після нього) проводили ультразвукове дослідження плоду та компонентів плодового яйця.

Після верифікації діагнозу залежно від типу вірусної інфекції вагітним призначали специфічну імунотерапію у вигляді внутрішньом'язового введення анти-ЦМВ- чи анти-ВПГ -1, -2-імуноглобуліну у дозі 1,5 мл 5 ін'єкцій один раз на 3 доби. Обов'язково у кожному клінічному випадку оцінювали безпечність і переносність препарату.

Ðàñòëóðàðè ðîñòåðæåííü ðà ðð ìàãîâîðåííü

Діагностику клінічних форм герпесвірусних інфекцій, що вивчалися, здійснювали за результатами динамічного специфічного серологічного дослідження крові вагітних.

Виявили, що неімуними до ЦМВ (специфічні IgG«-») на час первинного обстеження залишалися 5 жінок, у крові яких проте зареєстровані позитивні специфічні IgM. У результаті подальшого контрольного обстеження через 2-3 тижні у цієї групи пацієнток у крові з'явилися анти-ЦМВ IgG, що вказувало на сероконверсію, тобто на первинне інфікування цитомегаловірусом. Ще у 3 вагітних у динаміці спостереження було відмічено суттєве зростання титру специфічних IgG на тлі позитивних IgM, що також свідчило про гостру форму цитомегалії. У 13 жінок зареєстрували суттєве зростання концентрації анти-цитомегаловірусних IgG крові (в 2 рази та більше) при негативних IgM і ще у 13 – позитивні IgM на тлі помірного зростання рівня специфічних IgG, що було розцінено як серологічні маркери реактивації хронічної цитомегаловірусної інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вагітні з цих груп спостереження були серопозитивними до ВПГ -1, -2. При цьому у двох пацієнток титр анти-ВПГ -1, -2 IgG крові був низьким під час першого дослідження та в подальшому динамічно зростав на тлі позитивних специфічних IgM. Ще у 10 вагітних було відмічено помірне зростання титру антигерпетичних IgG при позитивних IgM.

Таким чином, за результатами специфічного серологічного обстеження крові вагітних у динаміці було діагностовано: гостру цитомегалові-

русну інфекцію – у 8; реактивацію хронічної ЦМВ-інфекції – у 26; гостру первинну герпетичну інфекцію – у 2; реактивацію хронічної герпетичної інфекції – у 10.

Аналіз результатів ультрасонографічного обстеження (табл. 1) показав, що непрямі ознаки інфекційного ураження плоду та (чи) плацентарного комплексу мали місце у кожній другій вагітній з гострою формою герпесвірусної інфекції та майже 2/3 пацієнток (22 жінки) із цитомегалією.

Таблиця 1

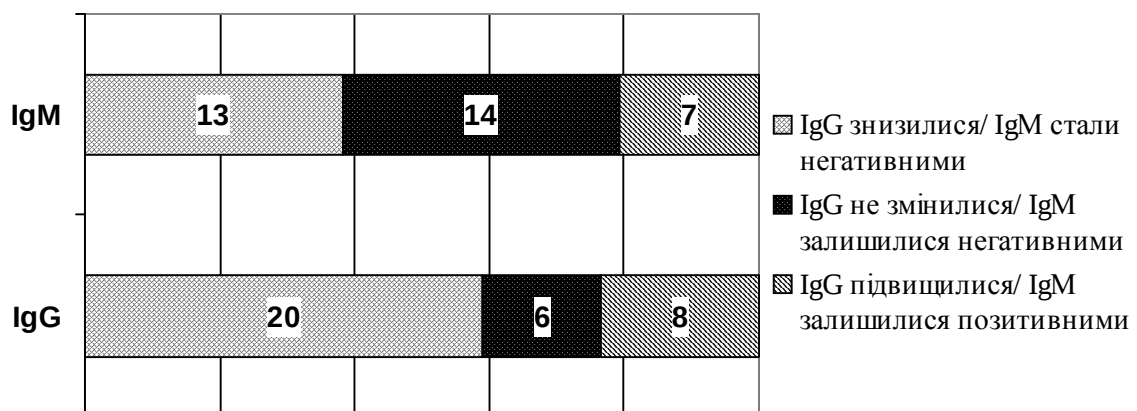
Характеристика ультразвукових ознак ураження плацентарного комплексу та плоду у вагітних із гострими формами герпесвірусних інфекцій (ЦМВ та ВПГ -1, -2)

Ознака	ЦМВ-інфекція (n=34)	ВПГ -1, -2 інфекція (n=12)	Разом (n=46)
Кісти судинних сплеть	3	1	4
Вентрикуломегалія	3	1	4
Пілоектазія	0	2	2
Пілоектазія + вентрикуломегалія	3	0	3
Гіпо- чи гіпертрофія плаценти	3	1	4
Розширення міжворсинчастих просторів + осад у навколоплідних водах	10	1	11
Разом	22	6	28

У групі жінок, які мали клініко-серологічні ознаки гострої форми ЦМВ-інфекції, переважали сонографічні прояви ураження плаценти, що реєструвалися у вигляді розширення міжворсинчастих просторів з наявністю осаду у навколоплідних водах у 10 та гіпертрофії плаценти у 3 вагітних. При цьому, подібні ознаки серед пацієнток з активною формою герпетичної інфекції виявлялися значно рідше (в 1 та 1 відповідно). Серед УЗ-показників ураження плоду в групі хворих із цитомегалією частіше діагностовано ураження ЦНС (вентрикуломегалія – у 6, кісти судинних

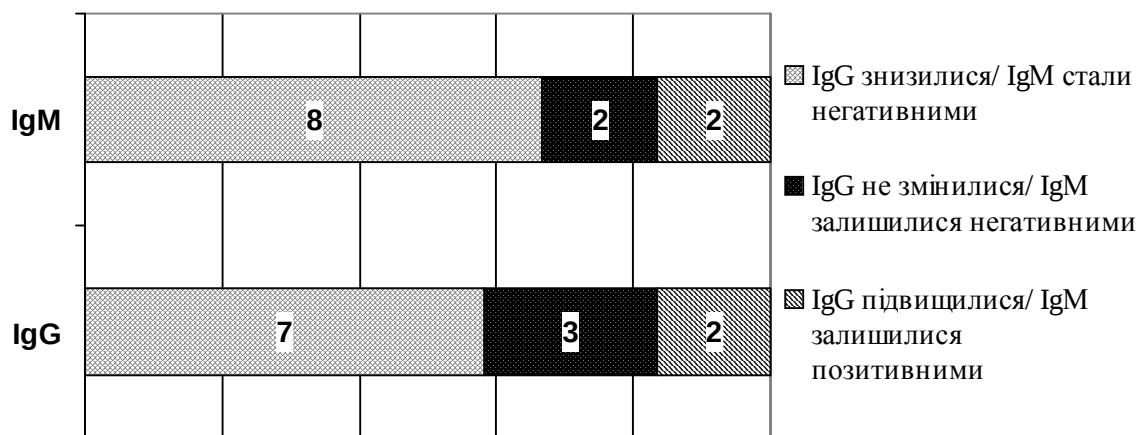
сплеть – у 3), тоді як у вагітних із герпесвірусною інфекцією ураження ЦНС і нирок плодів реєстрували з однаковою частотою (в 1 та 2 відповідно).

Через 2-3 тижні після курсу специфічного імуноглобуліну кров вагітних була досліджена імуноферментним методом на «маркери» відповідних вірусних інфекцій (ЦМВ і ВПГ -1, -2) і проведено контрольне ультразвукове обстеження плоду і плаценти. Рівні специфічних імуноглобулінів G і наявність антивірусних IgM аналізувалися в динаміці спостереження, що і відображено на мал. 1, 2.



Мал. 1. Динамічні зміни специфічних імунологічних показників крові вагітних, інфікованих ЦМВ, на фоні лікування антицитомегаловірусним імуноглобуліном.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

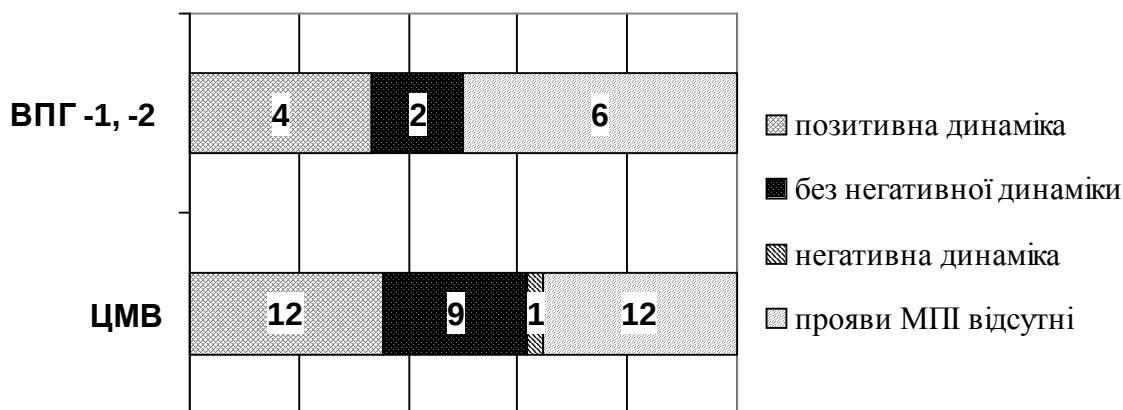


Мал. 2. Динамічні зміни специфічних імунологічних показників крові вагітних, інфікованих ВПГ -1, -2, на фоні лікування антигерпетичним імуноглобуліном.

За результатами динамічного специфічного імунологічного спостереження на фоні імунотерапії було з'ясовано, що позитивні зрушення мали місце у 26 вагітних з гострими формами ЦМВ-інфекції, що проявлялося зниженням чи стабілізацією титрів анти-ЦМВ IgG. При цьому у 13 жінок цієї групи також відмічено зміну IgM«+» на IgM«-», ще у 14 цей показник гострої форми хвороби залишався негативним. Тільки у 7 вагітних з гострою первинною ЦМВ-інфекцією відмічене подальше зростання вмісту анти-ЦМВ IgG на тлі позитивних IgM.

Схожі зміни специфічного щодо ВПГ -1, -2 імунологічного профілю відмічені і в групі вагітних з гострою формою герпетичної інфекції: зниження титру IgG у 7 жінок та його стабілізацію у 3 при негативних анти-ВПГ -1, -2 IgM на час контрольного дослідження. При первинній герпетичній інфекції вміст IgG крові двох вагітних продовжував зростати і після введення специфічного імуноглобуліну на тлі збереження позитивними IgM.

Повторне (після специфічної терапії) ультразвукове дослідження плоду та плаценти (мал. 3)



Мал. 3. Динаміка ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних з гострими формами цитомегаловірусної інфекції та захворювань, спричинених вірусом простого герпесу 1-го, 2-го типів, на тлі специфічної імунотерапії.

показало позитивні зсуви у 12 з 22 вагітних з гострою формою ЦМВ-інфекції, які мали УЗ-ознаки материнсько-плодової інфекції, та у 4 з 6 – із гер-

песвірусною. Поглиблення негативних змін не відмічено у 9 та 2 пацієнток відповідно. Такий вплив на стан фетоплацентарного комплексу спе-

цифічної імунотерапії розцінили як позитивний. Лише в однієї вагітної із клініко-серологічними ознаками гострої первинної ЦМВ-інфекції було констатовано подальше погіршення показників функціонування фетоплацентарного комплексу.

Âëñíîâèè

1. На фоні імуноглобулінотерапії відбувається припинення активності інфекційного процесу, обумовленого персистуючими вірусами, що, у свою чергу, поліпшує функціонування фетоплацентарного комплексу вагітної, а, значить, і стан плоду.

2. Унаслідок специфічної терапії імуноглобулінами у вагітних із гострими формами інфекцій, спричинених ЦМВ та герпесвірусами 1-го, 2-го типів, відбуваються позитивні зміни у специфічному імунологічному статусі (зміна антивірусних IgM«+» сироватки крові на IgM«-» та стабілізація рівня специфічних IgG), а також у стані фетоплацентарного комплексу.

Ëìðàððàððà

1. Марданлы С.Г. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций TORCH группы, их значение в возникновении внутриутробной патологии при иммуносупрессивных состояниях // Юбилейная науч. конф., посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина: Материалы. – СПб: Человек и здоровье, 2007. – С 265-266.

2. Al-Ali H.G., Gassen S.A. Follow-up of pregnant women with active cytomegalovirus infection // East Mediterr. Health. – 2000. – N. 5. – P. 5-15.

3. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. – 2002. – V. 15, N 4. – P. 680-715.

4. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature / Gaytant V.A., Rours G.I., Steegers E.A. et al. // Eur. J. Pediatr. – 2003. – V. 162, N 4. – P. 248-253.

5. Факторы риска развития патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте / Л.Л. Нисевич, А.Г. Галаев, Л.Н. Каск и др. // Актуальные проблемы педиатрии: XI Конгресс педиатров России: Материалы (5-8 февраля 2007 г.). – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 488-489.

6. Кныш Е.И., Бурмистрова Т.И., Пилясова А.А. Ультразвуковые и морфологические маркеры внутриутробного инфицирования // Там же. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 128-129.

7. Новикова Н.В. Прогнозування та профілактика внутрішньоутробного інфікування плода у жінок з невиношуванням вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2002. – 24 с.

8. Костарева Л.П. Профілактика перинатальної патології у вагітних з синдромом плацентарної недостатності інфекційного генезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: – Одеса, 2006. – 19 с.

9. Johnson K.E. Overview of TORCH infections // UpToDate, 2002. – P. 135-138.

10. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина. – 2005. – 215 с.

EFFICACY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY OF ACUTE FORMS OF CYTOMEGALOVIRUS-INFECTION AND OTHER HERPES-VIRUS INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN

O.V. Usachova

SUMMARY. The article presents data about serologic and ultrasonographic indexes of the efficacy of specific immunotherapy which were obtained during dynamic examination of 46 pregnant women with acute forms of the CMV or Herpesviridae 1, 2 infection.

Key words: pregnant women, cytomegalovirus, the 1st, 2nd types of herpesviridae, specific immunoglobulins.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Ржевська О.О., Ходак Л.А., 2009
УДК 616.831.9-002-022.6:578.825]-036.1-053.2

О.О. Ржевська, Л.А. Ходак

ІНІЦІАЛІЗАЦІЯ ІНФЕКЦІЙНОГО АГЕНТУ ОБ'ЄДНАНОГО АГЕНТУ

Харківська медична академія післядипломної освіти,
обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня м. Харкова

У клініці менінгоенцефаліту, спричиненого вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), виділені 2 форми захворювання – гостра та хронічна. Виявлені діагностичні особливості для кожної з форм захворювання, включаючи анамнестичні, клінічні та МРТ-дані.

Ключові слова: ВЕБ-інфекція, менінгоенцефаліт, МРТ.

Герпесвіруси відповідальні за значну частину інфекційної патології людини, характеризуються різноманітністю клінічних форм і шляхів передачі [1]. Серед них значне місце посідає ВЕБ – вірус герпесу людини 4 типу (ВГЛ-4). Протягом тривалого часу ВЕБ пов'язували тільки з інфекційним мононуклеозом (ІМ) [1, 2]. На сьогодні доведена роль ВЕБ у виникненні онкологічних захворювань, гарячки неясного генезу, лімфопроліферативних захворювань, розсіяного склерозу, патології печінки, нирок, серця, нервової системи тощо [3-5]. Найтяжчими проявами захворювань, зумовлених ВЕБ, після яких реєструється високий відсоток інвалідизації та летальності, є ураження центральної нервової системи.

ВЕБ-менінгоенцефаліти у дітей досі залишаються маловивченими, значна їх частина перебігає під іншими діагнозами. Багато хто з хворих на ВЕБ-інфекцію з ураженням нервової системи потребує медико-соціальної допомоги протягом усього свого життя. Встановлення ВЕБ-менінгоенцефаліту у перші дні після госпіталізації має важливе значення, адже за умов раннього призначення противірусної терапії дозволяє покращити вислід та можливі наслідки захворювання. Це спонукало нас до поглибленого вивчення ВЕБ-інфекції із залученням у патологічний процес нервової системи та встановлення критеріїв діагностики варіантів перебігу ВЕБ-менінгоенцефалітів.

ІНІЦІАЛІЗАЦІЯ ІНФЕКЦІЙНОГО АГЕНТУ

Під спостереженням перебувала 41 дитина, хвора на ВЕБ-менінгоенцефаліт, віком від 8 міс. до 17 років.

З них у 35 дітей було діагностовано енцефаліт, у 6 – менінгоенцефаліт. Зважаючи на невелику кількість пацієнтів з менінгоенцефалітами та враховуючи те, що у хворих обох груп відбувалося ураження речовини головного мозку, вони були об'єднані в одну групу.

Вивчення анамнестичних, клінічних і лабораторних даних дозволило виділити 2 форми ВЕБ-менінгоенцефаліту: гостру та хронічну. Гостра форма була діагностована у 26 дітей, хронічна – у 15 пацієнтів.

Серед хворих на гостру форму ВЕБ-менінгоенцефаліту первинна ВЕБ-інфекція була встановлена у 6 дітей, в інших 20 випадках ураження нервової системи виникло на тлі попереднього інфікування ВЕБ, про що свідчили виявлені пізні антитіла NA IgG. Гострий початок даного захворювання дозволив віднести зазначених хворих до першої групи. У всіх 15 випадках хронічної форми менінгоенцефаліту спостерігалися захворювання нервової системи в анамнезі, а лабораторно виявлені пізні антитіла NA IgG на початку даного захворювання свідчили про реактивацію хронічної ВЕБ-інфекції.

Діагноз ВЕБ-менінгоенцефаліту встановлювали на підставі клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних (ехоенцефалоскопія, магнітно-резонансна томографія головного мозку) даних. Провідною у встановці діагнозу була клінічна симптоматика, яка поєднувала загальноінфекційний, загальномоозковий синдроми та вогнищеву неврологічну симптоматику.

Участь вірусу Епштейна-Барр визначалася за результатами серологічних та вірусологічних досліджень. Виявлення ранніх імуноглобулінів IgM та EBV EA IgG свідчило про активність герпесвірусної інфекції. Наявність у крові хворого пізніх антитіл NA IgG підтверджувала факт давньої інфікованості пацієнта зазначеним вірусом. Виявлення ДНК збудника у крові, лікворі або слині хворого проводилося методом ПЛР і служило показником активної реплікації вірусу в організмі дитини. Діагноз ВЕБ-інфекції встановлювали на підставі не менше двох позитивних маркерів до ВЕБ. Вирішальне значення мало виявлення ДНК ВЕБ у лікворі, що підтверджувало етіологію менінгоенцефаліту.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Δάσφείδαδδ δίηείδαάίύ δα ιδ ίάγίβίδαίύ

При збиранні анамнестичних даних у хворих на ВЕБ-менінгоенцефаліт була виявлена різно-

манітна патологія, перенесена до моменту виникнення конкретного захворювання (табл. 1).

Таблиця 1

Анамнестичні відомості у хворих на ВЕБ-менінгоенцефаліт

Перенесена патологія	Гостра форма (n=26)		Хронічна форма (n=15)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Повторні ГРЗ	11	42,3	11	73,3	<0,05
Інфекційний моноклеоз	6	23,1	0	0	<0,05
Травма голови	5	19,2	0	0	<0,05
Ангіна	4	15,4	2	13,3	>0,05
Лімфаденопатія	4	15,4	1	6,7	>0,05
Хронічний тонзиліт, аденоїдит	1	3,8	0	0	>0,05
Судоми в анамнезі (епілепсія)	1	3,8	5	33,3	<0,01
Вегетосудинна дистонія, невроз нав'язливих станів	0	0	6	40,0	<0,001
Менінгоенцефаліт	0	0	4	26,7	<0,01

Проведений аналіз анамнестичних даних дозволив нам виділити деякі відмінності, характерні для гострої та хронічної форм менінгоенцефаліту. Так, у 6 (23,1 %) дітей з гострою формою ВЕБ-менінгоенцефаліту спостерігалася залежність між виникненням зазначеної патології та захворюваністю на ІМ: неврологічні прояви випереджали, були супутніми чи виникали після розвитку клініки ІМ. У 3 пацієнтів клініка інфекційного моноклеозу виникла на 3-6 днів раніше за менінгоенцефаліт, в 1 – відбувалася одночасна поява симптомів обох захворювань, в 1 дитини ознаки ВЕБ-патології ЦНС випереджали розвиток ІМ. 1 хворий мав ІМ в анамнезі. Цікавий факт наявності травм голови напередодні захворювання на гостру форму менінгоенцефаліту у 5 (19,2 %) хворих. Імовірно, недуга мала млявий перебіг, а травма голови спровокувала появу клінічної симптоматики.

На користь хронічної форми свідчили часті перенесені ГРЗ в 11 (73,3 %) хворих, судомний компонент виявлявся у 4 (26,7 %) випадках. Перебування 6 (40,0 %) пацієнтів на диспансерному обліку у невролога з приводу неврологічних захворювань невстановленої етіології (вегетосудинна дистонія, невроз нав'язливих станів), виявлення судом (епілепсії) в анамнезі у 5 (33,3 %) хворих та попереднє лікування 4 (26,7 %) дітей з приводу менінгоенцефаліту спонукало нас припустити у них хронічну форму захворювання.

Анамнестичні відомості про перенесені ангіни, лімфаденопатію, хронічний тонзиліт, аденоїдит

реєструвалися з однаковою частотою у хворих обох груп і вказували на можливість інфікування дитини вірусом Епштейна-Барр до моменту виникнення захворювання.

Були виявлені деякі клінічні особливості для кожної форми недуги. Загальноінфекційний синдром включав підвищення температури тіла, загальне нездужання. 29 (70,7 %) пацієнтів турбував субфебрилітет тривалістю від 3 до 14 днів, а при хронічній млявоперебігаючій формі менінгоенцефаліту – від 3 міс. до 5 років. У 10 (24,4 %) випадках гострої форми захворювання спостерігався підйом температури до фебрильних цифр, у 2 (13,3 %) хворих на хронічну форму ВЕБ-менінгоенцефаліту клінічна картина розвивалася на фоні нормальної температури тіла.

Порушення свідомості як прояв загальномоозкового синдрому спостерігалася у 26 (63,4 %) випадках захворювання на ВЕБ-менінгоенцефаліт. Найчастіше – у 15 (36,6 %) дітей – відмічався легший ступінь порушення свідомості – загальмованість, що траплялося майже з однаковою частотою як при гострій, так і при хронічній формі недуги. Кома та сопор спостерігалися в 11 (26,8 %) пацієнтів, вони були характерними для гострої форми менінгоенцефаліту. У 15 (36,6 %) випадках ВЕБ-менінгоенцефаліту свідомість була збережена.

Судоми були найхарактернішою ознакою клінічного перебігу ВЕБ-менінгоенцефалітів і мали велике розмаїття клінічних проявів. У хворих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

обох груп визначалися великі генералізовані судомні напади – у 15 (57,7 %) проти 6 (40,0 %) дітей, та фокальні (джексонівські, адверсивні тощо) судомні – 9 (34,6 %) і 4 (26,7 %) випадки. Для 8 (53,3 %) пацієнтів з хронічною формою ме-

нінгоенцефаліту були характерні малі генералізовані судомні (прості та атонічні напади, міо-клонії) ($p < 0,05$).

У період розпалу на перший план виступала вогнищева неврологічна симптоматика (табл. 2).

Таблиця 2

Вогнищеві неврологічні симптоми, характерні для менінгоенцефалітів

Симптом	Гостра форма (n=26)		Хронічна форма (n=15)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Пірамідна симптоматика:	26	100,0	13	86,7	>0,05
Геміпарези (плегія)	12	46,1	3	20,0	<0,05
Анізорефлексія, зміна тону м'язів, патологічні знаки	14	53,8	10	66,7	>0,05
Екстрапірамідні симптоми (тремор, психопатологічні розлади)	6	23,1	11	73,3	<0,001
Ураження окорухових нервів	19	73,1	6	40,0	<0,05
Ураження лицевого нерва	11	42,3	2	13,3	<0,05
Ураження бульбарних нервів	6	23,1	0	0	<0,05
Порушення вищих коркових функцій	7	26,9	6	40,0	>0,05
Атаксія	13	50,0	4	26,7	>0,05

Для гострої форми ВЕБ-менінгоенцефаліту було характерне ураження черепних нервів і виражена пірамідна симптоматика (геміпарези). Хронічна форма ВЕБ-менінгоенцефаліту характеризувалась наявністю екстрапірамідної симптоматики (тремор, хореоатетоз тощо), яка визначалась в 11 (73,3%) хворих. Емоційні порушення та психопатологічні розлади за типом галюцинацій, страхів як прояв екстрапірамідної симптоматики спостерігалися в 11 (73,3 %) хворих на хронічну форму ВЕБ-менінгоенцефаліту ($p < 0,001$).

Негруба пірамідна симптоматика (анізорефлексія, зміна тону м'язів, патологічні знаки), порушення вищих коркових функцій (афазія, апраксія) та атаксія визначалися у пацієнтів обох груп і не були характерними для тієї чи іншої форми захворювання.

Остаточний діагноз менінгоенцефаліту встановлювали на підставі змін у головному мозку, виявлених на МРТ (табл. 3). 1 хворому через тяжкість стану МРТ не проводилася.

Таблиця 3

Патологічні зміни структури головного мозку за даними МРТ

Ознака	Гостра форма (n=25)		Хронічна форма (n=15)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Гіпотрофія кори головного мозку	2	8,0	13	86,7	<0,001
Ознаки зовнішньої гідроцефалії	13	52,0	15	100	<0,001
Набряк слизових оболонок пазух носа	11	44,0	2	13,3	<0,05
Ураження підкоркових ядер та білої речовини головного мозку	18	72,0	1	6,7	<0,001
Запалення арахноїдальних оболонок	7	28,0	1	6,7	<0,05
Запалення стовбура мозку	6	24,0	0	0	<0,05
Розширення шлуночків	4	16,0	11	73,3	<0,001
Перивентрикулярний гліоз	1	4,0	5	33,3	<0,05
Дистрофія мозочка, білої речовини	0	0	5	33,3	<0,001

Для гострої форми ВЕБ-менінгоенцефаліту було характерне ураження підкоркових ділянок та білої речовини головного мозку – 18 (72 %) випадків, а також стовбура головного мозку –

6 (24 %) хворих. Залучення у запальний процес арахноїдальної оболонки свідчило про наявність арахнідиту у 7 (28,0 %) пацієнтів. Ознаки набряку слизових оболонок основних та придаткових

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пазух носа визначалися в 11 (44 %) хворих на гостру форму менінгоенцефаліту. Слід зазначити, що у деяких випадках гострого менінгоенцефаліту клінічна картина захворювання випереджала появу патологічних змін на МРТ головного мозку.

Для хронічної форми ВЕБ-менінгоенцефаліту були характерні ознаки гіпотрофії кори головного мозку – 13 (86,7 %) хворих, внутрішньої – 11 (73,3 %) та зовнішньої – 15 (100 %) гідроцефалії, формування перивентрикулярного гліозу – 5 (33,3 %) та дистрофії різних структур головного мозку – 5 (33,3 %) випадків ($p < 0,05$).

З метою ілюстрації гострої форми ВЕБ-енцефаліту наводимо клінічний приклад історії хвороби № 5274.

Хворий З.А., 5 років, поступив до відділення нейроінфекцій на 5-й день хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 38 °C, короточасну втрату свідомості.

Захворювання почалося з підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, яке трималося протягом 5 днів, незважаючи на проведенне лікування (нурофен). На 5-й день від початку хвороби на фоні гіпертермії вперше в житті спостерігався випадок втрати свідомості з судомами мимічних м'язів (перекошування обличчя вправо), виділенням піни з рота, розвитком після нападу лівобічного геміпарезу та парезу мимічних м'язів.

В анамнезі життя особливих відхилень не виявлено. Зрідка дитина хворіла на ГРЗ.

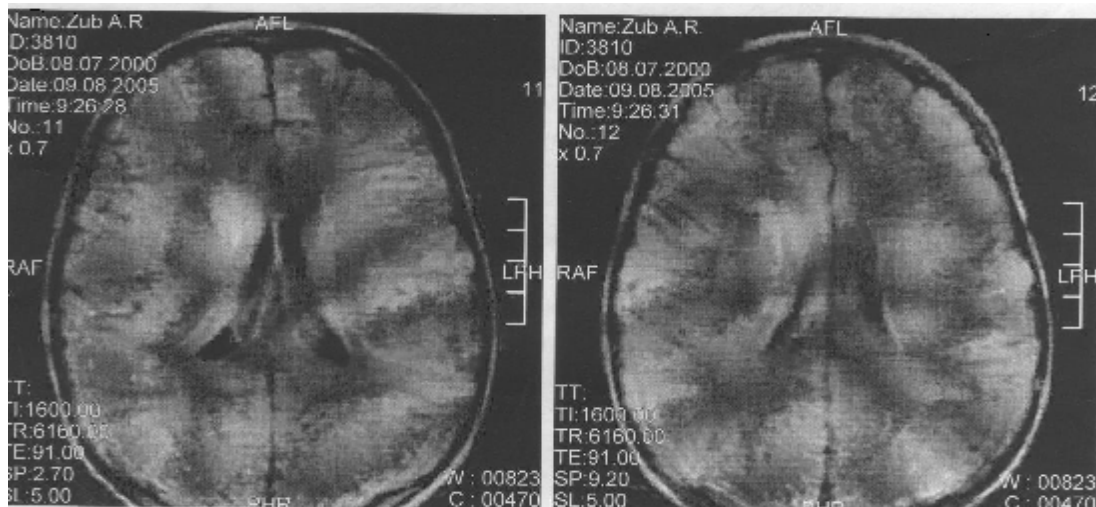
При госпіталізації загальний стан хворого тяжкий за рахунок вогнищевої симптоматики. Свідомість збережена, але дитина млява, сонлива. Визначаються ознаки вираженого лівобічного геміпарезу, моно-

плегії лівої руки та парезу мимічних м'язів зліва за центральним типом. Виявлялася чітка девіація язика вліво. Головний біль хворий заперечував. Менінгеальні знаки від'ємні, проведенне дослідження спинномозкової рідини показало, що ліквор інтактний.

Методом ІФА були виявлені маркери ранньої фази ВЕБ у крові (EBV VCA IgM). Методом ПЛР у спинномозковій рідині виявлена ДНК ВЕБ. Результати дослідження ліквору на наявність ДНК ВПГ, ЦМВ, VZV, ВГЛ-6, ВГЛ-8, хламідії, ентеровіруси – негативні. Проведення МРТ головного мозку виявило наступні зміни (мал. 1). На серії томограм у речовині головного мозку у правій гемисфері у підкорковій зоні, зоні головки капсули та підкоркових ядер визначається ділянка ураження без чітких контурів з високоінтенсивним МР-сигналом у T_2 і низьким у T_1 -зведених зображеннях. У білій речовині головного мозку справа перивентрикулярно визначаються вогнища ураження з перифокальним набряком розміром до 7-10 мм у діаметрі. Шлуночкова система незначно розширена, з непрямими ознаками підвищення тиску ліквору, правий боковий шлуночок злегка притиснутий, зрушення серединних структур не виявлено. Зовнішні субарахноїдальні простори правої гемисфери з підвищенням МР-сигналу. Помірно розширені базальні арахноїдальні простори. Висновок: вогнищеве ураження правої гемисфери мозку, що має характер запалення. Енцефаліт.

Клінічний діагноз: Енцефаліт, зумовлений ВЕБ (підтверджено ІФА, ПЛР), гостра форма.

Після проведеного комплексного лікування, включаючи курс противірусної терапії, пацієнт був виписаний з клініки з одужанням.



Мал. 1. Томограма головного мозку хворого З.А. від 09.08.2005 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аннотация

1. Одним з проявів ВЕБ-інфекції у дітей є ураження нервової системи у вигляді менінгоенцефаліту, який може мати гостру та хронічну форму.

2. Найчастіше ВЕБ-менінгоенцефаліт є проявом реактивації хронічної ВЕБ-інфекції, лише у 6 (14,6 %) випадках діагностовано первинну ВЕБ-інфекцію. Для первинної ВЕБ-інфекції характерне виявлення у сироватці крові маркерів ранньої фази (EBV VCA IgM, EBV EA IgG) за відсутності маркерів пізньої фази (EBV NA IgG). Для активної хронічної ВЕБ-інфекції обов'язковою умовою було виявлення поряд з маркерами ранньої фази маркерів пізньої фази (EBV NA IgG).

3. Діагноз ВЕБ-енцефаліту базується на комплексному обстеженні. Поєднання клінічних симптомів з виявленими маркерами до ВЕБ та змінами на МРТ підтверджують діагноз енцефаліту. Обов'язковим методом діагностики менінгоенцефаліту є МРТ головного мозку, яка дозволяє виявити патологічне вогнище і провести диференційний діагноз з іншими ураженнями центральної нервової системи.

Вступ

1. Возіанова Ж.І., Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37-41.

2. Ebell M.H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Am. Family Physician. – 2004. – V. 70, № 7. – P. 1279-1287.

3. Крамарев С.А., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 105-109.

4. Ходак Л.А., Стариков В.И. Герпесвирусы и ассоциированные с ними онкозаболевания // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 74-77.

5. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis / Haahr S., Plesner A.M., Vestergaard B.F. et al. // Acta Neurol. Scand. – 2004. – V. 109. – P. 270-275.

6. Кононенко В.В. Епштейна-Барр інфекція з ураженням нервової системи: клініка, діагностика, класифікація та лікування // Укр. нейрохірург. журн. – 2003. – № 1. – С. 105-110.

PECULIARITIES OF COURSE OF EBV-MENINGOENCEPHALITIS IN CHILDREN

O.A. Rzhavska, L.A. Khodak

SUMMARY. In the clinics of EBV-meningoencephalitis, 2 forms of disease are selected – acute and chronic. Diagnostic peculiarities for each of forms of disease are revealed, including anamnesis, clinical and MRI-information.

Key words: EBV-infection, meningoencephalitis, MRT.

© Колектив авторів, 2009
УДК 579.61:616.34-00-8.6-078

**С.А. Деркач, А.І. Носатенко, І.А. Воронкіна, С.С. Руденко, Ю.В. Шатіло,
О.В. Коцар, І.А. Крилова**

Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей може протікати в гострій та хронічній формі. Найчастіше ВЕБ-менінгоенцефаліт є проявом реактивації хронічної ВЕБ-інфекції, лише у 6 (14,6 %) випадках діагностовано первинну ВЕБ-інфекцію. Для первинної ВЕБ-інфекції характерне виявлення у сироватці крові маркерів ранньої фази (EBV VCA IgM, EBV EA IgG) за відсутності маркерів пізньої фази (EBV NA IgG). Для активної хронічної ВЕБ-інфекції обов'язковою умовою було виявлення поряд з маркерами ранньої фази маркерів пізньої фази (EBV NA IgG). Діагноз ВЕБ-енцефаліту базується на комплексному обстеженні. Поєднання клінічних симптомів з виявленими маркерами до ВЕБ та змінами на МРТ підтверджують діагноз енцефаліту. Обов'язковим методом діагностики менінгоенцефаліту є МРТ головного мозку, яка дозволяє виявити патологічне вогнище і провести диференційний діагноз з іншими ураженнями центральної нервової системи.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України» (м. Харків),
Харківський державний медичний університет

Досліджена ефективність запропонованої схеми корекції дисбіозу кишечника дітей після перенесення захворювань інфекційного та неінфекційного генезу. Встановлено, що комбінована корекція з поетап-

ним застосуванням специфічних бактеріофагів, двох видів фітосорбентів (екстралакт, мультисорб, еубікор) у поєднанні з пре- (одного з таких як хілак, нормазе, дуфалак) і пробіотиками (одного з таких як

біфідумбактерин плюс, лактобактерин плюс, колибakterон та ін.) сприяє швидкій регресії основних клінічних симптомів захворювання та забезпечує відновлення порушеного мікробіоценозу кишечника всіх обстежених незалежно від ґенезу захворювань. Доведена необхідність комплексної індивідуальної корекції дисбактеріозу з поетапним застосуванням специфічних бактеріофагів, фітосорбентів з пре- і пробіотиками.

Ключові слова: дисбактеріоз кишечника, бактеріофаги, фітосорбенти, пребіотики, пробіотики.

В останні роки спостерігається зростання рівня захворювань різного ґенезу, асоційованих з порушенням складу нормальної кишкової флори [1-4]. У сучасних умовах, незважаючи на суттєвий прорив у вивченні дисбактеріозу, проблема порушення мікробної рівноваги в кишечнику – одна із спірних й має багато невирішених питань і протиріч. Так, терміну «дисбактеріоз» (ДБ) немає у Міжнародній класифікації хвороб, а в країнах СНД він відомий як самостійне захворювання [2]. У більшості публікацій наведені суперечливі дані щодо діагностики та лікування дисбактеріозів, а практичні рекомендації найчастіше зводяться до перерахування окремих рекламованих груп препаратів [4-5]. У той же час збільшується кількість повідомлень про важливу роль зміни кишкової мікрофлори як наслідок гострих кишкових інфекцій (ГКІ), вірусних інфекцій, алергії та ін. у перебігу захворювань [3]. Зменшення кількості кишкової флори, передусім біфідо- та лактобактерій, відображається на формуванні імунобіологічних реакцій організму, зменшенні синтезу імуноглобулінів, інтерферону та кількості неспецифічних факторів імунітету – комплементу та лізоциму [3].

За сучасними даними, ДБ різного ступеня має близько 90 % населення, що пов'язують зі стресами, несприятливою екологією, часто необґрунтованим призначенням антибактерійних препаратів. Зазвичай компенсований ДБ кишечника спостерігається у здорових новонароджених (80-100 %), дітей першого року життя (70-80 %), віком 1 рік і старше (60-70 %) і у дітей старше 3 років (30-50 %) [1]. Клінічно розрізняють 4 ступені тяжкості порушень мікробного пейзажу кишечника і для кожного з них характерні певні мікробіологічні зміни [2]. Суттєвість змін нормобіоценозу кишечника значною мірою визначає клінічні прояви захворювання. Такий стан зумовлений зниженням основних функцій кишкової мікрофлори детокси-

каційної, ферментативної, синтезуючої. Порушення кальцієвого та фосфорного обміну з наступним розладом кісткоутворення і функції нервової системи у дітей раннього віку спричинює гіповітаміноз (рахіт), а внаслідок порушення міжмікробного антагонізму – заселення кишкового каналу патогенними і/або умовно-патогенними мікробами (УПМ) [1]. Головною ознакою глибоких порушень є значний дефіцит біфідумбактерій, дисбаланс кількісного та якісного складу кишкових паличок, а саме – збільшення частки лактозонегативних і/або цитратасимільюючих варіантів [2]. Незважаючи на різноманітність мікрофлори кишечника, найважливішими з них вважають біфідо-, лактобактерії та непатогенні кишкові палички. Найбільшу увагу привертають саме ці бактерії, тому що від них залежить функціональний стан організму в цілому [5].

Головними причинами розвитку дисбіозів є захворювання органів травлення, перенесення кишкових інфекцій, інвазій (амебіаз, лямбліоз, опісторхоз), тривале застосування антибактерійних препаратів та особливості імунної системи кишечника [6]. Клінічних проявів ДБ може не бути або вони проявляються від дисфункції кишечника до виразного запального процесу (ентерит, коліт). Вони завжди збігаються з глибиною змін кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори, контамінацією патогенними і/або умовно-патогенними бактеріями, грибами *Candida* [2]. Дисбактеріоз, незалежно від ступеня тяжкості, завжди ускладнює перебіг хронічних захворювань кишечника і, як наслідок, таке становище завжди потребує своєчасної діагностики та лікування [7]. Найбільш розповсюдженим методом діагностики є визначення складу фекальної мікрофлори [6].

Так як, на думку більшості дослідників, ДБ не є самостійною хворобою, то справедливо ставити акцент не на його лікуванні, а на корекції [6]. Відсутність конкретних етапних рекомендацій щодо корекції порушеного мікробного пейзажу – одна з причин застосування клініцистами методу «проб і помилок» [4]. Насиченість в останні роки фармацевтичного ринку значною кількістю препаратів з біологічно активними добавками різних компаній, тим більше в умовах жорсткої конкуренції, та наполегливість розповсюджувачів – одна з причин необґрунтованого використання багатьох із них.

Корекція кишкового дисбактеріозу є складною проблемою. Це пов'язано, по-перше, з різни-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ми варіантами перебігу захворювань, які сприяють розвитку порушень складу кишкової мікрофлори, і, по-друге, через існування великої кількості не завжди обґрунтованих рекомендацій – від монотерапії до застосування одночасно декількох препаратів. Складання узагальненої програми корекції порушеного мікробіоценозу кишечника неможливе і не може виглядати схематично. Конкретний випадок лікування дисбактеріозу індивідуальний з обов'язковим урахуванням клінічної картини та результатів мікробіологічних досліджень випорожнень [4]. Окремі клініцисти переконані, що лікування повинно бути комплексним і спрямованим на усунення надмірного бактерійного обсіменіння кишечника умовно-патогенною мікрофлорою, відновлення нормальної мікрофлори, покращення кишкового травлення. Цим пояснюється використання більшістю гастроентерологів у лікуванні ДБ антибіотиків, ферментів та регуляторів моторики кишечника [7]. Найбільшу перевагу надають антимікробним препаратам і лише на друге місце ставлять пробіотики.

З появою повідомлень про утримування дисбіотичних змін в кишечнику до 2-3 років, за умови «відсутності адекватної терапії», стає очевидною необхідність ранньої корекції нормофлори кишечника.

Основною метою дослідження було вивчення ефективності корекції дисбактеріозу після перенесення захворювань інфекційного та неінфекційного ґенезу на основі мікробіологічних показників, які характеризують стан кишкової мікрофлори.

Іацї іòè і іàòíðè

В дослідження були включені 172 дитини, в т.ч. 102 – після перенесених ГКІ (сальмонельоз) з бактеріологічно підтвердженим діагнозом і 70 таких дітей з неінфекційними кишковими розладами (хворі на алергію, із закрепами, синдромом « подразненої кишки », колітами). Вік хворих коливався від 1 до 3 років і у всіх, за результатами бактеріологічних досліджень, підтверджено інτερкурентний дисбактеріоз кишечника.

Усім хворим здійснювали бактеріологічне дослідження випорожнень на ДБ кишечника через 20 днів після закінчення базисної терапії або рекомендованої згідно з розробленою програмою корекції. Ефективність лікування ДБ оцінювали за результатами бактеріологічних показників і клінічного стану хворого.

Всі обстежені діти були розподілені на три групи з урахуванням використаної корекції дисбактеріозу. 1-у

групу склали діти, яким була проведена базисна (традиційна) терапія без застосування пробіотиків і пребіотиків. Діти 2-ї групи одержували антибіотики, сорбенти (ентеросгель), пробіотики (симбітер або біфіформ). У лікуванні дітей 3-ї групи застосовували специфічні бактеріофаги, фітосорбенти (еубікор, екстралакт, мультисорб), пребіотики (хілак-форте або нормазе), пробіотики (біфідумбактерин плюс, лактобактерин плюс, колібактерон, симбітер або апібакт). Контролем служили проби від 20 практично здорових осіб, результати дослідження випорожнень яких збігалися із загальноприйнятим нормальним вмістом мікрофлори кишок [7, 8].

Ðàçóëüðàðè ðíñèðäæáíü ðà ðð íáçíîðäáíü

При вивченні клінічної ефективності корекції дисбіозу кишечника було встановлено, що серед дітей, які перенесли ГКІ, швидшого регресу усіх клінічних симптомів досягали в 3-й групі обстежених при використанні специфічних бактеріофагів, фітосорбентів (не менше двох – еубікор, екстралакт або еубікор та мультисорб) у поєднанні з одним із пребіотиків (хілак-форте або нормазе, дуфалак) та пробіотиками.

Тривалість основних симптомів кишкових інфекцій у дітей 2-ї групи достовірно скорочувалася порівняно з дітьми 1-ї групи, які одержували тільки традиційну терапію. У них швидше зникали явища метеоризму – ($41,3 \pm 14,5$) проти ($32,2 \pm 15,0$) % і діарейний синдром – ($68,9 \pm 10,5$) проти ($51,6 \pm 12,7$) % (табл. 1).

Найкращі показники клінічної ефективності корекції дисбактеріозу відмічено у дітей 3-ї групи, які отримували лікування згідно із запропонованою програмою корекції – специфічний бактеріофаг (виробництва «Микроген», Москва), не менше 2 фітосорбентів (екстралакт, мультисорб, еубікор) у поєднанні з одним із пребіотиків (хілак, нормазе, дуфалак) та два і більше пробіотики. Обов'язково всім пацієнтам цієї групи було призначено біфідумбактерин плюс (НВП «Аріадна», Одеса) і/або лактобактерин плюс (НВП «Аріадна», Одеса), колібактерон (ООО «Біотек», Севастополь). Практично у всіх обстежених 3-ї групи випорожнення були сформовані ($88,0 \pm 5,4$) %, зникали явища метеоризму у ($95,2 \pm 3,4$) %, больовий синдром у ($80,0 \pm 6,9$) % обстежених ($p < 0,05$). Найменшою була кількість пацієнтів з діареєю, метеоризмом у 3-й групі пацієнтів, у яких корекція дисбіотичних змін проводилася за рекомендованою схемою.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Відсутність основних клінічних симптомів ДБ у реконвалесцентів ГКІ після застосування різних способів корекції (M±m), %

Симптом	Група обстежених		
	1-а	2-а	3-я
	Традиційна терапія ГКІ без пре- і пробіотиків (n=31)	Традиційна терапія антибіотиками+ ентерол, ентеросгель, один із пробіотиків (біфіформ або симбітер) (n=29)	Специфічні бактеріофаги, два види фітосорбентів з пре- і пробіотиками (n=42)
Біль у животі	38,7±14,3	51,7±12,9	80,0±6,9*
Метеоризм	32,2±15,0	41,3±14,5	95,2±3,4*
Відсутність апетиту	35,5±14,7	44,8±14,0	90,4±4,8*
Діарея	51,6±12,7	68,9±10,5	88,0±5,4*

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з показниками осіб першої групи (p<0,05-0,01).

Запропоновані препарати бактеріофаги, фітосорбенти та пробіотики не викликали побічних змін, не порушували нормальну мікрофлору дітей, не мали протипоказань і сприяли усуненню клінічних симптомів у перші 24-72 години.

При вивченні кількісного вмісту індигенної мікрофлори (біфідо-, лактобактерій, кишкової не-патогенної палички) після перенесення ГКІ у всіх дітей порушувався кількісний і якісний склад нормофлори кишечника (табл. 2).

Таблиця 2

Середні значення Ig (КУО/г) основних представників кишкової мікрофлори у дітей після застосування різних способів корекції ДБ (M±m)

Мікроорганізм	Здорові діти (контрольна група) (n=20)	Група обстежених		
		1-а	2-а	3-я
		Традиційна терапія ГКІ без пре- і пробіотиків (n=31)	Традиційна терапія антибіотиками+ентерол, ентеросгель, один із пробіотиків (біфіформ або симбітер) (n=29)	Специфічні бактеріофаги, два види фітосорбентів з пре- і пробіотиками (n=42)
<i>Bifidumbacterium spp.</i>	8,12±0,36	5,70±0,30*	6,50±0,30*	7,42±0,24**
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,00±0,22	5,00±0,60*	5,80±0,40*	6,42±0,55**
<i>E. coli</i> з нормальною ферментативною активністю	8,64±0,38	6,42±0,56*	6,70±0,29*	7,90±0,18**
<i>E. coli</i> лактозонегативні	6,18±0,29	8,10±0,32*	7,62±0,18	6,40±0,30**
<i>Enterococcus spp.</i> негемолітичний	6,92±0,28	7,40±0,10	6,92±0,30	6,00±0,18**

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05); ** – порівняно з дітьми першої групи (p<0,01).

Дефіцит біфідобактерій спостерігали одночасно зі зменшенням вмісту кишкової палички та наявністю ешерихій зі слабкою ферментативною активністю та гемолітичними властивостями, що збігається з даними літератури [3].

У дітей, які отримували загальноприйняте лікування (1-а група), відмічено подальше зниження Ig КУО/г біфідо-, лакто- та колибактерій з нормаль-

ною ферментативною активністю (p<0,05). Мало місце подальше збільшення вмісту лактозонегативних колибактерій та негемолітичних ентерококів при середньому значенні Ig КУО/г (8,10±0,32) та (7,40±0,10) відповідно. Тобто показники основних нормобактерій не тільки не досягли значень показників здорових дітей, а й значно зменшились (p<0,05).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

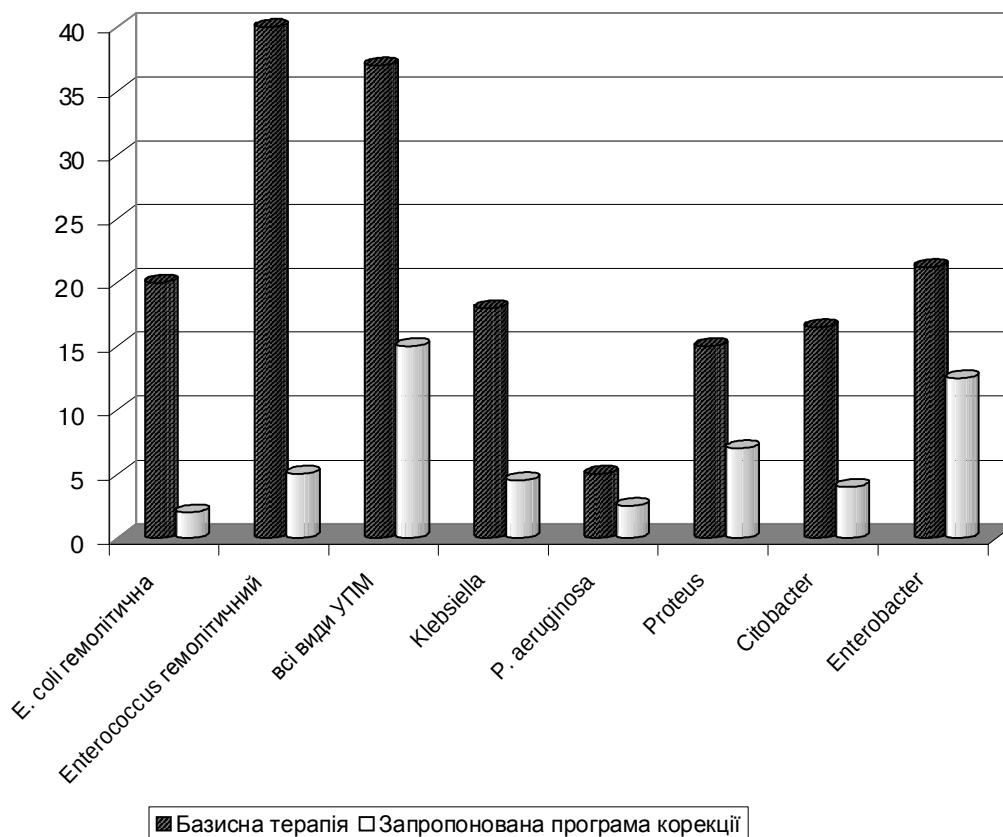
При лікуванні антибактерійними препаратами (2-а група) у поєднанні з ентеросгелем і одним із пробіотиків (лінекс, біфіформ, ентерол) з'явилась тенденція до нормалізації показників біфідо- та лактобактерій, які становили відповідно $(6,5 \pm 0,3)$ та $(5,8 \pm 0,4)$ Іг КУО/г. Отримані результати підтверджують необхідність подальшої корекції в лікуванні дисбактеріозів практично у всіх обстежених.

У 3-й групі дітей, які лікувались згідно із запропонованою програмою з поетапним застосуванням специфічного бактеріофага, двох видів фітосорбентів (еубікор та екстралакт або біфілакт екстра), пребіотики (хілак або нормазе, дуфалак) та двох і більше пробіотиків, мало місце достовірне збільшення кількості кишкової палички, в тому числі і з нормальною ферментативною активністю, біфідобактерій, ентерококів ($p < 0,01$). Простежувалась чітка тенденція до нормалізації показників біфідобактерій, кишкової палички та негемолітичних ентерококів ($p < 0,05$) і меншою мірою змінювались показники відносно лактобактерій.

Очевидно, що при традиційній терапії кишкових розладів дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника залишаються, а подекуди навіть посилюються. Так, кількість біфідо-, лактобактерій, кишкової палички значно знизилась (у 80,0, 75,0, 45,6 % відповідно). Гемолітичні кишкові палички виявлено у 20,0 % обстежених, гемолітичні ентерококи у 40,0 %, а УПМ у високих концентраціях виявляли у 37 % дітей (мал. 1).

При застосуванні бактеріофагів, фітосорбентів у поєднанні з пребіотиками та пробіотиками значення основних представників кишкової флори майже наблизились до нормальних значень. Гемолітична кишкова паличка, гемолітичні ентерококи та УПМ виявлені відповідно у 2,0-15,0 % дітей (мал. 1).

Значення основних представників кишкової флори після перенесення захворювань неінфекційного ґенезу (закреп, коліти, синдром « подразненої кишки », алергічні прояви) залежно від підходу до корекції кишкових розладів наведені в таблиці 3.



Мал. 1. Кількість дітей з наявністю у випорожненнях гемолітичних бактерій та інших УПМ залежно від способу корекції ДБ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Середнє значення Ig КУО/г основних кишкових бактерій після застосування різних способів лікування неінфекційних кишкових розладів

Мікроорганізм	Група обстежених	
	1-а	2-а
	Традиційна терапія: антибактерійні препарати, поліфепан, ферменти (n=33)	Корекція ДБ за програмою: специфічні бактеріофаги, фітосорбенти, пребіотик, пробіотики (n=37)
<i>Bifidumbacterium spp.</i>	6,50±0,36	7,80±0,16*
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,60±0,40	6,30±0,28
<i>E. coli</i> з нормальною ферментативною активністю	5,42±0,38	6,80±0,26*
<i>E. coli</i> лактозонегативні	7,90±0,17	6,20±0,30*
<i>Enterococcus spp.</i> не гемолітичний	7,00±0,22	6,60±0,27
<i>C. albicans</i>	4,00±0,15	2,50±0,10*

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з першою групою (p<0,05-0,01).

У дітей 1-ї групи з традиційним симптоматичним лікуванням виявлено достовірне зниження біфідо- і лактобактерій. Вміст ферментативно активної кишкової палички не досяг значень нормопоказників (p<0,05).

При корекції ДБ у дітей 2-ї групи із застосуванням специфічних бактеріофагів, фітосорбентів у поєднанні з пребіотиками та пробіотиками мала місце тенденція до нормалізації всіх показників нормофлори: біфідо-, лактобактерій, кишкової палички (p<0,01).

Отримані результати збігаються з даними провідних фахівців. Очевидно, що традиційна етіотропна терапія (антибактерійна чи протівірусна) дійсно посилює дисбіотичні прояви в кишечнику та має імунодепресивну дію [8]. У свою чергу, зміна імунних механізмів захисту слизової оболонки кишечника – одна з головних причин тривалого носійства патогенних та умовно-патогенних бактерій та формування хронічного дисбіозу [9-11]. Тобто, проведення корекції класичними методами потребує додаткових втручань з метою збільшення вмісту основних представників нормофлори.

Для нормалізації складу мікрофлори та пригнічення росту патогенних та УПМ клініцисти, найчастіше обґрунтовано, використовують пробіотики. Бактерії, які включені до складу пробіотиків, продукують молочну й оцтову кислоту, створюють умови пригнічення небажаних бактерій (протей, бактероїдів, клостридій). Більш того, компоненти життєвої діяльності бактерій, що складають пробіотики, продукують антибактерійні речовини, які

гальмують накопичення патогенних та УПМ [1]. Призначення продуктів функціонального травлення (наріне, симбівіт), до складу яких входять біфідо- та лактобактерії, впливає на фізіологічні функції і біологічні реакції організму [11]. Але й цих втручань недостатньо. Триває пошук нових підходів до лікування кишкових розладів після перенесення захворювань різного ґенезу.

Окремі клініцисти рекомендують застосовувати бактеріофаги. На сьогодні до деяких мікроорганізмів отримано фаги, які здатні розпізнавати і знищувати представників саме цього виду [12]. У сучасних умовах інтерес до бактеріофагів значно зростає. Пов'язано це, на думку клініцистів, передусім із заміною антибіотиків альтернативними препаратами, тобто фагами. Обумовлено це тим, що при нераціональному застосуванні антибіотиків, використанні препаратів низької якості, частих прийомах антибіотиків, порушенні режиму введення збільшується ризик глибоких дисбіотичних змін [13, 14].

Використання бактеріофагів, як альтернативи антибіотикам, виправдане і пов'язане з відсутністю протипоказань до їх прийому та побічного впливу на макроорганізм. Однак ефективність фаготерапії не завжди однакова і причини тому в появі фагорезистентних штамів і порушенні взаємодії бактеріофагів з поверхнею бактерійної клітини в колоїдному середовищі кишечника [2, 15].

Сучасні фітосорбенти (еубікор, мультисорб, екстралакт, біфілакт екстра) без сумніву є ефективним засобом лікування дисбіозів. Висока сорбційна активність препаратів, простота застосуван-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня, відсутність протипоказань дозволяють індивідуалізувати лікувальну тактику, уникнути побічних ефектів і досягти високої ефективності корекції.

Таким чином, незалежно від ґенезу захворювань, корекція дисбіозу кишечника пацієнтів за допомогою рекомендованої програми обґрунтована. Доказом є зникнення диспепсичного синдрому практично в усіх реконвалесцентів та нормалізація мікробіоценозу.

Àèñíîvèè

1. При корекції ДБ кишечника дітей, спричиненого захворюваннями різного ґенезу, рекомендовано включати бактеріофаги, фітосорбенти у комбінації з пре- та пробіотиками, що сприяє швидкій регресії основних клінічних симптомів захворювання та нормалізації кишкової мікрофлори.

2. Апробована схема поетапного застосування бактеріофагів, фітосорбентів та пробіотиків не супроводжується ускладненнями чи іншими побічними ефектами.

3. Результати досліджень доводять необхідність проведення комплексної індивідуальної корекції ДБ з поетапним застосуванням бактеріофагів, фітосорбентів, пре- та пробіотиків.

Ëìðàððàððà

1. Симптоматическое лечение нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. Метеоризм. Дисбактериоз / Зупанец И.А., Бездетко Н.В., Гринцов Е.Ф., Безуглая Н.И. // Прайс-центр, архив. – 2002. – № 6. – С. 1-14.

2. Львов Л.В. Дисбактериозы // Там же. – 2006. – № 3. – С. 1-8.

3. Мороз Л.В., Палий И.Т., Ткаченко Т.В. Вирусные гепатиты с сопутствующим дисбактериозом // Там же. – 2007. – № 11. – С. 1-6.

4. Лупкова Н.Е., Приворотский В.Ф., Шильникова О.В. Логика построения корректирующих медикаментозных программ нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // РМЖ. – 2007. – Т. 15, – № 1. – С. 52-57.

5. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Применение пре- и пробиотиков при дисбактериозе кишечника у детей: Методическое пособие для врачей. – СПб: Питер, 2004. – 23 с.

6. Жихарева Н.С., Коваленко А.А. Дисбактериоз кишечника у детей и пути его коррекции // РМЖ. – 2007. – Т. 16, – № 1. – С. 43-48.

7. Аджигайтканова С.К. Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника // РМЖ. – 2007. – Т. 9, – № 2. – С. 73-75.

8. Базановский А.Ю., Кондратова Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб: Питер, 2000. – 224 с.

9. Биоценоз – сберегающая терапия кишечных инфекций у детей / Новокшенов А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В. и др. // РМЖ. – 2004. – Т. 6, – № 1. – С. 1-7.

10. Савицкая К.И. Нарушения микроэкологии желудочно-кишечного тракта и хронические болезни кишечника // Terra medica. – 1998. – № 2. – С. 13-15.

11. Бехтерева М.К. Иммуномоделирующая терапия у детей с иерсиниозной инфекцией // Детские инфекции – 2003. – № 2. – С. 40-43.

12. Дудникова Э.В. Современные взгляды на кишечный дисбактериоз у детей // Южно-Российский мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 1-7.

13. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника // РМЖ. – 2007. – Т. 15, – № 28. – С. 2176-2182.

14. Усенко Д.В. Возможности применения пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи // РМЖ. – 2008. – Т. 10, – № 1. – С. 36-39.

15. Маянский А.А. Дисбактериозы: иллюзии и реальность // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 80-88.

CORRECTION OF INTESTINAL MICROFLORA IN CHILDREN AFTER DISEASES ASSOCIATED WITH DISTURBANCE OF ITS BIOCECENOSIS

S.A. Derkach, A.I. Nosatenko, I.A. Voronkina, S.S. Rudenko, Yu.V. Shatilo, O.V. Kotsar, I.A. Krylova

SUMMARY. *The efficiency of suggested scheme of correction of infestinal dysbiosis in children after diseases of infectious and non-infectious genesis was studied. Complex correction with stage application of specific bacteriophages, two kinds of phytosorbents (extralact, multisorb, eubicor) in combination with prebiotics (one of such as chilac, normaze, dufalac) and probiotics (one of such as bifidumbacterin plus, lactobacterin plus, colibacteron etc.) was found out to promote speed regression of main clinical signs of the disease and to provide renewal of disturbed intestinal microbiocenosis in all the examined patients independently on the disease genesis. The necessity of complex individual correction of dysbacteriosis with stage application of specific bacteriophages, phytosorbents with pre- and probiotics was proved.*

Key words: *intestinal dysbacteriosis, bacteriophages, phytosorbents, prebiotics, probiotics.*

© Бурова Л.М., Брицька В.С., 2009
УДК 615.33-281.9:576.8

Л.М. Бурова, В.С. Брицька

Антибіотикорезистентність ентеробактерій, виділених з товстої кишки пацієнтів, які мешкають у Львові та Львівській області впродовж 2008 р.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Дана кількісна і профільна характеристика антибіотикорезистентності 69 штамів умовно-патогенних ентеробактерій, виділених з товстої кишки пацієнтів, які мешкають у Львові та Львівській області впродовж 2008 р. Виявлена висока частота асоційованої резистентності ентеробактерій, яка пов'язана з β -лактамазами розширеного спектру. У 3 % штамів наявна полірезистентність до 11 антибіотиків різних груп.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, умовно-патогенні ентеробактерії, товста кишка.

В останні роки відмічається збільшення ролі умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) в інфекційній патології. Це пов'язано з екологічними змінами, які розвиваються в умовах урбанізації суспільства, широким застосуванням антимікробних препаратів (АМП) у лікарській практиці [1].

Більшість ентеробактерій, а саме мікроорганізми родів *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, належать до УПМ, є облигатними або транзиторними представниками кишкової мікрофлори, здатні викликати інфекційні процеси при визначених умовах в ослаблених осіб [2]. Лікування хворих з патологією травного каналу ускладнюється через формування та зростаюче розповсюдження бактерійних штамів, стійких до антимікробних препаратів. У сучасній клінічній практиці найбільші проблеми антибіотикостійкості пов'язані з представниками родини ентеробактерій, для яких характерні як множинні і складні механізми резистентності, так і формування полірезистентності внаслідок комплексу складних біологічних процесів, які залежать від властивостей мікроорганізму, його генетичної структури, особливості застосованих препаратів і т. ін. Також має значення тривалість та безконтрольне застосування антимікробних препаратів [3].

З генетичної позиції стійкість до антибіотиків може бути природною (як успадкована видова ознака) або набутою [4]. Набута резистентність, яка розвивається в результаті мутації у власній ДНК або при внесенні чужорідної ДНК в процесі трансформації, трансдукції або кон'югації, може бути пов'язана як з хромосомною, так і позахромосомною (плазмідною) ДНК. Мутаційні процеси призводять до резистентності, не порушуючи патогенності або життєздатності бактерійного штаму, але порушують існуючі механізми резистентності, роблячи їх більш активними або надаючи їм ширший спектр активності. Прикладом цього є β -лактамази розширеного спектру (БЛРС) [5].

Біохімічні механізми резистентності поділяються на 4 основні типи: ензимна інактивація антибіотика (β -лактамазами, аміноглікозид-модифікуючими ферментами та ін.); зміни структури внутрішньоклітинних мішеней; активне виведення антибіотиків з бактерійної клітини; зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативної клітини [4].

Найбільш важливий механізм стійкості грамнегативних бактерій до цефалоспоринов пов'язаний з продукцією β -лактамаз, причому найбільшу загрозу становлять БЛРС, які здатні гідролізувати цефалоспоринов широкого спектру. БЛРС гідролізують більшість β -лактамних антибіотиків – пеніциліни, цефалоспоринов I, II та III (частково IV) покоління. Крім того, мікроорганізми, продукуючи БЛРС, часто стійкі до інших класів антибіотиків, включаючи аміноглікозиди і фторхінолони [6].

Гени, в яких задована інформація про БЛРС, локалізовані в плазмідах, що полегшує можливість їх дисемінації серед грамнегативних мікроорганізмів. Найчастіше вони визначаються у *Klebsiella spp.* і *Escherichia coli*, і менше спостерігаються у *Proteus mirabilis*. Таким чином, ентеробактерії, які продукують БЛРС, можна однозначно віднести до полірезистентних бактерій.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До найбільш розповсюджених ферментів з хромосомною локалізацією генів належать β -лактамази класу C (AmpC), тому, на відміну від БЛРС, зазвичай не передаються іншим ентеробактеріям. У той же час вони характеризуються індукцією і гіперпродукцією, яка виникає на фоні лікування. З феноменом гіперпродукції може бути пов'язана недостатня ефективність цефалоспоринов III покоління або рецидиви інфекцій при застосуванні цих препаратів. Найчастішими гіперпродуцентами AmpC β -лактамаз є *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa* [6-8].

Успіх антибактерійної терапії в першу чергу залежить від правильного вибору антибіотика, з урахуванням чутливості до нього збудника. Це неможливо без постійного моніторингу антибіотикорезистентності циркулюючих у певному регіоні штамів мікроорганізмів.

Метою дослідження було визначення кількісної і профільної характеристики антибіотикорезистентності виділених штамів умовно-патогенних ентеробактерій (УПЕ) у хворих з патологією травного каналу у м. Львові та Львівській області, які лікувалися впродовж 2008 р.

Іаціїòè і іàòíðè

Обстежено 53 пацієнти з різною патологією травного каналу (гастрити, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, ентерити, коліти, холециститу та ін.). Збір матеріалу при обстеженні на дисбактеріоз, виділення та ідентифікацію чистої культури збудників проводили відповідно до чинних методичних матеріалів [1].

Чутливість до антибіотиків визначали за допомогою диско-дифузійного методу з використанням стандартних дисків фірми ТОВ «Аспект» [9]. Для встановлення спектру чутливості використовували 15 антибіотиків різних груп.

Ðàçóëüðàðè ðíñëèðæáíý òà ðò íàçíâíðáíý

Усі обстежені хворі були розділені на вікові групи: 1 – діти до 1 року (34 особи), 2 – діти до 14 років (9), 3 – дорослі (10 осіб). З них було 32 чоловіки і 21 жінка.

У результаті досліджень було виділено 69 штамів УПМ, які належали до родів: *Escherichia* (*E. coli* атипова – 15), *Citrobacter* (*C. koseri* – 20, *C. freundii* – 8), *Klebsiella* (*K. pneumoniae* – 12, *K. mobilis* – 14), *Enterobacter* (*E. cloacae* – 5 штамів).

Визначення фенотипів резистентності досліджуваних штамів до широкого кола антимікробних препаратів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота антибіотикорезистентності штамів різних УПЕ (%)

Антибіотики			<i>E. coli</i> атипова	<i>E. cloacae</i>	<i>C. koseri</i>	<i>C. freundii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. mobilis</i>
			Кількість досліджених штамів					
			10	5	20	8	12	14
β-лак-тами	амінопеніциліни	ампіцилін (10 мкг/диск)	90	80	80	100	91,7	85,7
	цефалоспорины	цефуроксим (30 мкг/диск)	80	40	55	75	50	57
		цефотаксим (30 мкг/диск)	0	0	20	12,5	25	14,3
		цефтриаксон (30 мкг/диск)	20	0	20	0	25	14,3
аміноглікозиди		гентаміцин (10 мкг/диск)	20	20	30	25	25	14,3
		нетилміцин (30 мкг/диск)	10	0	30	12,5	0	14,3
фторхінолони		ципрофлоксацин (5 мкг/диск)	0	0	15	12,5	8,3	14
		офлоксацин (5 мкг/диск)	0	0	5	0	0	7,1
		пефлоксацин (10 мкг/диск)	0	0	10	0	0	7,1
		норфлоксацин (10 мкг/диск)	0	0	10	0	8,3	7,1
		гatifлоксацин (5 мкг/диск)	0	0	5	0	0	7
тетрацикліни		тетрациклін (30 мкг/диск)	70	60	70	100	100	78,6
нітрофурани		фуразолідон (300 мкг/диск)	50	20	35	62,5	50	42,9
		фурамаг (300 мкг/диск)	10	0	0	12,5	0	14,3
хлорамфенікол		левоміцетин (30 мкг/диск)	20	25	10	12,5	33,3	7,1

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Характеристика профілів
антибіотикорезистентності УПЕ

Профілі резистентності	Кількість антибіотиків, до яких резистентні штами	Вид УПЕ					
		<i>E. coli</i> атипова	<i>E. cloacae</i>	<i>C. koseri</i>	<i>C. freundii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. mobilis</i>
A*	1	1**		3			
G	1		1				
M	1	1					
AT	2	1	2		2	2	3
MT	2					1	
AZ	2						1
AM	2		1				
ATL	3					2	
AMZ	3						1
AMT	3	1		4			1
ATZ	3			1		2	
MCY	3						1
AGTZ	4			1		1	
AMRT	4			1			
MCYN	4			1			
AMTZ	4	1	1		3		2
AMTL	4				1		1
AMGT	4	1					
AMTF	4						1
ATZF	4						1
AMTZL	5			1		1	
AGTZL	5			1			
CYTNZ	5			1			
AMCYT	5					1	
AMYNZ	5	1					
AMTZL	5	1					
AMTZF	5	1					
AMGNTZ	6			1	1		
GNROTZ	6						1
AMGNSTZ	7			1			
AMCYGTL	7					1	
AMYGTZL	7	1					
AMCGRTZF	8				1		
AMCYGRXTZ	9					1	
AMCYGNRPXT	10			1			
AMCYGNROPXT	11			1			
AMCYGNRPXST	11						1

Примітка: * – код антибіотика: А – ампіцилін; М – цефуроксим; С – цефотаксим; Y – цефтриаксон; G – гентаміцин; N – нетилміцин; R – ципрофлоксацин; O – офлоксацин; P – пефлоксацин; X – норфлоксацин; S – гатифлоксацин; T – тетрациклін; Z – фуразолідон; F – фурамаг; L – левоміцетин; ** – кількість виявлених штамів.

Вивчення чутливості мікрофлори до антибіотиків показало, що найбільшу антибіотикорезистентність проявляють бактерії *C. koseri* та *K. mobilis*. Високий рівень резистентності ентеробактерій відмічається до ампіциліну та тетрацикліну. Всі виділені штами *C. freundii* були резистентними до зазначених антибіотиків на 100 %. Таку ж резистентність до тетрацикліну проявили і штами *K. pneumoniae*. Частота виявленої стійкості інших мікроорганізмів до ампіциліну становила від 80,0 до 91,7 %, до тетрацикліну – 60,0-78,6 %. Більше як 50 % стійкість проявили мікроорганізми (крім *E. cloacae*) до β-лактамного антибіотика – цефуроксиму. До інших цефалоспоринов – цефотаксиму та цефтриаксону – стійкість не перевищувала 25 %.

За результатами наших досліджень не було виявлено жодного резистентного штаму серед *E. cloacae* та *E. coli* атипичних до всіх досліджуваних антибіотиків групи фторхінолонів. Теж саме спостерігається в *C. freundii* (за винятком ципрофлоксацину), до якого резистентність становить 12,5 %, та *K. pneumoniae* (за винятком ципрофлоксацину і норфлоксацину) – 8,3 %.

Різною виявилась чутливість до нітрофуранів. Стійкість до фурамагу була найбільша у *K. mobilis* і не перевищувала 14,3 %. У той же час штами *C. freundii* були резистентними до фуразолідону на 62,5 %, а *C. koseri* – 35,0 %; 50 % резистентність проявили *K. pneumoniae* та *E. coli* атипова.

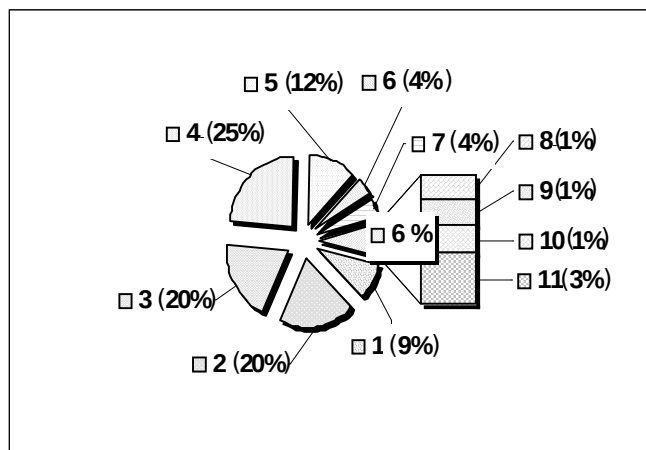
Стійкість виділених штамів мікроорганізмів до левоміцетину становила від 7,1 до 33,3 %.

Наведені результати підтверджують дані про високу частоту асоційованої резистентності у БЛРС-продукуючих ентеробактерій, а також показують, що вивчені штами мають гени резистентності до антимікробних препаратів інших класів (аміноглікозиди, фторхінолони). Так, стійкість до гентаміцину – нетилміцину – ципрофлоксацину у *C. koseri* відповідно становить 30,0-30,0-15,0 %, *C. freundii* – 25,0-12,5-12,5 %, *K. pneumoniae* – 25-0-8,3 %, *K. mobilis* – 14,3-14,3-14,0 %. Однак інакша резистентність проявилась у *E. coli* – 20-10-0 %. Щодо *E. cloacae* підтверджуються дані відносно β-лактамаз класу C з хромосомною локалізацією, які на відміну від БЛРС зазвичай не передаються іншим ентеробактеріям: у цих штамів резистентність до цефуроксиму і гентаміцину становила 40 і 20 % відповідно, до інших досліджуваних цефалоспоринов та нетилміцину в даного мікроорганізму проявилась 100 % стійкість.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наступним етапом роботи було вивчення характеристики профілів антибіотикорезистентності штамів досліджуваних бактерій з метою визначення множинної стійкості до антибіотиків.

Як видно з таблиці 2, виявлено 37 профілів антибіотикорезистентності. П'ять (6 %) виділених штамів (мал. 1) від пацієнтів різної вікової категорії проявили стійкість до половини і більше досліджуваних антибіотиків.



Мал. 1. Діаграма резистентності штамів до різних УПЕ антибіотиків:

1 – стійкість до одного з антибіотиків, 2 – до двох, 3 – до трьох, 4 – до чотирьох, 5 – до п'яти, 6 – до шести, 7 – до семи, 8 – до восьми, 9 – до дев'яти, 10 – до десяти, 11 – до одинадцяти.

Найбільша частота антибіотикорезистентності припадає на стійкість до чотирьох антибіотиків – 25 %. Два штами (3 % – *C. koseri*, *K. mobilis*) були стійкими до 11 антибіотиків різних груп за винятком препаратів нітрофуранового ряду та хлорамфеніколу. Мікроорганізми, які проявили максимальне розмаїття стійкості до антимікробних препаратів, виділені від дітей до 1 року. Безумовно, що поява таких штамів потребує епідеміологічного спостереження.

Висновки

1. Найбільшу антибіотикорезистентність проявили бактерії *C. koseri* та *K. mobilis*.
2. Найвищу резистентність УПЕ проявили до ампіциліну, цефуроксиму, фуразолідону, тетрацикліну.
3. Підтверджені дані високої частоти асоційованої резистентності у БЛРС-продукуючих ентеробактерій.

4. При встановленні профілів антибіотикорезистентності досліджуваних штамів виявлена полірезистентність до 11 антибіотиків.

5. Адекватне використання арсеналу антибіотиків та розумне застосування нових антимікробних середників може стати основою для стримування унікального біологічного феномену.

І, нарешті, «резистентність створюється людиною, і лише людина може вирішити цю проблему» [8].

Література

1. Клиническая лабораторная аналитика / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Арат-Мед, 2003. – Т. IV. – 815 с.
2. Toltzis P. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in hospitalized children // Clin. Lab. Med. – 2004. – V. 24, N 2. – P. 363-380.
3. Сидоренко С.В. Исследования распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, N 2. – С. 38-41.
4. Moreillon P. Means of bacterial resistance // Rev. Med. Suisse Romande. – 2000. – V. 120, N 8. – P. 641-650.
5. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. – 2004. – Т. 44. – С. 263-306.
6. Susic E. Mechanisms of resistance in Enterobacteriaceae towards beta-lactamase antibiotics // Acta Med. Croatica. – 2004. – V. 58, N 4. – P. 307-312.
7. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases // Clin. Infect. Dis. – 2006. – V. 15, N 42 (Suppl. 4). – P. 153-163.
8. Rubinstein E., Ronald A. Toronto declaration to combat antimicrobial resistance. Proceedings of the Global Resistance Day // 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 16, 2000. – Toronto, Ontario, Canada.
9. Інструкція для визначення чутливості мікроорганізмів до лікарських засобів. Наказ МОЗ України № 30 від 19.01.2004.

QUANTITATIVE AND PROFILE CHARACTERISTICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF CONDITIONALLY-PATHOGENIC ENTEROBACTERIA

L.M. Burova, V.S. Brytska

SUMMARY. It was established the quantitative and profile characteristics of antibiotic resistance of 69 strains of conditionally-pathogenic enterobacteria allocated from large intestine of the patients who live in Lviv and Lviv area during 2008. The high frequency of associated resistance of enterobacteria, caused by extended-spectrum beta lactamases, was revealed. In 3 % strains was found out multiresistance to 11 antibiotics of different groups.

Key words: antibiotic resistance, conditionally-pathogenic enterobacteria, large intestine.

© Васильєва Н.А., Шкільна М.І., 2009
УДК 616.993-06:616.5-002-056.3]-085.28

Н.А. Васильєва, М.І. Шкільна

Вивчення патогенезу алергічних захворювань шкіри, розробка нових методів їх діагностики та лікування залишається одним з пріоритетних напрямків у дерматології [1]. Актуальність цієї проблеми зумовлена збільшенням частки тяжких клінічних форм, резистентних до традиційних методів терапії, а також участю в їх патогенезі різних інфекційних агентів, у тому числі деяких паразитів [2]. Серед етіологічних факторів алергодерматозів останнім часом велика частка припадає на лямбліоз [3, 4], що спонукає до застосування відповідних етіотропних препаратів [5].

Апробовані різні схеми комплексного лікування алергодерматозів на тлі лямбліозної інвазії з використанням протистотичних препаратів. Найкращі результати лікування досягнуті при застосуванні мератину з урахуванням хронобіоритму збудника (1/4 добової дози зранку і 3/4 – на ніч) у поєднанні з ентеросорбентами, жовчогінними засобами, пробіотиками.

Ключові слова: алергодерматози, лямблії, лікування, мератин.

Вивчення патогенезу алергічних захворювань шкіри, розробка нових методів їх діагностики та лікування залишається одним з пріоритетних напрямків у дерматології [1]. Актуальність цієї проблеми зумовлена збільшенням частки тяжких клінічних форм, резистентних до традиційних методів терапії, а також участю в їх патогенезі різних інфекційних агентів, у тому числі деяких паразитів [2]. Серед етіологічних факторів алергодерматозів останнім часом велика частка припадає на лямбліоз [3, 4], що спонукає до застосування відповідних етіотропних препаратів [5].

Найбільш ефективним вважають метод трьох-етапного лікування лямбліозної інвазії – підготовчий етап до 1-2 тижнів, етіотропне лікування, відновлення кишкової флори [6]. На підготовчому етапі для зменшення ендотоксикозу, підвищення захисних сил макроорганізму та усунення явищ холестази і порушення моторики травного каналу обов'язковою умовою є забезпечення пасажу кишкового вмісту (ліквідація закрепів) та відтоку жовчі. Для цього використовують спазмолітики, жовчогінні препарати, враховуючи згубну дію високих концентрацій жовчі на вегетативні форми лямблій. Важливу роль у підготовці та лікуванні протозоозів, особливо лямбліозу, відіграє обмеження вуглеводів у їжі.

Мета роботи – покращити результати лікування алергічних захворювань шкіри із супутньою

паразитарною інвазією, розробити схему комплексної терапії з включенням етіотропних засобів.

Іацї іòè і і àòîðè

Під спостереженням було 69 хворих віком від 6 до 70 років з алергодерматозами на тлі лямбліозної інвазії, які протягом 2006-2008 рр. лікувались амбулаторно і в умовах денного стаціонару Тернопільського шкірно-венерологічного диспансеру, в тому числі з кропив'янками (29), atopічним (10) та алергічним (30) дерматитом. Чоловіків було 26 (37,7 %), жінок – 43 (62,3 %). Групу контролю склали 26 хворих з такою ж дерматологічною патологією, але без лямбліозу.

Лямбліоз верифікували завдяки виявленню вегетативних та/або цистних форм паразита у фекаліях чи дуоденальному вмісті методами паразитоскопії та поляризаційної флюоресценції або визначенням антитіл до антигенів лямблій у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Стандартна терапія включала антигістамінні препарати (супрастин, телфаст), дезінтоксикаційні засоби (реосорбілакт, ентеросорбенти), глюкокортикоїди загальної і місцевої дії (дипроспан, глюкокортикоїдні мазі). Як етіотропний засіб застосовано мератин.

Отримані результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики у програмі Statgraf з використанням критерію Стюдента.

Ðàçóëüðàðè ðíñëîðæàííý ðà ðò íàéíîðàííý

У хворих на алергодерматози із супутнім лямбліозом основні клінічні симптоми (висипання і свербіж) частіше проявлялись у нічний час, що документовано фотографіями, зробленими самими пацієнтами за допомогою мобільного телефону, – 48,3 % проти 7,7 % хворих контрольної групи ($p < 0,001$). Відмічались симптоми інтоксикації (біль голови, загальна слабкість) – у 58,6 %; у кожного третього (24,1 %) – диспепсичні явища (зниження апетиту, нудота, блювання, печія, неприємний

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

запах з рота, схильність до закрепку або проносу), тоді як за відсутності паразитозу такі скарги мали лише 7,7 % пацієнтів ($p>0,05$). Значно частіше реєструвались супутні захворювання – гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний холецистит, дискінезія жовчовивідних шляхів, аскаридоз, хронічний гепатит В, астматичний бронхіт – сумарно 75,9 проти 15,4 % у контрольній групі ($p<0,001$).

За наявності супутнього лямбліозу стандартна терапія виявилась недостатньо ефективною (табл. 1). Із 26 хворих контрольної групи (лише алергодерматози) у 20 (77 %) пацієнтів відмічено покращення, без змін лікування закінчилось у 2 (8 %) і в 4 (15 %) відзначено погіршення. З 21 хворого із супутнім лямбліозом, які отримували стандартну терапію, позитивного ефекту не вдалося досягти в жодному випадку: навпаки, у 12 (57,1 %) осіб було погіршення, в інших 9 (42,9 %) – без суттєвої динаміки.

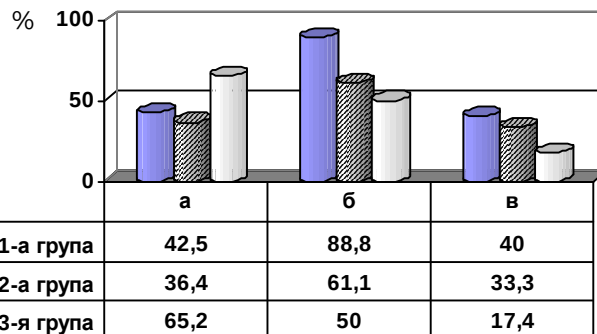
Таблиця 1

Результати стандартної терапії алергодерматозів (%)

Результат	Алергодерматози (n=26)	Алергодерматози із супутнім лямбліозом (n=21)
Покращення	76,9	-
Без змін	7,7	42,9
Погіршення	15,4	57,1

Одержані результати потребували розширення обсягу лабораторного обстеження і за умови виявлення лямбліозу спонукали до призначення етіотропної терапії.

Апробовані різні схеми комплексного лікування з використанням протистотичного препарату, ентеросорбента, жовчогінного засобу, пробіотика (мал. 1). Хворі 1-ї групи (40) отримували мератин по 1,0 г на день (у 2 прийоми по 0,5 г) протягом 10 днів, алохол, хілак. Пацієнтам 2-ї групи (33) додатково до першої схеми одночасно застосовували полісорб. Хворим 3-ї групи (23) мератин призначали по 0,25 г зранку і 0,75 г на ніч, з урахуванням хронобіоритму збудника [7]. У 2-у групу також входили 18 пацієнтів із 1-ї, а в 3-ю – 15 із 2-ї групи, яким призначали повторний курс через недостатню результативність попередніх схем лікування. Крім того, 6 хворих послідовно лікувались всіма трьома схемами. Ефективність терапії оцінювали за самопочуттям пацієнтів, динамікою клінічних симптомів і результатами лабораторного контролю фекалій на наявність лямблій через 2 тиж після закінчення курсу.



Мал. 1. Результати комплексного лікування алергодерматозів на тлі лямбліозу із застосуванням етіотропних препаратів:

а – покращення стану; б – повторне виявлення паразита в осіб з погіршенням стану; в – повторне виявлення паразита у групі.

Із 40 хворих 1-ї групи позитивний ефект лікування досягнуто у 17 (42,5 %), у 5 (12,5 %) пацієнтів процес залишався стабільним, а у 18 (45,0 %) відзначено навіть погіршення стану – збільшення кількості елементів і площі висипань, інтенсивності свербіж, безсоння, що, мабуть, пов'язано з масивною загибеллю збудників і звільненням ендотоксину під впливом етіотропних засобів. У 16 з цих пацієнтів (88,8 %) при контрольному обстеженні лямблій виявлені повторно.

У літературі відзначено можливість погіршення основних симптомів захворювання при проведенні протилямбліозної терапії [6]. У зв'язку з цим під час лікування рекомендують підсилити базисну терапію, особливо дезінтоксикаційну (сорбенти, водний режим), місцеве лікування, а в ряді випадків навіть призначати гормональні препарати.

Для усунення вище згаданих проявів одночасно з мератином (2-а група) призначали ентеросорбент. Покращення стану мало місце у 12 (36,4 %) хворих, ефекту від лікування не отримано у 3 (9,1 %). Частота небажаних клінічних проявів не зменшилась (18 з 33 хворих, 54,5 %, $p>0,05$), однак повторно паразит виявлений рідше – в 11 із 18 осіб (61,1 %, $p<0,05$).

При застосуванні мератину в запропонованому режимі – 1/4 добової дози зранку і 3/4 – на ніч, відповідно до хронобіоритму збудника (3-я група), у 15 з 23 хворих (65,2 %) одержано добрий клінічний ефект, основні симптоми хвороби зберігались у 4 (17,4 %) осіб. Рецидив висипань і свербіж спостерігався у 4 (17,4 %, $p<0,05$) пацієнтів, хоча інтенсивність їх значно зменшилась; повторні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

паразитологічні дослідження виявились позитивними також у 4 осіб, у тому числі у 2 – без клінічного рецидиву.

Повторно лямбії в 1-й групі виявлено в 40,0 % хворих, у 2-й групі – в 33,3 %, у 3-й групі – в 17,4 %.

Абстракт

1. Стандартна терапія алергодерматозів з використанням антигістамінних препаратів (супрастин, телфаст), дезінтоксикаційних засобів (реосорбілакт, ентеросорбенти), глюкокортикоїдів загальної і місцевої дії (дипроспан, глюкокортикоїдні мазі) на тлі лямбійозної інвазії є недостатньо ефективною.

2. За наявності супутнього лямбіозу комплексне лікування хворих на алергодерматози треба доповнити протистозидним препаратом.

3. Найкращі результати лікування алергодерматозів на тлі супутньої лямбійозної інвазії досягнуті при застосуванні мератину з урахуванням хронобіоритму збудника у поєднанні з ентеросорбентом (полісорб), жовчогінним засобом (алохол) та пробіотиком (хілак).

Висновки

1. Белый Л.И. Опыт лечения больных алергодерматозами с использованием природных факторов озера Солёный лиман // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева – 2006. – № 1-2 (12). – С. 167-170.

2. Бездетко Т.В. Использование препарата «Эриус» в лечении острой и хронической крапивницы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2007. – № 2 (25). – С. 26-29.

3. Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и алергодерматозов у детей с лямбией инвазией: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 40 с.

4. Mahmoud M.S., Salem A.A., Rifaat M.M. Human giardiasis as an etiology of skin allergy: the role of adhesion molecules and interleukin-6 // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2004. – V. 34, N 3. – P. 723-737.

5. Bulut B.U., Gılınar S.B., Aysev D. Alternative treatment protocols in giardiasis: a pilot study // Scand. J. Infect. Dis. – 1996. – V. 28, N 5. – P. 493-495.

6. Профилактика лямбииоза: Методические указания / Цыбина Т.Н., Сыслова Т.Г. – М., 2004. – 40 с.

7. Hermida R.C., Ayala D.E., Arroyave R.J. Circannual Incidence of Giardia Lamblia in Mexico // Chronobiology International. – 1990. – V. 7, N 4. – P. 329-340.

APPLICATION OF MERATINE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSES AND CONTAMINANT LAMBLIASIS

N.A. Vasylyeva, M.I. Shkilna

SUMMARY. Various schedules of complex treatment of allergodermatoses against a background lamblious invasion with application of antistocidial drugs were tested. The best results of treatment were achieved at meratine application taking into account pathogene chronobiorithm (1/4 of daily dose in the morning and 3/4 – for night) in combination with enterosorbents, bile-expelling drugs, probiotics.

Key words: allergodermatoses, lamblias, treatment, meratine.

© Ковальчук М.Т., 2009

УДК 616.511.4/5+616.99]-06:616-097

М.Т. Ковальчук

НОВА ІЗІОІІІ-НЕНОВА ІЄ ІДЕ ДІЧАОАА ІА ОЕ² ІАДАÇЕОІÇ²А

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Шляхом обстеження хворих на розацеа і паразитози встановлено, що їх імунний статус при супутньому демодекозі й лямбійозі зазнає суттєвих змін: статистично достовірно знижується порівняно зі здоровими людьми рівень загальних Т-лімфоцитів і

Т-супресорів, а також зростає концентрація ІgМ та ІgЕ. Супутній демодекоз супроводжується ще й значним зниженням рівня Т-хелперів.

Ключові слова: розацеа, лямбійоз, демодекоз, імунний статус.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розацеа залишається однією з важливих проблем клінічної дерматології та косметології. Актуальність хвороби визначається значним розповсюдженням, стійкою тенденцією до збільшення частоти, особливо тяжких форм, що супроводжуються набряком, пустульозними висипаннями, розростанням сполучної тканини та гіперплазією сальних залоз, які спотворюють обличчя, що призводить до обмеження соціальної, психологічної та фізичної активності хворих [1, 2]. Частота розацеа серед усіх хронічних дерматозів складає 5 % [3].

Етіологія та патогенез захворювання до кінця не з'ясовані. Кожна клінічна форма має свої патогенетичні особливості, які визначають клінічну картину розацеа. До ендегенних чинників її розвитку належать захворювання органів травного каналу та печінки, наявність гелікобактерної інфекції [4, 5], психо-вегетативні порушення [6], дисфункція імунної системи [7, 8], ендокринні зрушення, зокрема статевих залоз [2, 6], порушення функції шкіри та зміна складу шкірного сала [9], судинні захворювання та розлади в системі гемоциркуляції [10-12]. До екзогенних чинників відносять вживання гарячої їжі та напоїв, несприятливі метеорологічні умови, гіперінсоляцію, стрес, неадекватне застосування місцевої терапії, яка має подразнюючу дію [4-6, 9, 12]. Активно ведеться дискусія стосовно ролі кліщів *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis* у розвитку розацеа [13].

Метою роботи було дослідити показники клітинного і гуморального імунітету у хворих на розацеа в поєднанні зі супровідними демодекозом і лямбліозом.

Іаціїòè ì ìàòîðè

Під спостереженням було 124 хворих віком від 19 до 55 років, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в Тернопільському обласному шкірвендиспансері. Жінок було 108, чоловіків – 16.

В усіх пацієнтів визначали субпопуляції Т-і В-лімфоцитів, використовуючи еритроцитарні діагностикуми ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків), а імуноглобуліни сироватки крові – за допомогою біохімічного методу.

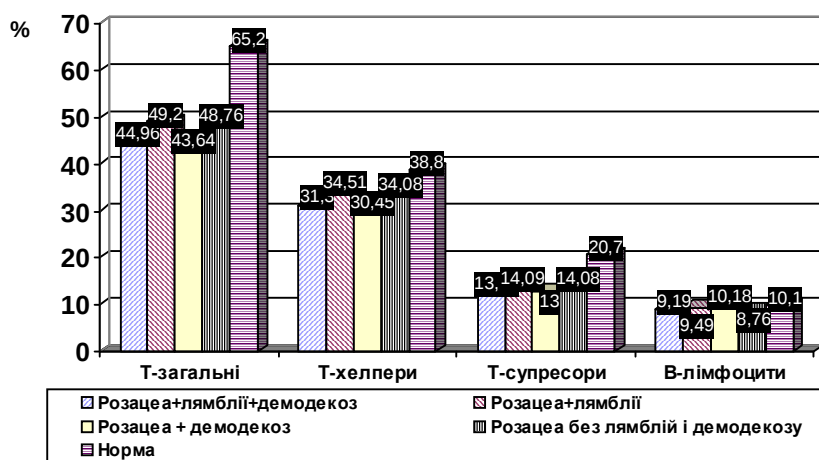
Хворих було поділено на 4 групи, з них 1-а група – 27 пацієнтів з розацеа, 2-а група (11 хворих) – з розацеа і демодекозом, 3-я група (58 хворих) – з розацеа і лямбліозом, 4-а група (28) – з розацеа, демодекозом і лямбліозом. Контрольну групу склали 25 здорових людей.

Наявність *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis* виявляли шляхом мікроскопічного дослідження патологічного матеріалу, взятого з уражених ділянок шкіри. Діагноз демодекоз встановлювали за умови знаходження більше 5 особин кліщів-демоцид на 1 см² ураженої ділянки.

Ðàóòèòàðè ðîñòèðæáîó ðà ðò ìáîîîðáîîó

У всіх пацієнтів було досліджено імунний статус до лікування. Встановлено, що рівень загальних Т-лімфоцитів і Т-супресорів нижчий ($p < 0,05$) у всіх досліджуваних групах порівняно зі здоровими. Вміст Т-хелперів нижчий ($p < 0,05$) у 2-й ($30,45 \pm 0,77$) % та 4-й ($31,30 \pm 0,50$) % групах. Достовірних змін рівня В-лімфоцитів не виявлено (мал. 1).

У гуморальній відповіді організму виявлено підвищення рівня IgM у всіх групах та IgE у хворих 1-ї ($95,80 \pm 12,56$) та 3-ї груп ($101,54 \pm 10,99$) г/л ($p < 0,05$). Варто зазначити, що рівень IgM в пацієнтів із розацеа і лямбліозом – ($3,38 \pm 0,25$) г/л був вищий, ніж у хворих із розацеа без цієї інвазії ($2,62 \pm 0,23$) г/л ($p < 0,05$).



Мал. 1. Показники клітинного імунітету у хворих на розацеа із супутніми демодекозом і лямбліозом.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники гуморального імунітету у хворих на розацеа із супутніми демодекозом і лямбліозом ($M \pm m$)

Хвороба	n	IgE, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л
Розацеа	27	95,80±12,56*	9,44±0,26*	1,62±0,14	2,62±0,23*
Розацеа + демодекозом	11	80,45±14,55	9,61±0,81	1,87±0,34	2,91±0,45*
Розацеа+лямблії	58	101,54±10,99*	9,59±0,20	2,11±0,16	3,38±0,25**
Розацеа+лямблії+демодекоз	28	91,67±15,94	10,04±0,34	2,32±0,18*	3,14±0,21*
Норма	25	65,35±4,85	10,30±0,37	1,83±0,37	1,46±0,08

Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно з нормою; ** – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю та 3-ю групою.

За даними літератури, в розвитку розацеа певну роль відіграють порушення імунітету [14], припускають значення змін у вродженому імунітеті [15]. У хворих на розацеа та демодекоз у поєднанні було встановлено зростання абсолютноного числа розеткоутворюючих клітин та Т-хелперів і зменшення рівня цитотоксичних лімфоцитів [16]. В іншій роботі відмічене суттєве зниження Т-лімфоцитів у хворих за наявності папуло-пустульозної та пустульозно-вузлуватої стадії розацеа порівняно зі здоровими людьми, причому у пацієнтів з демодекозом при папульозній, пустульозній і комбінованих клінічних стадіях були суттєво знижені показники Т-хелперів [17].

Спостерігалися зміни й у гуморальній відповіді організму, а саме зростання рівня усіх трьох класів імуноглобулінів – М, G, A, хоча не було кореляції між рівнем імуноглобулінів та клінічною стадією дерматозу [14, 17, 18].

Даних літератури про імунологічну відповідь у хворих з розацеа на тлі лямбліозу нами не знайдено.

Висновки

1. Імунний статус хворих на розацеа із супутнім лямбліозом зазнає суттєвих змін: статистично достовірно знижується порівняно зі здоровими людьми рівень загальних Т-лімфоцитів і Т-супресорів, а також зростає концентрація IgM та IgE.

2. Супутній демодекоз супроводжується подібними змінами й значним зниженням рівня Т-хелперів.

Література

- Gupta A.K., Chaundry M. Rosacea and its management: an overview // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2005. – V. 19, N 3. – P. 768-770.
- Шармазан С.И. Комплексное лечение больных розацеа женщин климактерического периода с применением заместительной гормональной терапии // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2000. – № 2 (3). – С. 57-62.

3. Потекаев Н.Н. Розацеа, этиология, клиника, терапия. – Москва, 2000. – 143 с.

4. Абрагамович Л.Е., Лаврик А.У., Комар В.С. Состояние органов пищеварения при розацеа и аллергических дерматозах // Использование бальнео-курортных и преформированных физических факторов в терапии и реабилитации больных дерматозами: Тез. докл. межрегион. конф. дерматол. и курортол. (2-3 июля 1989 г. Львов). – Львов, 1989. – С. 11-12.

5. Абрагамович Л.Е. Новый способ лечения инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с розацеазной хворобою та деякими видами системного і алергійного дерматозів // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2005. – №3 (18). – С. 161.

6. Rebora A. Rosacea // J. Invest. Derm. – 1987. – V. 88, N 3. – P. 56-60.

7. Коган Б.Г. Клинико-иммунологические особенности, диагностика и лечение демодекоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1995. – 23 с.

8. Черкасова М.В. Новые аспекты патогенеза и лечения розацеа (клинико-эпидемиологическое и иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1997. – 18 с.

9. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. – Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 160 с.

10. Рознатовский К.И., Алиев Ф.А. Оценка показателей микроциркуляции в области лица у женщин с розацеа // Тез. науч. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол. – Москва, 2005. – Т. 1. – С. 96.

11. Возианова С.В. Современный взгляд на систему микроциркуляторного русла кожи и его изменения при розацеа // Дерматология і венерология. – 2004. – № 4 (26). – С. 43-47.

12. Возианова С.В. Клініко-патогенетичні особливості формування та перебігу розацеа у жінок та чоловіків, їх порівняльна характеристика та розробка диференційного алгоритму лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харків, 2008. – 39 с.

13. Коган Б.Г. Диагностика і терапія розацеа, демодекозу, дерматиту періорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2006. – 44 с.

14. Цыганкова С.Т., Громова С.А., Акимова Н.И. К состоянию клеточного и гуморального иммунитета у больных периоральным дерматитом и розацеа // VI Всерос. съезд дерматол. и венерол.: тез. докл. – Челябинск, 1989. – С. 400-402.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

15. Bevins P., Charles L. Rosacea: skin innate immunity gone awry? // *Nature Medicine*. – 2007. – V. 13, N 8. – P. 904-906.

16. Темников В.Е., Ометов В.К. Клиническое значение иммунных нарушений при розовых угрях // Тез. науч. работ VI Росс. съезда дерматовенерол. – Казань, 1996. – Ч. 1. – С. 141.

17. Коган Б.Г., Степаненко В.І. Порушення імунного статусу організму хворих на розацеа, демодекоз і періоральний дерматит, з урахуванням патогенетичного значення інвазії шкіри кліщами демоцидами // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2005. – №2 (17). – С. 20-25.

18. Громова С.А., Владимиров В.В., Курьянова О.Н. Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, E у больных периоральным дерматитом и розацеа // Тез. докл. VI Всерос. съезда дерматол. и венерол. – 1989. – Ч. 2. – С. 369-370.

STATUS OF IMMUNE SYSTEM AT ROSACEA AGAINST A BACKGROUND OF PARASITOSE

M.T. Kovalchuk

SUMMARY. By means of examination of patients with rosacea and parasitoses it was revealed that their immune status at contaminant lamblasis is changes considerably: the level of general T-lymphocytes and T-suppressors decreases reliably as compared to healthy people and concentration of IgM and IgE increases. Contaminant demodexosis is also accompanied with significant decrease of level of T-helpers.

Key words: rosacea, lamblasis, demodexosis, immune status.

© Журило О.А., Ліскіна І.В., Барбова А.І., 2009
УДК 616.24-002.5-089.091.8-093/-098

О.А. Журило, І.В. Ліскіна, А.І. Барбова

НОВА ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ
ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ
ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ
ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЯ

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського

Проведено аналіз даних морфологічного дослідження резектованих фрагментів легень з приводу не ефективно лікованого легеневого туберкульозу та сучасного мікробіологічного вивчення клінічного матеріалу цих же хворих. Визначено гістоморфологічні особливості та клініко-морфологічні форми легеневого туберкульозу, які потребують хірургічного втручання, а також результативність мікробіологічних досліджень і структуру медикаментозної резистентності штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ). З'ясовані вірогідні взаємозв'язки між деякими морфологічними характеристиками та даними мікробіологічного дослідження, висунуті можливі припущення щодо природи їх виникнення.

Ключові слова: туберкульоз легень, хірургічне лікування, морфологічні та мікробіологічні особливості.

Відомо, що з середини 90-х років минулого сторіччя і до теперішнього часу реєструється стабільне зростання захворюваності та смертності від

туберкульозу в більшості країн світу. Зростає кількість осіб із розповсюдженими, тяжкими та гостро-прогресуючими формами деструктивного туберкульозу органів дихання, для яких сучасні схеми хіміотерапії виявляються недостатньо ефективними. Водночас відмічається зростання кількості хворих, які виділяють хіміорезистентні штамми *M. tuberculosis*, останні негативно впливають на дієвість комплексного застосування сучасних протитуберкульозних засобів та призводять до зростання різних ускладнень [1]. Ось чому на теперішній час у рекомендаціях ВООЗ та розроблених в Україні документах державного рівня щодо медичного ведення хворих на туберкульоз [2, 3] є чіткий перелік рекомендацій та вказівок стосовно доцільності проведення хірургічного лікування такого контингенту хворих.

Слід зазначити, що в літературі представлені лише поодинокі повідомлення щодо вивчення власне активності та перебігу туберкульозного

запального процесу за патоморфологічними даними на момент оперативного втручання та відповідних результатів мікробіологічних досліджень у цих хворих з урахуванням структури медикamentозної стійкості (МС) у виявлених мікобактерій. Недостатньо з'ясовані можливості впливу різних штамів МБТ на перебіг легеневого туберкульозу й, відповідно, на патоморфологічні особливості запального процесу в легенях, недостатньо вивчені питання щодо мікробіологічної результативності досліджень саме харкотиння та/або мазків з операційного матеріалу при різних формах легеневого туберкульозу, можливість взаємозв'язку з наявністю різного рівня хіміорезистентності виділених штамів МБТ.

Таким чином, метою дослідження було з'ясувати, за результатами гістоморфологічного дослідження і мікробіологічного вивчення операційного матеріалу та мокротиння хворих на туберкульоз легень, найбільш розповсюджені клініко-морфологічні форми легеневого туберкульозу, які потребують хірургічного лікування, та результативність мікробіологічних досліджень різного матеріалу від цих хворих, наявність хіміорезистентності МБТ та можливі взаємні зв'язки між цими чинниками.

Іації іде і іаодіде

До групи дослідження спочатку було залучено 104 хворих з верифікованим діагнозом туберкульозу легень. Підтвердження діагнозу ґрунтувалося переважно на результатах мікробіологічного дослідження (виявлення кислотостійких бактерій (КСБ) у мазках мокротиння та/або операційному матеріалі чи методом посіву) та за комплексом інших клініко-лабораторних показників. Хворі були прооперовані з приводу туберкульозу легень в період 2005-2007 рр. Додатковим доказом правильності встановленого діагнозу у деяких випадках була позитивна динаміка стану хворих внаслідок проведення тестового протитуберкульозного курсу хіміотерапії. Однак, зважаючи на мету та методологічні підходи дослідження, з цієї групи хворих був відібраний лише 91 пацієнт – усі хворі з проведеним мікробіологічним дослідженням.

Були здійснені наступні оперативні втручання: первинна пульмонектомія (24 особи, 26,7 %), заключна пульмонектомія (4; 4,4 %), часткова резекція (26; 28,9 %), сегментарна резекція (22; 24,4 %), полісегментарна резекція (11; 12,2 %), двочасткова резекція (3 особи, 3,3 %).

Виконане гістоморфологічне дослідження операційного матеріалу в усіх випадках хірургічного втручан-

ня, які увійшли в групу вивчення. Матеріал кожного випадку включав 3-8 шматочків легеневої тканини та, у деяких випадках, – декілька внутрішньогрудних лімфатичних вузлів; у середньому 5 шматочків. В усіх випадках отримана морфологічна верифікація специфічного туберкульозного запального процесу та уточнені патологоанатомічні форми легеневого туберкульозу. Додатково визначали ступінь активності запального процесу на момент хірургічного втручання, яку умовно розподілили на високу (56 випадків, з них 34 – з фіброзно-кавернозним туберкульозом (ФКТ), помірну (28 випадків) та низьку (7 випадків, усі при туберкуломах).

Ѓаџоџоаде діїїїаіііа іа іа іаіііаіііі

Мікробіологічне дослідження включало: бактеріоскопію, посіви на живильне середовище Левенштейна-Єнсена і Фінн-2 та визначення чутливості до антимікобактерійних препаратів (АМБП) I та II ряду. Чутливість МБТ до АМБП визначали згідно зі стандартами [3, 6], тобто: чутливі МБТ, моно-, полі-, та мультирезистентні МБТ, а також МБТ з розширеною резистентністю до АМБП.

Ріст культур на середовищі також умовно оцінювали за шкалою градацій: від 0 до 4+, згідно з кількістю КСБ, що зростали на середовищі (в статистичних розрахунках – умовні одиниці від 1 до 5), відповідно до стандартів [3].

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням основних методів кореляційного аналізу: таблиць часток і пропорцій, рангової кореляції Спірмена, рангової кореляції Кендала, дисперсійного аналізу тощо [7]. Було з'ясовано, що для отриманих результатів найбільш адекватними для пошуку вірогідних взаємозв'язків є застосування багатопільних таблиць часток та пропорцій.

Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету, у рамках планової науково-дослідної роботи Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського.

Висока активність туберкульозного запального процесу визначалася за наявності в легеневої тканині значних за розмірами, численних вогнищ розпаду, переважно у вигляді казеозного некрозу, в оточенні макрофагальних (одно- та багатоядерних) клітинних елементів – як неспецифічних, так і клітин типу Пирогова серед шару молоді грануляційної тканини або ж у товщі валиків переважно з епітеліоїдноклітинних елементів; з присутністю значної кількості лімфоїдноклітинних вогнищ, дифузно розташованих серед легеневої паренхіми. Найбільша кількість таких вогнищ спо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стерігалася безпосередньо в периферичних ділянках специфічних фокусів запалення: в зовнішніх прошарках стінки каверни та біля специфічних гранульом при ФКТ, в безпосередній близькості до капсули туберкулом або ж у вогнищах специфічного запально-клітинного інфільтрату при інших формах туберкульозу легень. Нерідко знаходили вогнища некробіотичних змін в оточенні значних скупчень нейтрофільних гранулоцитів, які, як правило, супроводжують вогнища казеозного некрозу. У випадках ФКТ завжди визначалися розростання зрілої грубоволокнистої сполучної тканини з формуванням численних грубих тяжів та загальною перебудовою легеневої тканини різного ступеня, переважно поза межами вогнищ гострих запальних змін тканини. Типові туберкульозні гранульоми нечисленні, але спостерігалися нерідко. Характерним спостереженням є специфічний запальний процес у стінках бронхів і бронхіол, дифузні ангіїти судин середнього калібру [4, 5]. У випадках туберкулом на користь високої активності специфічного запалення свідчила виражена перифокальна запальна реакція, з формуванням численних гранульом в їх капсулах, множиною лімфоїдноклітинних скупчень у товщі та біля капсули, наявністю «свіжих» вогнищ відсіву у віддалені від туберкулом ділянки паренхіми, переважно у вигляді формування типових гранульом.

Помірна активність туберкульозного запалення визначалася за наявності хоча б невеликих вогнищ мало зміненої легеневої паренхіми, поодиноких, невеликих за розмірами, некробіотичних вогнищ, поряд з якими зрідка могли спостерігатися багатоядерні макрофаги, грануляційна тканина без ознак специфічності, відносного зростання об'єму зрілої фіброзної тканини. Лімфоїдноклітинні скупчення залишалися численними. Гранульоми переважно зрілого клітинного складу (епітеліоїдноклітинні, з можливим включенням гігантських багатоядерних макрофагів).

Низька або незначна активність запалення характеризувалася відсутністю «свіжих» некротичних вогнищ, а старі казеозні маси були звичайно оточені «зрілою» капсулою з широким шаром фіброзної тканини, переважно з колагенових волокон; в їх масі та безпосередньо в капсулі часто визначалися вогнища звапніння, нерідко – явища гіалінозу. В капсулі практично не визначалися активні процеси гранульоматозного утворення, а переважало фіброзоутворення з формуванням грубоволокнистих тяжів сполучної тканини, які,

як правило, «умовно радіально» відходять від капсули навколо фокусу некрозу та/або каверни чи центральної частини туберкуломи. Гігантських багатоядерних клітин практично не було або вони визначалися як «рештки» у вигляді зморшкуватої клітинної мембрани, всередині якої могли бути нечіткі контури уламків ядер. Лімфоїдноклітинні скупчення були зменшені у розмірах та чисельності (на умовну одиницю площі).

З метою подальшого кореляційного аналізу отриманих результатів умовно прийняли наступну градацію морфологічної активності туберкульозного запалення: 3 – висока, 2 – помірна та 1 – низька.

Серед хворих, які були прооперовані з приводу туберкульозу, як з'ясовано за клініко-патологоанатомічними даними, діагностовано наступні форми легеневого туберкульозу (у порядку зменшення кількості): фіброзно-кавернозний (46 випадків), туберкуломи (солітарні або множинні) – 37 та 8 – інші форми (інфільтративний туберкульоз та казеозна пневмонія). Серед пацієнтів переважали чоловіки, особливо з фіброзно-кавернозною формою туберкульозу.

Привертає увагу досить молодий вік контингенту, що потребує хірургічного лікування. Тобто захворювання з несприятливим перебігом, який вимагає додаткового хірургічного втручання з метою підвищення ефективності лікування, вражає людей найбільш працездатного віку.

Основними причинами, які вимагали хірургічного втручання відповідно до рекомендацій Міжнародної спілки з боротьби з туберкульозом [2, 8], були: бактеріовиділення, що зберігалася, незважаючи на проведену хіміотерапію; медикаментозно-резистентні форми туберкульозу; округле утворення (або декілька утворень) в легенях.

Показовими виявилися результати комплексного мікробіологічного дослідження у таких хворих. Визначено, що в 40 випадках (44,0 %) МБТ не виявлялися методом посіву (та/або мікроскопії), тоді як у 51 (56,0 %) хворого отриманий позитивний результат відносно МБТ. Трохи частіше/легше збудник визначається в операційному матеріалі порівняно з результатами дослідження мокротиння в одних і тих же пацієнтів.

Чутливість МБТ до АМБП була визначена у 48 випадках. Серед хворих з різними формами легеневого туберкульозу лише в одному випадку з туберкуломою була збережена чутливість у МБТ, що склало 2,1 % від усіх випадків з вивченням чутливості МБТ до АМБП, тоді як було виявлено 47 ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

падків легеневого туберкульозу із хіміорезистентністю збудника (відповідно 97,2 %). З них монорезистентність зареєстрована лише в одному випадку – 2,1 %. Аналіз структури штамів МБТ показав, що мультирезистентні форми збудника встановлені в 29 (60,4 %) випадках, тобто їх більше половини від усіх виділених штамів. Нами також була відмічена досить суттєва частка штамів МБТ з розширеною резистентністю – 13 (27,1 %) в загальній структурі МС, тоді як полірезистентні штами складали 8,3 %.

Таким чином, стає очевидним, що штами МБТ з високим ступенем МС преважують у структурі хіміорезистентності, що є, на нашу думку, відображенням посилення негативних тенденцій у патоморфозі туберкульозу, й, відповідно, одним з важливих чинників розвитку несприятливої ситуації з хіміорезистентним туберкульозом в країні.

Досить показовими виявилися результати дослідження активності туберкульозного запального процесу (табл. 1).

Таблиця 1

Активність туберкульозного запалення згідно з даними гістологічного дослідження фрагментів легеневої паренхіми

Форма легеневого туберкульозу	Кількість хворих з різною активністю запального процесу, абс. число			
	Висока	Помірна	Низька	Всього
Туберкуломи	15	15	7	37
ФКТ	34	12	-	46
Інші форми	7	1	-	8
Усього	56	28	7	91

До морфологічних форм туберкульозу легень, які вимагають застосування хірургічного лікування внаслідок маніфестації прогресуючого перебігу, належать: ФКТ, казеозна пневмонія та інфільтративний туберкульоз (табл. 1), що добре узгоджується з результатами інших дослідників [9, 10]. Гістоморфологічне дослідження легень при цих формах туберкульозу вказує на наявність високої активності, рідше – помірної активності специфічного запалення [9]. Досить численні випадки резекції туберкулом легень свідчать, що саме при такій формі туберкульозу легень можна виявити будь-яку активність специфічного запального процесу, оскільки її неможливо правильно оцінити до гістоморфологічного дослідження. Загалом можна зазначити, що серед усіх випадків кількісно переважали форми з високою активністю туберкульозного запалення – 56 випадків (61,5 %).

Суттєвою складовою дослідження було виявлення можливих взаємних зв'язків або кореляцій між гістологічно верифікованим рівнем активності специфічного запального процесу, результативністю мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу від хворих (мокротиння та операційного матеріалу) та/або рівнем інтенсивності росту колоній мікобактерій при посівах на живильні середовища, клініко-морфологічними формами легеневого туберкульозу тощо.

Перш за все була вивчена можливість зв'язку гістологічної активності туберкульозного процесу

в легенях з інтенсивністю росту МБТ за результатами посівів мокротиння та операційного матеріалу у пацієнтів. Такого зв'язку при застосуванні вищезазначеного статистичного аналізу не виявлено.

Наступним припущенням був можливий взаємозв'язок між гістологічною активністю туберкульозу та загальним рівнем виявлення МБТ у хворих (результативністю поєданого мікробіологічного дослідження мокротиння та операційного матеріалу). Отримали наступні результати: при туберкуломах легень така залежність не спостерігається, тоді як при ФКТ існує вірогідний зв'язок ($p < 0,05$). Для інших форм туберкульозу таку залежність не вивчали внаслідок малого числа спостережень.

Далі було зроблено припущення про можливість залежності між рівнем гістологічної активності усіх випадків, що увійшли в групу дослідження, та загальною результативністю мікробіологічного культурального дослідження, тобто, чи існує залежність між активністю туберкульозу легень, незалежно від його клініко-морфологічної форми, та частотою виявлення МБТ. Розрахунки підтверджують вірогідну наявність такого взаємозв'язку ($p < 0,01$).

Також проаналізовані можливості вірогідної залежності між клініко-морфологічними формами легеневого туберкульозу та результативністю мікробіологічного дослідження окремо мокротиння та операційного матеріалу. Статистично доведено дуже високий рівень зв'язку між цими по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

казниками, з реальним рівнем вірогідності $p < 0,001$. Найбільша залежність була виявлена між позитивними результатами посіву мокротиння та формою легеневого туберкульозу.

Отримані результати статистичного аналізу взаємозв'язків потребують їх практичного і теоретичного обґрунтування, тобто пояснення виявлених природних феноменів патології. По-перше, відсутність можливого зв'язку між активністю процесу за гістоморфологічними даними та інтенсивністю росту МБТ на середовищах можна пов'язати з випадковим характером забору операційного матеріалу. Безумовно, лікар-хірург не може візуально визначити ділянку легені з найбільш активними проявами специфічного запалення, тобто з максимальним скупченням МБТ. Крім того, можливо, мають значення й розміри та тканинний характер операційного матеріалу. Доцільно також зазначити, що на результативність виявлення МБТ в мокротинні впливає правильний забір матеріалу, тобто медичні працівники повинні провести інструктаж з пацієнтом стосовно того, щоб клінічна проба містила мокротиння, а не слину.

Пояснити взаємозв'язок між гістологічною активністю туберкульозу та загальним рівнем виявлення МБТ у хворих (результативністю поєднаного мікробіологічного дослідження мокротиння та операційного матеріалу) при різних формах легеневого туберкульозу можна наступним чином. Відомо, що своєрідна гістологічна структура туберкулом включає формування високої щільної сполучкотканинної капсули навколо вогнища казеозу. Згідно з даними літератури, саме в масах казеозу та у внутрішньому прошарку капсули скупчується основна кількість МБТ [5, 8]. Тому не дивно, що поза межами туберкулом, в легеневій паренхімі та бронхах, їх кількість недостатня для позитивного мікробіологічного висновку. До того ж саме при туберкуломах, як окремій формі легеневого туберкульозу, у ряді випадків визначається низький рівень активності туберкульозного запалення за гістологічними даними. При ФКТ найбільша кількість МБТ знаходиться в кавернах та свіжих вогнищах розпаду, які майже завжди мають анатомічне сполучення з бронхіальним деревом [5]. Тому стає зрозумілим факт, що значна (достатня) кількість мікобактерій легко потрапляє в бронхи та, відповідно, міститься в мокротинні хворого. При заборі хірургічного матеріалу для мікробіологічного дослідження останній завжди отримують з каверн, тобто ділянок, потенційно найбільш вигідних з точки зору отримання пози-

тивного мікробіологічного результату. Врахування загальної мікробіологічної результативності дає повнішу характеристику взаємовідносин деяких особливостей біології збудника (динаміки його кількісного розподілу в легеневій паренхімі) з патогістологічними особливостями ФКТ.

Доречно відмітити, що досить цікавими є результати припущення наявного зв'язку між формами легеневого туберкульозу й результативністю мікробіологічного дослідження різного клінічного матеріалу (мокротиння й операційного матеріалу). Основні передумови до можливого пояснення такого феномену, на нашу думку, такі ж, що й вищезазначені. Доцільно лише уточнити, що у випадку дослідження мокротиння (отриманий найбільш високий рівень зв'язку) першочергове значення має наявність значної кількості МБТ саме в порожнинах бронхіального дерева, для їх вільного потрапляння в мокротиння хворих. Відносно анатомічного зв'язку каверн з бронхами у випадках ФКТ вже згадувалося раніше; стосовно туберкулом можна припустити, що при множинних туберкуломах значно зростає вірогідність залучення у специфічний процес сусідніх до туберкулами бронхіол або бронхів, а при прогресуванні запалення, з наростанням некротичних змін та ступеня ушкодження природного аеро-гістологічного бар'єру, полегшується шлях бактерій крізь уражені стінки бронхіол. Однак вірогідність розвитку такого варіанту патогенезу значно менша, ніж при ФКТ, про що й свідчать результати статистичного аналізу. Додаткове зіставлення результатів виявлення МБТ у мокротинні та в операційному матеріалі одного й того ж хворого, незалежно від клініко-морфологічної форми туберкульозу (в усіх наявних випадках), дало змогу дійти висновку, що у випадках посівів мокротиння і тканини легені, за наявності МБТ у мокротинні, обов'язкова їх наявність і в операційному матеріалі, тоді як виявлення МБТ в операційному матеріалі далеко не завжди супроводжується таким же результатом при посіві мокротиння, причому незалежно від стадії активності специфічного запалення (прогресування або ремісії). Загалом, такі спостереження добре узгоджуються з припущеннями природного місця розташування МБТ у тканинах легень при різних формах легеневого туберкульозу [5, 8].

Найбільш розповсюдженими клініко-морфологічними формами легеневого туберкульозу, які потребують хірургічного лікування, є фіброзно-кавернозний туберкульоз та туберкулами легень.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед пацієнтів, які також підлягають оперативним втручанням, є хворі на туберкульоз легень у формі казеозної пневмонії та з прогресуючим інфільтративним туберкульозом. Хіміорезистентний туберкульоз притаманний 98,0 % такого контингенту хворих.

Загальна результативність мікробіологічного культурального дослідження складає 56,0 % випадків, тобто трохи більше половини з усіх прооперованих хворих, яким діагноз був підтверджений гістоморфологічним дослідженням операційного матеріалу з визначенням рівня активності специфічного запального процесу на момент оперативного втручання. Високий рівень активності туберкульозного процесу за гістологічними ознаками визначається у більшості хворих на момент операції – у 56 пацієнтів (61,5 %) з групи дослідження.

Висновки

1. Виявлено взаємозалежність високого ступеня між формами легеневого туберкульозу та результативністю мікробіологічного дослідження як мокротиння цих хворих, так і операційного матеріалу.

2. Встановлено вірогідний взаємозв'язок між рівнем гістологічної активності туберкульозного процесу та результативністю мікробіологічного дослідження при ФКТ, тоді як при туберкуломах легень така залежність не знайдена.

3. Виявлено залежність між активністю туберкульозу легень за гістологічними даними, незалежно від його клініко-морфологічної форми, та загальною частотою виявлення МБТ в клінічному матеріалі.

Література

1. Шайхаев А.Я., Наумов В.Н. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких при полирезистентности возбудителя // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2000. – № 4. – С. 24-26.
2. Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. Наказ МОЗ України від 09.06.06 р. № 384.
3. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. Наказ МОЗ України від 06.02.02 р. № 45. – 118 с.

4. Тканевые и клеточные реакции легких при лекарственно-устойчивом туберкулезе / Ю.Р. Зюзя, Л.Н. Лепеха, Л.Е. Гедымин и др. // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 8. – С. 53-57.

5. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И. Остропрогрессирующий туберкулез легких: морфологические и бактериологические особенности // Там же. – 2003. – № 3. – С. 32-35.

6. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 3. – С. 35-39.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

8. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену: Пер. с англ., 2-ое изд. – ВОЗ, Женева, 2004. – 387 с.

9. Казак Т.И., Трегубов Е.С., Бердников Р.Б. Морфологическая характеристика резектатов легких, удаленных по поводу туберкулеза // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 12. – С. 32-34.

10. Грачева Н.И. Сегментарная патология легочного туберкулеза (по резекционному и секционному материалу) // Там же. – 2003. – № 3. – С. 55-60.

MODERN MORPHOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL PECULIARITIES OF LUNG TUBERCULOSIS WHICH DEMANDS SURGICAL TREATMENT

O.A. Zhurylo, I.V. Liskina, A.I. Barbova

SUMMARY. *The analysis of morphological investigation of resectioned lung parenchyma fragments due to ineffective treatment of pulmonary tuberculosis and modern microbiological examination of clinical material from the same patients was performed. Histological and morphological peculiarities were studied, clinical-morphological forms of pulmonary tuberculosis which demand surgical intervention were established. Additionally, effectiveness of microbiological examination and structure of chemo resistance of mbt strains in these cases were investigated. The relationships between some morphological characteristics and microbiological results were statistically verified. The probable versions of its origin were proposed.*

Key words: lung tuberculosis, surgical treatment, morphological and microbiological peculiarities.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2009
УДК 612.017.1:616-002.5

І.Л. Платонова, О.А. Ткач, Г.А. Іванов, О.В. Павленко, М.Б. Пурська,
Г.В. Щурко, О.І. Топорович, Є.І. Писаренко, Н.Р. Гречуха, Г.Д. Штибель

ІІЕАÇÍÈÈÈ²ìÓÍÎËÎÃ²×ÍÎ⁻ÐÅÀÊÒÈÀÍÎÑÒ²ÕÂÎÐÈÕÍÀ
ÃÃÑÒÐÓÈÒÈÀÍÈÈÒÓÁÃÐÈÓËËÇÈÃÃÍÛÂÓÌÎÃÒ
ÊÎÌËÊÃÊÑÍÎÃÎÎÎ²ÃÍÎ²²ÃÍÀÍÍÑÒÀÍÃÀÐÒÈÇÎÃÀÍÈÕ
ÐÃÆÈÌ²ÂÕ²Ì²ÎÒÃÐÃ²⁻ÒÀÃÒÃÐÃÍÒÍÈÕÌÃÒÎÃ²Ã
Ë²ÊÓÃÀÍÍ

Львівський науково-дослідний інститут епідеміології і гігієни МОЗ України

У 66 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень вивчали вплив стандартизованого антимікобактерійного лікування і комплексного поєднання хіміотерапії з еферентними методами на показники Т-, В-ланок та специфічного протитуберкульозного імунітету. Хворі з обмеженими деструктивними змінами, на фоні специфічного лікування, проходили курс озонотерапії, шляхом ендovasкулярного введення озонованого розчину 0,9 % хлориду натрію, пацієнти з поширеними процесами – озонотерапію у поєднанні з внутрішньосудинним лазерним опроміненням крові.

Застосування еферентних методів в інтенсивній фазі антимікобактерійної терапії вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень сприяло зменшенню кількості сенсibiliзованих до туберкуліну Т-клітин (І-РУК), числа проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів (РБТЛ з ППД-Л), вмісту IgA, IgM, IgG, IgE, циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова: туберкульоз легень, імунітет, хіміотерапія, озонотерапія, внутрішньосудинне лазерне опромінення крові.

Антимікобактерійна хіміотерапія є основним методом лікування туберкульозу будь-якої локалізації. Найефективнішими схемами специфічної терапії на сьогодні є схеми, запропоновані ВООЗ. Згідно з чинними наказами МОЗ України, вони рекомендовані до застосування у нашій країні як базові. Короткострокові режими хіміотерапії (ХТ) із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, стрептоміцину сульфату, етамбутолу мають високу антимікобактерійну активність і знищують мікобактерії туберкульозу як у фазі активного росту, так і персистуючі форми з пригніченими про-

цесами метаболізму [1, 2]. Однак випадки непереносності хворими хіміопрепаратів, наявність виражених симптомів медикаментозної інтоксикації, негативний вплив великої кількості лікарських засобів на імунокомпетентні клітини, хіміорезистентний туберкульоз та ін. знижують її ефективність. Тому підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз невіддільне від пошуку нових хіміопрепаратів з антимікобактерійною активністю, розробкою нових схем лікування, доповнення класичних схем ХТ патогенетичними засобами, зокрема, немедикаментозного характеру (лазерне, ультрафіолетове опромінення крові, дія озону, ефект ультразвуку, магнітного поля й ін.) [3-8]. Проте, механізми дії еферентних методів лікування досліджені недостатньо і вимагають подальшого вивчення їх впливу на стан життєво важливих систем організму.

Метою роботи було порівняльне вивчення впливу стандартизованої антимікобактерійної терапії та комплексного поєднання специфічного лікування й еферентних методів (озону, внутрішньосудинного лазерного опромінення крові) на імунний статус вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень.

Іацііòèììåîîðè

Комплексне імунологічне обстеження з вивченням стану Т-, В-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету проводили у 66 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень (дисемінована та інфільтративна форми), які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському регіональному фтизіопульмонологічному лікувально-діагностичному центрі. Хворим крім стандартизованої антимікобак-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

теріїної терапії призначали курс еферентних методів, зокрема, внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду (0,9 % NaCl) і внутрішньосудинне лазерне опромінення крові (ВЛОК). Спосіб еферентної терапії підбирали залежно від поширеності туберкульозного процесу.

15 пацієнтів (8 чоловіків і 7 жінок віком від 25 до 40 років) з обмеженим деструктивним процесом у легенях (1, 2 порожнини розпаду малого або середнього розміру, обмежений інфільтрат або вогнищева дисемінація в межах однієї-двох часток легень) отримували курс озонотерапії й увійшли в першу дослідну групу. Озонотерапію проводили в режимі, який включав 18 процедур ендоваскулярного введення 200 мл озонованого 0,9 % NaCl з максимальною концентрацією озону (O_3) – 12 мг/л.

Курс озонотерапії починали на 2-3-му тижні інтенсивної фази стандартизованого лікування за схемою: перші 5-6 процедур щоденно, з наступним поступовим збільшенням вмісту озону в розчині на 2 мг/л до отримання концентрації O_3 12 мг/л, з подальшим її утримуванням на цьому ж рівні та проведенні процедур через день.

Озонування 0,9 % NaCl здійснювали апаратом для озонування розчинів і крові «Озон УМ-80».

20 осіб з тяжкими поширеними процесами в легенях – двобічна дисемінація, полікаверноз, масивні інфільтративні зміни в межах частки – увійшли до другої дослідної групи, яким на основі ХТ проводили аналогічний курс внутрішньовенного введення озонованого 0,9 % NaCl та ВЛОК. Серед них переважали чоловіки (64 %), середній вік 30 років. Внутрішньосудинне опромінення крові починали на піку максимальної концентрації озону (12 мг/л) і проводили гелій-неоновим лазером (0,632 мкм) з використанням частотних модуляцій (100 тис. Гц). Потужність променя на кінці світловода становила 4,0-4,5 мВт, експозиція 30 хв. Процедури проводилися через день, по чергово з введенням озонованого розчину 0,9 % NaCl. Кількість ВЛОК – 9 процедур.

Вибір максимально переносної дози і концентрації озono-кисневої суміші базувався на аналогічних дозах озону, які використовувались при тяжких гнійних патологіях (перитоніт, остеомієліт), оскільки саме цим дозам притаманна найбільша антибактерійна дія.

Імунологічні дослідження у хворих проводили до та після завершення курсу еферентної терапії.

У контрольну групу увійшов 31 хворий на деструктивний туберкульоз легень (14 осіб з обмеженими процесами, 17 – з поширеними деструктивними змінами), яким призначалася тільки стандартизована антимікобактерійна терапія інтенсивної фази лікування, з проведенням імунологічних досліджень на 2- та 6-му тижні специфічної ХТ.

Визначення величин норми імунологічних тестів проведені у 30 практично здорових осіб – донорів. Стан Т-клітинного імунітету оцінювали за показниками Е-РУК, РБТЛ з ФГА. Загальну кількість Т-лімфоцитів (Е-РУК) визначали за реакцією спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана, їх проліферативну здатність (РБТЛ з ФГА) – на основі реакції бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном. Для оцінки специфічного протитуберкульозного імунітету використовували реакцію імунного розеткоутворення (І-РУК) і РБТЛ з ППД-Л. Функціональні особливості В-системи імунітету вивчали за допомогою визначення в сироватці крові хворих вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів класів А, М, G, Е. Визначення імунологічних показників проводили за загальноприйнятими методиками.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерного пакету програм у системі Excel [9].

Висновки дослідження

Імунологічні дослідження показали, що у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень – як з обмеженими, так і поширеними деструктивними змінами в легеневій тканині, порівняно з групою донорів (табл. 1), – наявне пригнічення Т-клітинного імунітету, виражене зменшенням загальної кількості розеткоутворюючих лімфоцитів (Е-РУК, $p < 0,05$) та пригніченням їх проліферативної активності (РБТЛ з ФГА, $p < 0,05$). Відмічене зростання показників специфічного протитуберкульозного імунітету: І-РУК та РБТЛ з ППД-Л, ($p < 0,001$); активування В-ланки імунітету, зокрема збільшення вмісту в крові IgE, IgA, IgM, IgG, рівня ЦІК ($p < 0,05$). Відзначимо, що порушення імунного захисту значніше у хворих з поширеними деструктивними процесами в легенях. Так, у цієї категорії осіб, відносно групи хворих з обмеженими процесами, наявне достовірне збільшення кількості імунних розеткоутворюючих клітин – ($7,8 \pm 0,2$) і ($7,1 \pm 0,1$) % відповідно, $p < 0,05$, вмісту в крові IgE – ($184,5 \pm 15,1$) проти ($132,6 \pm 12,6$) МО/мл, $p < 0,05$, IgA – ($4,51 \pm 0,26$) і ($3,49 \pm 0,34$) г/л, $p < 0,05$ та IgM – ($3,28 \pm 0,13$) проти ($2,65 \pm 0,16$) г/л, $p < 0,05$.

Отже, у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень наявне пригнічення Т-клітинного захисту, активування В-ланки та специфічного протитуберкульозного імунітету. Порушення імунного захисту значніше у хворих з поширеними деструктивними процесами в легенях.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджувані імунологічні показники у представників контрольної групи (обмежені й поширені процеси) на фоні 6-тижневої ХТ продовжували залишатися достовірно відмінними від величин нор-

ми. На рівні вихідних значень утримувалися показники клітинного імунітету (Е-РУК, І-РУК, РБТЛ з ФГА та РБТЛ з ППД-Л). Тенденція до зниження відмічалася серед показників гуморального захисту.

Таблиця 1

Динаміка показників імунологічної реактивності у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень під дією стандартизованої хіміотерапії інтенсивної фази лікування

Показник	Донори (n=30)	Контрольна група			
		Обмежені процеси (n=14)		Поширені процеси (n=17)	
		2-й тиждень хіміотерапії	6-й тиждень хіміотерапії	2-й тиждень хіміотерапії	6-й тиждень хіміотерапії
Е – РУК, %	52,2±2,8	30,4±3,2*	30,2±2,1*	28,3±3,5*	30,6±2,9*
І – РУК, %	5,0±0,6	7,1±0,1*	7,0±0,3*	7,8±0,2* ⁿ	7,3±0,3*
РБТЛ з ФГА, %	50,5±3,1	29,1±2,6*	29,3±3,2*	29,7±2,8*	28,3±4,1*
РБТЛ з ППД-Л, %	1,5±0,4	3,2±0,3*	2,9±0,2*	2,8±0,3*	2,9±0,1*
ЦІК, од. опт. щільн.	68,0±6,5	154,7±11,7*	137,8±8,3*	176,7±12,4*	153,5±11,2*
Ig E, МО/мл	90,0±7,5	132,6±12,6*	156,1±11,3*	184,5±15,1* ⁿ	176,7±9,3*
Ig A, г/л	1,88±0,21	3,49±0,34*	3,62±0,21*	4,51±0,26* ⁿ	3,93±0,38*
Ig M, г/л	1,15±0,23	2,65±0,16*	2,26±0,12*	3,28±0,13* ⁿ	2,68±0,17* ^o
Ig G, г/л	11,5±3,0	20,7±2,8*	18,9±3,1*	24,2±1,9*	21,5±2,8*

Примітки: * – зміни достовірні, порівняно з групою донорів ($p < 0,05-0,001$); ⁿ – відносно групи хворих з обмеженими процесами ($p < 0,05-0,001$); ^o – відносно початкових значень ($p < 0,05$).

Відновлення та нормалізація показників імунологічної реактивності протягом аналогічного проміжку часу перебігає значно швидше у хворих, яким стандартизовану ХТ доповнювали еферентними методами лікування. Так, у пацієнтів 1-ї дослідної групи після завершення курсу озонотерапії, порівняно до контролю (табл. 2), відмічено достовірне зменшення кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (І-РУК – (5,9±0,1) про-

ти (6,7±0,2) %, відповідно, $p < 0,001$, і (5,0±0,6) % у донорів, $p > 0,05$), пригнічення їх проліферативної активності (РБТЛ з ППД-Л – (1,9±0,1) проти (2,7±0,2) %, $p < 0,05$, і (1,5±0,4) % у здорових, $p > 0,05$), зменшення величин показників IgE – (121,8±8,5) проти (150,2±9,3) МО/мл, $p < 0,05$, і (90,0±7,5) МО/мл у донорів, $p < 0,05$), IgM – (1,78±0,11) проти (2,64±0,18) г/л, $p < 0,05$, і (1,15±0,23) г/л у донорів, $p < 0,05$).

Таблиця 2

Імунологічні показники до та після застосування еферентних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень

Показник	Озонотерапія (обмежені процеси) (n=15)		Озонотерапія + ВЛОК (поширені процеси) (n=20)	
	до проведення курсу	після закінчення курсу	до проведення курсу	після закінчення курсу
Е-РУК, %	29,6±1,4	31,4±1,2	30,7±3,1	33,6±2,6
І-РУК, %	6,7±0,2	5,9±0,1* ⁿ	7,6±0,2	6,4±0,2* ⁿ
РБТЛ з ФГА, %	27,5±2,6	34,0±3,3	28,8±1,9	32,0±2,2
РБТЛ з ППД-Л, %	2,7±0,2	1,9±0,1* ⁿ	2,5±0,3	1,7±0,2* ⁿ
ЦІК, од. опт. щільн.	148,7±15,7	133,0±9,4	189,5±10,5	138,1±14,6*
Ig E, МО/мл	150,2±9,3	121,8±8,5* ⁿ	160,7±10,5	118,7±12,6* ⁿ
Ig A, г/л	3,51±0,09	3,27±0,16	4,25±0,18	3,76±0,24*
Ig M, г/л	2,64±0,18	1,78±0,11* ⁿ	3,09±0,14	2,31±0,10*
Ig G, г/л	21,2±1,2	18,5±1,9	23,6±1,4	19,2±1,3*

Примітки: * – зміни достовірні відносно початкових значень ($p < 0,05-0,001$); ⁿ – порівняно з групою контролю після 6 тиж. хіміотерапії ($p < 0,05-0,001$).

У хворих 2-ї дослідної групи курс етіопатогенетичної терапії (озонотерапія та ВЛОК на фоні стандартизованого антимікобактерійного лікування) сприяє зменшенню (відносно показників контролю) величин І-РУК – $(6,4 \pm 0,2)$ проти $(7,6 \pm 0,2)$ % ($p < 0,05$); РБТЛ з ППД-Л – $(1,7 \pm 0,2)$ і $(2,5 \pm 0,3)$ % відповідно ($p < 0,05$); IgE – $(118,7 \pm 12,6)$ проти $(160,7 \pm 10,5)$ МО/мл ($p < 0,05$). Також в осіб цієї групи було достовірне зниження (відносно стартового рівня) вмісту в крові IgA, IgM, IgG та рівня ЦІК, які становили: $(3,76 \pm 0,24)$, $(2,31 \pm 0,10)$, $(19,2 \pm 1,3)$ г/л та $(138,1 \pm 14,6)$ од. опт. щільн. проти $(4,25 \pm 0,18)$, $(3,09 \pm 0,14)$, $(23,6 \pm 1,4)$ г/л та $(189,5 \pm 10,5)$ од. опт. щільн., відповідно ($p < 0,05$). Для порівняння, у хворих контрольної групи (поширені процеси) статистично достовірною, відносно початкових значень, була різниця між величинами показника IgM, який на початку лікування становив $(3,28 \pm 0,13)$ і $(2,68 \pm 0,17)$ г/л на 6-му тижні ХТ ($p < 0,05$).

Отже, комплексне поєднання специфічної ХТ та еферентних методів на етапі інтенсивної фази лікування деструктивного туберкульозу легень сприяє зменшенню кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-клітин (І-РУК), числа проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів (РБТЛ з ППД-Л), вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, IgE, ЦІК.

Абстракт

1. У вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень встановлене пригнічення Т-клітинного захисту, активування В-ланки та специфічного протитуберкульозного імунітету. Порушення імунного захисту значніше у хворих з поширеними деструктивними процесами в легенях.

2. Застосування еферентних методів в інтенсивній фазі антимікобактерійної терапії вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень сприяє зменшенню кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-клітин (І-РУК), числа проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів (РБТЛ з ППД-Л), вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, IgE, ЦІК.

3. Зниження показників туберкулінової алергії та гуморального імунітету у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень під дією сумарних впливів етіопатогенетичної терапії, очевидно, пов'язане з посиленням елімінації бактерій і може зумовлюватися бактерицидною дією озону і ВЛОК на мікобактерійні клітини та активуванням імунного захисту хворих.

Висновки

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні. – Київ: Здоров'я, 2007. – 662 с.
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії. – Київ: Медицина, 2007. – 478 с.
3. Русакова Л.И., Добкин В.Г., Овсянкина Е.С. Эффективность использования надвенозного лазерного облучения крови в лечении распространенного туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 8. – С. 16-18.
4. Действие ультрафиолетового лазерного излучения на внеклеточные и фагоцитированные микобактерии туберкулеза in vitro / Файзуллин Д.Р., Еремеев В.В., Кузьмин Г.П. и др. // Там же. – 2002. – № 12. – С. 56-58.
5. Белянин И.И., Титюхина М.В. Усиление эффекта химиотерапии туберкулеза парентеральным введением растворенного озона // Там же. – 2000. – № 6. – С. 57-61.
6. Использование растворенного озона при лечении экспериментального туберкулеза у мышей / Белянин И.И., Шмелев Е.И., Мартынова Л.П. и др. // Там же. – 2004. – № 10. – С. 36-39.
7. Баласанянц Г.С. Эффективность применения ультразвукового облучения селезенки у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких // Там же. – 2002. – № 6. – С. 24-30.
8. Яковлева Л.П., Линева З.Е., Можокина Г.Н. Электромагнитное излучение крайне высокой частоты в комплексном лечении больных распространенным инфильтративным туберкулезом легких // Там же. – 2001. – № 2. – С. 11-12.
9. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабыч П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2000. – 186 с.

INDEXES OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS UNDER CONDITIONS OF COMPLEX COMBINATION OF THE STANDARDIZED MODES OF CHEMOTHERAPY AND EFERENT METHODS OF TREATMENT

I.L. Platonova, O.A. Tkach, H.A. Ivanov, O.V. Pavlenko, M.B. Purska, H.V. Shchurko, O.I. Toporovych, Ye.I. Pysarenko, N.R. Hrechukha, H.D. Shtybel

SUMMARY. The comparative study of influence of the standardized antimycobacterial treatment and complex combination of chemical- and etiopathogenic therapy on the indexes of T-, B- links and specific antituberculous immunity in 66 first-diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis was conducted. Patients with the limited destructive changes against a background of specific treatment, were undergone the course of ozonotherapy, using endovascular introduction of

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ozonized 0,9 % solution of NaCl. Patients with widespread destructive processes were undergone the course of ozonotherapy in combination with the intravessel laser irradiation of blood.

Using of eferent methods in the intensive phase of antimycobacterial therapy of the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis, promotes the diminishing of amount of sensibilized to the

tuberculin T-cells (I-RUC), quantity of proliferating under the effect of PPD-L lymphocytes (RBTL from PPD-L), maintenance of IgA, IgM, IgG, IgE circulating immune complexes.

Key words: pulmonary tuberculosis, immunity, chemotherapy, ozonotherapy, intravessel laser irradiation of blood.

© Корнага С.І., 2009

УДК 616.24-002.5-085.28-06:616.12-008

С.І. Корнага

АА Ì Î Ä È Í À Ì ² × Í ² Ò À Å Æ Å Æ Ò Ð Î Ê À Ð Ä ² Î Æ Ð Å Ò ² × Í ² Ç Ì ² Í È
Â Ì Ð Î Æ Å Æ ² À Í Ò È Ì ² È Î Å Æ Æ Ò Å Ð ² È Í Î Ò Å Ð À Ì ² Ò Æ Î Ð È Ò
Í À Ò Ó Å Æ Æ È Ó Æ Æ Î Ç Æ Å Æ Å Í Æ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У хворих похилого віку, порівняно з пацієнтами середнього і зрілого віку, компенсаторно-приспосувальні механізми до хіміопрепаратів були обмежені, що проявлялося частішими скарг, погіршенням гемодинамічних, електрокардіографічних показників і значною частотою побічних реакцій, зокрема з боку серцево-судинної системи. Ці хворі потребують особливого індивідуального підходу при проведенні антимікобактерійної терапії, своєчасного використання адекватної патогенетичної терапії, спрямованої на покращання обмінних процесів в організмі в цілому і, зокрема, серцево-судинній системі.

Ключові слова: туберкульоз легень, антимікобактерійна терапія, серцево-судинна система.

Ситуація з туберкульозу складна і загрозлива в багатьох країнах світу, у тому числі й в Україні. За останні 10 років захворюваність на туберкульоз в Україні зросла в 1,6 разу і досягла у 2007 р. рівня 79,8 на 100 тис. населення. Серед хворих на вперше діагностований туберкульоз приблизно 67 % – це особи соціально незахищені, зокрема люди похилого віку [1]. Частка літніх людей серед вперше виявлених хворих на туберкульоз легень зростає. Проблема туберкульозу в осіб похилого і старечого віку є актуальною і найменш висвітленою в теперішній літературі [2, 3].

Захворюваність на туберкульоз серед людей цієї вікової групи висока, а пізнє виявлення захворювання зумовлене труднощами залучення цих осіб до обстеження. Хворі на туберкульоз похилого віку особливо епідеміологічно небезпечні, оскільки клінічна картина захворювання часто своєрідна, атипична, передусім у поєднанні із супутніми захворюваннями. Пацієнти похилого віку погано переносять лікарські препарати, зокрема туберкулостатики [4-6]. Режими лікування, згідно з вимогами ВООЗ, такі ж, як і у пацієнтів молодших вікових груп [5, 7]. Загалом, у більшості випадків антимікобактерійна терапія приводить до повної ліквідації туберкульозної інтоксикації, до знебацилення і загоєння порожнин розпаду, до видужання. Проте, поряд з позитивним впливом лікування, хіміопрепарати не є байдужими для організму і, передусім, для серцево-судинної системи у хворих, різних за віком, що недостатньо висвітлено в літературі останніх десятиріч.

Мета роботи – вивчити стан серцево-судинної системи хворих похилого віку в процесі хіміотерапії порівняно з пацієнтами середнього та зрілого віку.

Іації іòè і і ãòîðè

Функціональний стан серцево-судинної системи вивчено у 40 хворих похилого віку на вперше діагностований туберкульоз легень. Вік пацієнтів коливався від 60 до 75 років. Осіб чоловічої статі було 27, жіночої – 13. За клінічними формами туберкульозу хворі розподілилися таким чином: дисемінована форма була у 13, інфільтративна – у 26 і фіброзно-кавернозна – в 1 пацієнта. Порожнини розпаду констатовані у 32, мікобактерії туберкульозу виділяли 34 пацієнти. Хворих до 60 років також було 40, у тому числі чоловічої статі 28, жіночої – 12. Деструкції легеневої тканини виявлені у 32, мікобактерії туберкульозу виділяли 33 хворих. Усім пацієнтам, крім загальноклінічного дослідження, вимірювали артеріальний тиск, вираховували середній динамічний тиск за формулою Хікема, хвилинний та ударний об'єм крові – за формулою Старра і периферичний опір судин – за формулою Пуазейля, а також записували електрокардіограму у 3 стандартних, 3 підсиленних і 6 грудних відведеннях. Дослідження проводили до лікування, через 3 і 6-8 місяців хіміотерапії. Антимікобактерійну терапію проводили згідно з режимами, рекомендованими ВООЗ. Цифровий матеріал дослідження підлягав статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

Ðàçòëóðàðè ðîññèäæàíó ðà ðð íàçíâèððáíó

При ушпиталенні хворі похилого і молодшого віку скаржилися на біль в ділянці серця (6 осіб похилого віку і 2 молодших), серцебиття (відповідно 7 і 2), задишку (11 і 5), біль у правому підребер'ї (5 і 2). Тони серця були приглушені відповідно у 3 і 1 хворого, систолічний шум – по 1 і акцент другого тону на легеневої артерії – у 4 і 2 пацієнтів. Ціаноз губ і збільшення печінки відмічено у 5 і 2 осіб.

У процесі антимікобактерійної терапії симптоми серцево-судинної патології зникли у 6 із 13 хворих похилого віку, а у пацієнтів молодшого віку – у 4 із 7. В той же час в інших 6 осіб похилого віку з'явилися біль в ділянці серця (4), серцебиття (3), задишка (5), біль в правому підребер'ї (2), набряк нижніх кінцівок (1), глухі тони серця (2) і акцент другого тону на легеневої артерії (4). Крім цього, у п'яти хворих до 8-го місяця лікування відмічено акцент II тону на аорті, що зумовлено підвищенням артеріального тиску. Подібна негативна кардіологічна симптоматика у хворих молодших 60 років мала місце вдвічі рідше.

Загалом, у процесі хіміотерапії побічні реакції спостерігалися в обох вікових групах – у 20 і 11 (відповідно у 50,0 і 27,5 %) хворих, із них токсичні – у 12 і 3, алергічні – у 5 і 7, токсико-алергічні –

у 5 і 2 осіб. Найчастіше причиною побічних реакцій був стрептоміцин (у 8 осіб), ізоніазид (у 7), рифампіцин (у 5) і у 2 пацієнтів – піразинамід. Під впливом тривалої антимікобактерійної терапії знебацелення відповідно в осіб похилого віку і до 60 років настало у 31 (77,5 %) і у 38 (95,0 %) осіб, загоєння порожнин розпаду – у 25 (62,5 %) та у 32 (80,0 %) осіб.

У процесі хіміотерапії хворих похилого віку наступало сповільнення пульсу – з $(82,0 \pm 2,2)$ до $(78,0 \pm 1,3)$ уд./хв.; достовірно ($p < 0,05$) зменшувався хвилинний об'єм крові (до лікування (3991 ± 149) , через 3 місяці – (3430 ± 126) і через 6-8 місяців – (3249 ± 113) мл). Сповільнення частоти серцевих скорочень є результатом ліквідації інтоксикації і підтверджується зменшенням числа хворих з тахікардією (8, 5 і 0). Поступове зниження хвилинного об'єму крові, очевидно, пов'язане із погіршенням скоротливої здатності міокарда внаслідок негативної дії хіміопрепаратів на нього, про що свідчить зменшення ударного об'єму крові – $(51,0 \pm 1,1)$; $(48,0 \pm 1,0)$ і $(46,0 \pm 1,2)$ мл. В результаті хіміотерапії достовірно зростав систолічний – $(120,0 \pm 3,0)$; $(125,0 \pm 2,0)$; $(131,0 \pm 2,4)$ мм рт. ст. і діастолічний – $(67,0 \pm 1,6)$; $(71,0 \pm 1,9)$ і $(76,0 \pm 1,3)$ мм рт. ст. – тиск, а також периферичний опір – $(174,4 \pm 92,0)$, $(223,5 \pm 11,3)$ і $(238,7 \pm 10,5)$ кПахс/л, що пояснюється ліквідацією туберкульозної інтоксикації. На користь цього позитивного впливу свідчить відсутність осіб з гіпотонією (7, 1 і 0). Закономірно і достовірно ($p < 0,05$) підвищувався середній гемодинамічний тиск – $(84,0 \pm 1,9)$; $(92,0 \pm 1,0)$ і $(94,0 \pm 1,5)$ мм рт. ст., що свідчить про покращання кровообігу у прекапілярах і є результатом кращого стану серця і тону судин.

З іншого боку, не виключається безпосередній вплив хіміопрепаратів на тонус судин, оскільки у 7 хворих похилого віку з нормальним артеріальним тиском до лікування, на третьому місяці хіміотерапії підвищився артеріальний тиск (понад 140 і 90 мм рт. ст.) і стійко утримувався до моменту виписки.

У пацієнтів до 60 років гемодинамічні показники були кращими порівняно з хворими похилого віку, зокрема, поряд із достовірним ($p < 0,05$) зменшенням хвилинного об'єму крові (до лікування (5046 ± 136) і через 6 міс. (4553 ± 120) мл) зниження ударного об'єму крові (до лікування $(65,0 \pm 1,1)$ і через 6 міс. $(70,0 \pm 1,42)$ мл) свідчить про ліквідацію інтоксикації і покращання скоротливої здатності міокарда.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, в результаті тривалої хіміотерапії хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, в міру ліквідації інтоксикації, розсмоктування і репаративних процесів у легенях, настало сповільнення частоти серцевих скорочень, підвищувався тонус периферичних судин, зростав систолічний, діастолічний і середній гемодинамічний тиск, що при початковій гіпотонії та зниженні тону периферичних судин слід розцінювати як позитивний вплив хіміопрепаратів на функцію серцево-судинної системи. З іншого боку, у хворих похилого віку поступове зменшення систолічного і хвилинного об'єму крові та зростання числа осіб з артеріальною гіпертензією (7) можна пояснювати безпосередньою негативною дією хіміопрепаратів на міокард і тонус судин великого кола кровообігу. Подібні негативні зміни в осіб до 60 років були значно рідшими.

У процесі хіміотерапії хворих похилого віку закономірно ($p < 0,05$) здовжувався інтервал R-R – ($0,7600 \pm 0,0106$), ($0,7800 \pm 0,0124$) і ($0,7970 \pm 0,0072$) с), а також інтервали P-Q, QRS і Q-T, що є результатом сповільнення частоти серцевих скорочень внаслідок ліквідації туберкульозної інтоксикації. Достовірно змінювалася амплітуда зубців: збільшувався зубець P_1 – ($0,7300 \pm 0,0601$); ($0,7700 \pm 0,0547$) і ($0,9200 \pm 0,0516$) мм і знижувався зубець P_{avF} – ($1,2200 \pm 0,1110$); ($1,0800 \pm 0,0103$) і ($1,0000 \pm 0,0094$) мм, зубець T_3 – ($1,5000 \pm 0,1930$); ($1,0000 \pm 0,1650$) і ($0,9000 \pm 0,1910$) мм і зубець R_{avF} – ($8,700 \pm 0,492$); ($7,840 \pm 0,496$) і ($7,140 \pm 0,571$) мм. Разом з тим, зменшувався кут α ($+57^\circ$, $+46^\circ$ і $+41^\circ$). Це вказує на зміщення електричної осі серця вліво внаслідок розвантаження правої половини серця і може бути розцінено як доказ позитивного впливу хіміопрепаратів, що більш притаманно для хворих середнього і зрілого віку.

Зменшилась кількість хворих з деформацією зубця P_1 , P_2 , T_1 , T_{V1} , депресією сегмента S-T_{V6} і з екстрасистолією. Проте, ці позитивні динамічні зміни електрокардіограми менш виражені, ніж у хворих молодшого віку. До того ж, зубці T_1 , T_{V6} , а також зміщення S-T_{V1} при хіміотерапії не змінювалися в кращу сторону, що свідчить про стійкість дистрофічних змін у міокарді. Крім цього, намітилася тенденція до зменшення сумарних величин $T_1 + T_2 + T_3$ і $R_1 + R_2 + R_3$; збільшилася кількість осіб з деформацією S-T₁₋₂ (з 2 до 5 хворих). Все це слід розцінювати як прояв негативного впливу хіміопрепаратів, зокрема на міокард.

Отже, зміни ЕКГ у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень похилого віку

при тривалій хіміотерапії можна звести до 3 груп. Це порушення, зумовлені туберкульозною інтоксикацією та артеріальною гіпоксемією: тахікардія і порушення обмінних процесів у міокарді, які проявляються, в першу чергу, змінами реполяризації серцевого м'яза (змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу, тобто інтервалу S-T і зубця T). У пізнішому періоді розвиваються дистрофічні зміни в міокарді (деформація і зменшення QRS, зниження та інверсія T). До того ж, все це нерідко супроводжується ознаками утруднення кровообігу в малому колі і перевантаженням правої половини серця (легеневі P_{2-3} , правий тип електрокардіограми, а в пізніших стадіях – навіть типова картина ХЛС). Насамкінець, все це може нашаровуватися на супровідну патологію серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ІХС, НЦД), яка була ще до захворювання на туберкульоз у хворих похилого віку. Диференціювати ці зміни не завжди легко. Тим не менше, знати про них вельми необхідно для своєчасного розпізнавання й усунення порушень, які викликані туберкульозною інтоксикацією, артеріальною гіпоксемією і, тим самим, для запобігання розвитку ХЛС.

Висновки

1. Компенсаторно-приспосувальні механізми при тривалій хіміотерапії хворих похилого віку, порівняно з пацієнтами середнього і зрілого віку, більш обмежені, що проявляється погіршенням деяких гемодинамічних і електрокардіографічних показників, а також значною частотою побічних реакцій, зокрема з боку серцево-судинної системи. Все це вимагає розумного індивідуального підходу при проведенні хіміотерапії у хворих, різних за віком.

2. При побічній дії хіміопрепарату слід його відмінити чи замінити іншим туберкулостатиком. Важливу роль у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз відіграє адекватна патогенетична терапія, спрямована на покращання обмінних процесів, нормалізацію функціональних розладів, підвищення адаптаційних можливостей організму, зокрема серцево-судинної системи.

Література

1. Фещенко Ю.І. Стан надання фізіатричної допомоги населенню України // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 7-11.
2. Карачунский М.А., Уварова Т.Е. Туберкулёз у лиц пожилого возраста в современных условиях // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2003. – № 4. – С. 55-57.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Дворецкий Л.И. Пожилой больной и инфекция // Там же. – 2000. – № 3. – С. 9-10.
4. М'ясніков В.Г., Супрунець О.П. Ефективність лікування вперше виявленого туберкульозу легень в осіб похилого віку // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2006. – Вип. 15, кн. 2. – С. 403-405.
5. Супрунець О.П. Результати лікування вперше діагностованого туберкульозу легень у пацієнтів похилого віку // Там само. – Київ, 2007. – Вип. 16, кн. 2. – С. 453-458.
6. Фтизіатрія: Підручник / Петренко В.І., Москаленко В.Ф., Феценко Ю.І. та ін. За ред. В.І. Петренка. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 504 с.
7. Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 385 «Про надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».

HEMODYNAMICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHICAL CHANGES IN THE PROCESS OF ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY AT LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

S.I. Kornaha

SUMMARY. At the elderly patients on comparison with the patients of middle and mature age compensatory-adaptation mechanisms to chemodrugs are limited, that is expressed in frequency of complaints, worsening of hemodynamical, electrocardiographical indexes and considerable frequency of by-reactions, in particular, from the side of cardiovascular system. These patients need the special individual approach during conducting of antimycobacterial therapy, timely application of the adequate pathogenic therapy, directed on the improvement of exchange processes in an organism on the whole and, in particular, in cardiovascular system.

Key words: lung tuberculosis, antimycobacterial therapy, cardiovascular system.

Шановні колеги!

21-22 травня 2009 р. у м. Львів відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю і пленум Асоціації інфекціоністів України **“Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці”**.

Тематика конференції:

- гострі і хронічні вірусні гепатити;
- медичні та соціальні аспекти ВІЛ/СНІДу;
- клініко-епідеміологічні особливості, діагностика і лікування інфекцій дихальних шляхів;
- оптимізація протиепідемічних заходів і терапії гострих кишкових інфекцій;
- клініко-епідеміологічні аспекти інших інфекційних хвороб;
- протиепідемічна робота: досягнення та проблеми.

Телефони у Тернополі:

(0352) 52 47 25 – проф. М.А. Андрейчин,

(0352) 25 19 66 – доц. О.Л. Івахів.

факс: (0352) 52 72 69. E-mail: olivahiv@ukr.net або infecdis@ukr.net

Місце проведення: м. Львів, Брюховичі, вул. Широка, 4, відпочинковий центр УГКЦ.

Оргкомітет конференції.

Ж.О. Ребенко

І Ї І А Ё Ё А І Ї Ñ Ò² Ò Å Ð À Ĩ ²⁻ ² Í Ô Å Ê Ö² É Í È Õ Ç À Õ Å Ĩ Ð Ъ Å À Í Ü*

м. Мінськ (Білорусь)

Розкрито основні принципи імунотропної терапії інфекційних хвороб. Автор наводить альтернативну схему лікування хронічних гепатитів та деяких інших інфекційних захворювань за допомогою інтерлейкінів (беталейкіну та ронколейкіну). Зокрема встановлено, що інтерлейкіноterapia (беталейкін і ронколейкін) хронічного гепатиту С (ХГС) за ефективністю не тільки не поступається, але й перевершує інтерферонотерапію за скороченням термінів лікування, відсутністю небезпечних побічних наслідків і за суттєво меншою фінансовою вартістю.

Ключові слова: інфекційні хвороби, імунотропні засоби, ронколейкін.

При лікуванні інфекційних захворювань, крім традиційних етіотропних лікувальних засобів, необхідні також засоби імуноспрямованої дії, тому що при інфекційній патології імунна система залучається до патологічного процесу як об'єкт ураження, через що пригнічуються функції імунітету і розвивається вторинна імунна недостатність. Цілеспрямоване використання імуноорієнтованих засобів лікування – одна з необхідних умов розвитку сучасної клінічної інфектології, оскільки імуноспрямована терапія в поєднанні з етіотропною суттєво полегшує перебіг і покращує прогноз тяжких і хронічних інфекційних захворювань.

Доцільність імуноактивної терапії інфекційних захворювань усвідомлена і теоретично обґрунтована протягом вже декількох десятиріч, але розвиток імуноспрямованої терапії інфекційних хвороб гальмувався через відсутність ефективних імунотерапевтичних засобів. Ситуація змінилася з відкриттям терапевтичних можливостей специфічних сигнальних молекул імунної системи – цитокінів/інтерлейкінів (ІЛ), інтерферонів (ІФН), хемокинів і колонієстимулюючих чинників. Виявилося, що цитокінові препарати як засоби лікування здатні до імунозамісної дії. Вони можуть заповнювати дефіцит ендогенних регуляторних молекул імунної системи зі всіма їх імунотерапевтичними

можливостями. Результат виявився настільки вражаючим, що на його основі виник новий не позбавлений претензійності термін – імуномодулювальна терапія.

Те, що цитокіноterapia не може повною мірою відтворювати імуномодулювальну дію, з'ясувалося при використанні ІФН-терапії при хронічних вірусних гепатотропних інфекціях рекомбінантними інтерферонами (роферон, інтрон А) як активних імунотропних засобів. Результат виявився настільки недостатнім, що було потрібно інтенсивне удосконалення і реабілітація дії використовуваних препаратів, через що стала втрачатися сама раціональність ІФН-терапії гепатотропних інфекцій. Курс лікування збільшився до 12-18 місяців з «повним набором» побічних, у тому числі небезпечних для життя, ефектів інтерферонів.

Фінансова вартість лікування, особливо у зв'язку з використанням пегільованих інтерферонів, вийшла за межі матеріальних можливостей більшості мешканців СНД. І все це задля 29 % так званої «стабільної ремісії» у спеціально відібраних за «предикторами ефективності» благополучних груп хворих [1-5]. Але і у випадках «стабільної ремісії» збудник, незалежно від того, зникає він із сироватки крові чи ні, зберігається в гепатоцитах, тому рецидив захворювання після курсу ІФН-терапії розглядається як закономірне явище.

Отже, термін «стабільна ремісія» насправді на стабільність не вказує. Досягши «стабільної ремісії» під впливом тривалої, обтяжливої, дорогої і небезпечної ІФН-терапії, доводиться сподіватися більше на уповільнення процесів фіброзу печінки, тоді як сама «стабільна ремісія» легко може перейти в рецидив активності процесу [5-7].

Тільки відсутність більш ефективних і надійних засобів лікування виправдовує регулярне використання ІФН-терапії для лікування тяжких і хронічних гепатотропних інфекцій, у тому числі гепатитів В і С. Тому пошуки засобів більш ефективної

* – закінчення. Початок у № 4'2008.

імунотерапії інфекційних захворювань продовжувалися з наростаючою активністю.

Було встановлено, що інша група цитокінів – інтерлейкіни: ІЛ-1 β (беталейкін) та ІЛ-2 (ронколейкін) як імунотропні засоби лікування можуть скласти конкуренцію інтерферонам як препарати імуноактивної терапії не тільки хронічних гепатотропних інфекцій, але й інших інфекційних захворювань [1, 3, 4, 8-12]. Так, 10 внутрішньовенних вливань беталейкіну упродовж 20 діб приводять до негативації ПЛР, спрямованої на пошук генетичного матеріалу вірусу гепатиту С (ВГС), у 60 % осіб, які отримували лікування. Через 6 міс. негативація ПЛР зберігалася в усіх без винятку. Ціна курсу лікування виявилася в межах 400 доларів, тобто відносно невисокою [4].

Ронколейкін при лікуванні хронічного ГС шляхом 16 внутрішньовенних або підшкірних введень (курс лікування 8 тиж.) дозволяє одержати первинну ремісію в 40-60 %, а повну тривалу ремісію у 80 % пацієнтів.

Якщо при ІФН-терапії кількість хворих зі стійкою ремісією з часом зменшується, то в результаті лікування ронколейкіном нормалізація АлАТ і негативація ПЛР протягом року не тільки не зменшуються, але навіть зростають майже вдвічі [1-4, 11].

За даними Barreiros A.P. et al., у 1/3 хворих на ГС, які не відповіли на ІФН-терапію, комбінована терапія з ІЛ-2 (ронколейкін) дозволяє досягти повної відповіді протягом 24 тиж. [13].

Позитивний клінічний результат терапії хронічного ГС з допомогою ІЛ-2 супроводжується також поліпшенням імунологічних показників. Комбінована терапія (ІФН+ІЛ-2) зменшує імуносупресивний вплив ІФН і покращує загальний результат лікування, у тому числі у вигляді досить помітного поліпшення загального самопочуття лікованих [5, 14, 15]. При цьому створюється враження, що при комбінованому лікуванні (ІЛ-2+ІФН) лікувальна дія ІЛ-2 виявляється не повністю через імуносупресивний вплив ІФН [16, 17].

Отже, інтерлейкіноterapia ХГС (беталейкін і ронколейкін) за ефективністю не тільки не поступається, але й перевершує інтерферонотерапію за скороченням термінів лікування, відсутністю небезпечних побічних наслідків і за безперечно меншою фінансовою вартістю. Хоча не всі західні прихильники ІФН-терапії ХГС схильні надавати значення вказаним перевагам.

Наводимо власні спостереження лікувальної дії ІЛ-2 (ронколейкіну).

1. Л-н М.Н., 54 роки. Історія хвороби № 1856. Діагноз: хронічний гепатит С, активність помірна, фіброз печінки II ступеня. Проведено два курси ІФН-терапії, спочатку інтрон А протягом 12 міс., потім інтрон А + рибавірин протягом 11 міс. з нормалізацією біохімічних показників і негативацією ПЛР на ВГС. Ремісія продовжувалася 3 і 4 міс., після чого настав рецидив з відновленням активності процесу за всіма показниками.

Здійснено 20 внутрішньовенних інфузій ронколейкіну по 0,5 млн МО протягом 2 міс. Настала стійка ремісія протягом 12 міс. (термін спостереження) з нормалізацією всіх зазначених показників.

2. К-ич С.А., 40 років. Історія хвороби № 15083. Діагноз: хронічний гепатит С з високою клінічною і біохімічною активністю. Гепатомегалія (печінка щільна, на рівні пупка, АлАТ в 3 рази вище за нормальні значення, фіброз печінки III ступеня, генотип С1b. Хронічний гепатит діагностований з 1993 р.

Терапія: 1-й курс – нативний ІФН протягом 12 міс. Ремісія не одержана, 2-й курс – інтрон А з рибавірином протягом 12 міс. Поліпшення не настало.

Здійснено 20 внутрішньовенних інфузій ронколейкіну по 0,5 млн МО протягом 2,5 міс. у 2001 р. Досягнута стійка ремісія. Самопочуття задовільне. Визначається позитивна ПЛР на ВГС. Тому щороку проводиться 8 внутрішньовенних інфузій ронколейкіну. При огляді в 2004 і 2008 рр. спостерігалися ознаки значного поліпшення. Печінка нижче за реберну дугу тільки на 1-1,5 см з незначним ущільненням, біохімічні показники нормальні, зберігається позитивна ПЛР на ВГС. З 2004 р. ронколейкін застосовується перорально.

3. В-к І.М., 52 роки. Історія хвороби № 1922. Діагноз: хронічний гепатит С, цироз печінки без ознак портальної декомпенсації з 2001 р. Загальний аналіз крові: лейкопенія (2,5 Г/л), тромбоцитопенія (90 Г/л), АлАТ – 4-разове перевищення нормальних показників, РНК ВГС в титрі 10^3 . Здійснено 16 внутрішньовенних інфузій ронколейкіну по 0,5 млн МО протягом 8 тиж. Настало поліпшення. Протягом 6 міс. (термін спостереження) біохімічні показники залишалися нормальними, РНК ВГС в сироватці крові не визначалася. Покращали гематологічні і гемодинамічні показники печінки за даними доплерографії.

4. А-іч Е.А., 16 років. Історія хвороби № 04476. Діагноз: хронічний гепатит С без ознак клінічної і біохімічної активності. Біопсія – дистрофія гепатоцитів з мізерними внутрішньофокальними некрозами в 1-3 клітинах в частині часточок. Одинокі двоядерні гепатоцити. Висновок: хронічний гепатит С, активність I ступеня без фіброзу. РНК ВГС в титрі 10^{-1} , генотип 3a.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Здійснено 16 внутрішньовенних інфузій ронколейкіну по 0,5 млн МО протягом 8 тижнів з рибавірином по 0,8 г протягом 6 міс. Через місяць негативація ПЛР на ВГС, але ще через 3 міс. ПЛР на ВГС знову позитивна в титрі 10^{-1} . Оскільки досягнуте чітке поліпшення патологічного процесу, тому був запланований повторний курс лікування ронколейкіном.

Ронколейкін – рекомбінантна форма ІЛ-2. Як структурний і функціональний аналог ІЛ-2, *ронколейкін* може заповнювати ендogenousний дефіцит ІЛ-2 і відтворювати його імунотективний та імунореставраційний ефект.

Побічних дій *ронколейкіну* при лікувальному застосуванні в рекомендованих дозах не виявлено. Вікових обмежень застосування *ронколейкіну* не встановлено [10, 14].

Використання *ронколейкіну* особливо доцільне при тяжкій і тривалій імуносупресії, коли традиційні імуноактивні засоби не ефективні через виснаження функцій імунітету [16, 18].

ІЛ-2 – ключовий чинник проліферації Т-лімфоцитів, вибірково активуючий диференціювання Th-1 субпопуляції Т-хелперних і Т-кілерних клітин. ІЛ-2 здатен підвищувати і відновлювати протективний і репараційний потенціал імунної системи при її пригніченні. Істотною особливістю терапевтичної дії ІЛ-2 як універсального імунотропного засобу є його функціональна багатофакторність і реалізація ефекту без значних витрат часу.

Ронколейкін як лікувальний препарат і функціональний заміник ІЛ-2 є чинником забезпечення активності функціональних клітин адаптивного імунітету. Імунокоригувальна дія *ронколейкіну* сприяє посиленню протиінфекційного (з урахуванням всіх можливих інфекцій!) і протипухлинного імунітету. Оскільки для прояву дії інтерлейкінів не вимагається витрат значної кількості часу, *ронколейкін* як лікувальний препарат доцільно використовувати як засіб активної, так і запобіжної інтенсивної терапії [5-7, 11, 16].

З усіх інфекційних захворювань сепсис як найбільш небезпечна хвороба з бактерійних інфекцій передусім має показання до терапевтичного застосування *ронколейкіну*.

Сепсис – генералізована бактерійна і/чи грибова інфекція, що перебігає зловласно (ациклічно) через пригнічення функцій імунітету і розвиток імунної толерантності до збудника/збудників захворювання [18, 19].

Профілактичних засобів, що запобігають захворюванню на сепсис, досі не запропоновано.

Сепсис – некерована інфекція, тому жодна людина не гарантована від цього захворювання. Отже, засобом порятунку від сепсису є тільки його цілеспрямована терапія.

Сепсис є абсолютно смертельною інфекцією. В процесі розвитку цієї недуги відбувається пригнічення протективної і репаративної функцій імунітету, через що захворювання набуває характерну для сепсису зловласність з повною втратою можливості спонтанного одужання. Порятунк таких хворих можливий тільки при ургентному використанні інтенсивної етіотропної протисепсисної терапії з використанням *ронколейкіну* як обов'язкового лікувального засобу [18, 19].

Лікування сепсису при будь-якому наборі антибіотиків, але без *ронколейкіну*, є неповним і не достатньо ефективним. Одужання при сепсисі надійно може забезпечити тільки обов'язкове поєднання професійно підібраних щодо збудника/збудників антибіотиків з *ронколейкіном*. Такого роду терапія сепсису є суворо етіотропною, оскільки впливає на основні чинники хвороби: на збудника/збудників сепсису і на властиву сепсису імунну недостатність.

У випадках найгострішого сепсису або при терапевтично задавлених випадках з розвитком ускладнень синдромального типу – гострою дихальною, нирковою, поліорганною недостатністю або інфекційно-токсичного (сепсисного) шоку – етіотропна терапія сепсису повинна доповнюватися синдромальною підтримкою.

Представлена протисепсисна терапія ефективна в усіх без винятку випадках. Отже, використання *ронколейкіну* в поєднаній терапії сепсису є терапевтичною закономірністю, яка обов'язкова в усіх випадках лікування сепсису.

Вражаючим підтвердженням вказаної закономірності є аналогічна терапевтична дія *ронколейкіну*, отримана при лікуванні сепсису в Україні, що може бути представлене дослівно: «жоден з пацієнтів при використанні *ронколейкіну* не загинув від сепсису, тоді як у контрольній групі летальність від сепсису склала 85,7 %» [10].

Ронколейкін розфасований в ампули по 0,25 мг (250 000 МО), 0,5 мг (500 000 МО), 1,0 мг (1 000 000 МО). При лікуванні сепсису ми використовували дозування *ронколейкіну* 0,5 мг для внутрішньовенного введення 3 рази з інтервалом 3 доби. При розчиненні *ронколейкіну* фізіологічним розчином хлориду натрію безпосередньо в ампулі останню не слід струшувати, оскільки можливе помутніння розчину. Інструкція рекомендує вводи-

ти безбарвний і прозорий розчин *ронколейкіну* [10, 14]. Оптимальним є внутрішньовенне введення *ронколейкіну* в 400 мл фізіологічного розчину хлориду натрію протягом 4-6 год з можливим додаванням 4-8 мл 10 % альбуміну. Введення переноситься задовільно, оскільки побічних впливів *ронколейкіну* немає. Можливе короточасне підвищення температури, яке є не побічною, а прямою дією *ронколейкіну*. Останнє безслідно зникає протягом 2-3 год.

Ми відмовилися від додавання 10 % альбуміну при використанні *ронколейкіну* через те, що окремі партії альбуміну можуть бути бактерійно забрудненими. Після гарячкових реакцій, які нам довелося спостерігати у хворих, і виділення із залишків альбуміну *стафілокока*, ми застосовували *ронколейкін* без додавання 10 % альбуміну, скориставшись тим, що використання *ронколейкіну* з додаванням 10 % альбуміну в інструкції супроводжується словом «можливо». Помітних відмінностей терапевтичної дії *ронколейкіну*, що вводиться без 10 % альбуміну, відзначити не вдалося.

Приклади високої терапевтичної ефективності *ронколейкіну* при лікуванні сепсису можуть скласти власні клінічні спостереження.

1. Хвора М-ка А., 20 років. Історія хвороби № 217. Перебувала у відділенні анестезіології/реаніматології обласної лікарні протягом 27 діб. Одержувала емпіричну антибіотикотерапію і синдромальну терапію в повному об'ємі. Незважаючи на лікування, стан продовжував погіршуватися, у зв'язку з чим був запрошений консультант-інфектолог.

При огляді хвора скаржилась на погане загальне самопочуття, гарячку з ознобами, задишку, слабкість, відсутність апетиту, сильні болі в лівій нозі і неможливість наступити на ліву ногу через біль. У день огляду 22.05.98, тобто на 28-й день хвороби, стан хворої дуже тяжкий: температура тіла 38,5-39,0 °С з ознобами, постійна задишка, сильні болі і набряк лівої ноги. Не встає без сторонньої допомоги. Через сильний біль не може наступити на ліву ногу. Число дихальних рухів 27-30 за 1 хв, АТ 90 і 60 мм рт. ст. Кров: ер. 3,9 Т/л, Hb 142 г/л, лейкоц. 5,8 Г/л, ШОЕ 70 мм/год. Посіви крові – повторний ріст *S. epidermidis*. Рентгенообстеження: двобічна пневмонія із залученням усіх легеневих відділів. УЗД органів малого тазу: інфільтрат Дугласового простору.

Діагноз: гострий *стафілококовий (S. epidermidis)* сепсис, септикопіємія (двобічна тотальна пневмонія, запальний інфільтрат задньоутеринного простору, тромбофлебіт глибоких вен лівої гомілки і стегна), імунна недостатність.

З анамнезу: захворювання почалося після тромбофлебіту лівої гомілки, який розвинувся, як вважає хвора, через потертість стопи новими туфлями.

Лікування: запальний процес у легенях, малому тазі та венах лівої ноги вимагав використання бактерицидних антибіотиків широкого спектру дії. Призначені 22.05.98 цефепім (максипім) 2,0 внутрішньом'язово через 8 год протягом 3 діб і далі по 2,0 внутрішньом'язово через 12 год і ципрофлоксацин (ципробай) 0,6 внутрішньом'язово через 12 год протягом 3 діб і далі по 0,7 через 12 год *per os*.

Ронколейкін (ІЛ-2) застосований з 25.05.98 по 0,5 мг (500 000 МО) внутрішньовенно краплинно 3 рази з інтервалом 72 год. Синдромальна терапія відмінена. Поліпшення самопочуття хвора відчула безпосередньо після початку призначеного лікування, особливо після вливання першої дози *ронколейкіну*. В подальшому настало повне одужання. Після виписування з лікарні хвора (реконвалесцент) переїхала до Росії, де продовжила навчання в університеті.

2. Хворий Т., 19 років, військовослужбовець (рядовий). Ушпиталений 28.11.97 р. в окружний військовий госпіталь на 3-й день хвороби. Стан при госпіталізації дуже тяжкий. Перебував у прострації. В правому кутку рота кірочка на місці гнояка і інфільтрат в тканинах 1,5×1,5 см з різким набряком і деформацією правої половини обличчя. Повіки правого ока різко набрякли, розплющити око не може. Температура тіла 39,2 °С. Число дихальних рухів 35 за 1 хв. Пульс 115/хв, АТ 100 і 60 мм рт. ст. Виразений менингеальний синдром. Визначається гепатолієнальний синдром. Сухі й вологі хрипи в легенях, наявність рідини в плеврі справа.

Діагноз під час вступу: гострий сепсис, септикопіємія (менингіт, двобічна інфільтративна пневмонія, правобічний плеврит) – синус-тромбоз сепсис.

Представлений випадок повинен бути кваліфікований як найгостріша вкрай злоякісна септикопіємія. До розробки етіотропного протисепсисного лікування (антибактерійна та імуновідновлювальна протисепсисна терапія із застосуванням *ронколейкіну*) випадки одужання від синус-тромбоз сепсису не реєструвалися.

Лікування: Цефтриаксон (роцефін) 2,0 внутрішньом'язово, 1 раз/добу з 28.11.97.

Ронколейкін 1 мг (1 млн МО) внутрішньовенно, краплинно, 3 рази з інтервалом 3 доби. Була вибрана доза *ронколейкіну* 1 млн МО через особливу тяжкість синус-тромбоз сепсису.

Настало повне одужання. 29.12.97 переведений у відділення реабілітації.

- ресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – СПб, 2000.
– С. 283.

FEATURES OF ETIOTROPIC THERAPY OF INFECTIOUS DISEASES

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. *The main principles of immunotropic therapy of infectious diseases are considered. The authors describes the alternative scheme of treatment of chronic hepatites and some other infectious diseases by means of interleucines (beta-leucine and roncoleucine). In particular, it has been established that interleucine therapy (beta-leucine and roncoleucine) of chronic hepatitis C doesn't yield to interferon therapy but exceeds it by efficacy, including shortening of treatment terms, absence of dangerous side outcomes and essentially less financial cost.*

Key words: infectious diseases, immunotropic drugs, roncoleucine.

© Захаренко С.М., 2009
УДК 616.34-008.87

С.М. Захаренко

Đ Î Ë Ü Ê È Ø Ê Î Â Ã Î Ì ² Ê Đ Î Á ² Î Ö Å Í Î Ç Ó Â Ï ² Ä Ò Đ È Ì Ö ²
Ç Ä Î Đ Î Â ' ß Ë Þ Ä È Í È

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

Сучасні уявлення про взаємовідносини мікроорганізмів і людини дозволяють представити нас як певний суперорганізм – своєрідний сплав клітин мікроорганізмів і наших клітин, причому виживання і перших, і других тісно взаємозв'язані. Нові напрями вивчення цього «суперорганізму» – метагеном, метаболом, протеом – дозволяють по-новому глянути на вже накопичені відомості й одержувати у все зро-

стаючому обсязі дані, які, ймовірно, зможуть розкрити принципи, що лежать в основі важливих для нас організмено-мікробних і мікробно-мікробних відносин, у тому числі уявлення про те, як інфекційні агенти проникають і функціонують у межах наших мікробних угруповань.

Ключові слова: кишковий мікробіоценоз, мікробні угруповання, здоров'я людини.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Перший антибіотик – пеніцилін – був відкритий у 1929 р. англійським мікробіологом А. Флемінгом, а першим препаратом групи сульфаніламідів, що одержав практичне використання в медицині, був прontosил – червоний стрептоцид (Домагк, 1934). Ера антибіотиків наступила дещо пізніше, після того, як в 1940 р. двома англійськими ученими – Г.У. Флорі і Дж. Чейну – вдалося нарешті одержати з цвілі очищений і концентрований пеніцилін. 1 липня 1940 р. було проведене вирішальне випробування на 50 білих мишах.

Історія людської цивілізації, за різними даними, нараховує десятки тисяч років. Завдяки яким чинникам людство зуміло вижити в умовах відсутності «життєво необхідних» сучасній медицині антимікробних препаратів? Такими найважливішими чинниками виживання були (і продовжують бути) неспецифічні та специфічні імунологічні механізми й нормальна мікрофлора нашого організму.

Еволюція одноклітинних і багатоклітинних організмів йде паралельними шляхами протягом мільярдів років. Клітини людини і мікроорганізмів продовжують використовувати схеми енергозабезпечення, живлення, захисту і т.п., що еволюційно склалися. Характер взаємодії макро- і мікроорганізмів формувався в умовах відсутності «чинників урбанізації». Основними чинниками впливу на мікробіоценози людини були й залишаються аліментарний і фізіологічний (неспецифічні та специфічні механізми резистентності у тому числі), а у взаємозв'язках між мікроорганізмами – мікробний антагонізм і синергізм.

На думку академіка В.П. Сергієва, паразитизм, з погляду еволюції, є найпрогресивнішою формою існування [1]. Під терміном «паразитизм» розуміють вид міжвидової конкуренції, що приносить користь популяції паразита. Паразитизм, згідно з визначенням Вікіпедії, – один з видів співіснування організмів. Це явище, при якому два і більше організмів, не пов'язаних між собою філогенетично, генетично різнорідні, співіснують протягом тривалого часу, при цьому вони перебувають у відносинах антагоністів [2]. Заради збереження популяції паразит прагне «відхилитися» від впливу чинників захисту організму-господаря. Одним з таких механізмів ухилення є зниження вірулентності паразита і, як наслідок у ряді випадків, – пристосування до спільного існування, тобто симбіоз [3].

Яскравим прикладом симбіозу можуть служити мітохондрії – єдині клітинні органоїди, що містять ДНК, і первинно були симбіонтними бакте-

ріями, які вступили в симбіоз з клітинами еукаріот на дуже ранніх стадіях еволюції [4]. Крім бактерій, симбіонтами є й віруси. Так, більше 500 ретровірусів вписано в геном людини. Ендогенні ретровіруси (*human endogenous retroviruses*) беруть активну участь у фізіологічних процесах плаценти і механізмі відтворювання; фермент теломераза, що добудовує кінчики хромосом, має вірусне походження; збірка антитіл відбувається з участю мобільних генетичних елементів, що запозичають у вірусів. І, нарешті, 21 листопада 2007 р. американські та японські вчені за допомогою ретровірусу з клітини шкіри одержали стовбурову клітину [5, 6].

Склад нормофлори травного каналу вивчають друге століття. В 1885 р. Теодор Ешерих описав *Bacterium coli communior*, а на початку XX століття Луї Пастер демонструє існування анаеробів, в 1970-х – R.E. Hungate і R. Freter, використовуючи анаеробні техніки, описують нові види мікроорганізмів у складі кишкової мікрофлори. Широке впровадження анаеробних технік і молекулярно-генетичних методів досліджень привело до лавиноподібного приросту інформації і суттєвого розширення нашої уяви про бактерії, віруси, пріони тощо.

Відомо, що мікрофлора бере участь у всіх біохімічних процесах, що перебігають у нашому організмі, вона доповнює імунну систему, стимулює розвиток окремих органів і систем макроорганізму.

В травному каналі людини присутні до 100 трильйонів бактерій, що майже в 10 разів більше еукаріотичних клітин всіх тканин і органів людини [7]. Якщо населення Землі в 2008 р. становить 6,7 млрд людей, то «людська популяція» мікроорганізмів може становити 10^{23} - 10^{24} мікробних клітин, що всього на п'ять порядків менше, ніж розрахункове число клітин у світовому океані – 10^{29} [8].

Майже 99 % симбіонтної мікрофлори травного каналу – облигатно-анаеробні бактерії, що належать до більше ніж 7 000 видів, але тільки представники 700-1 000 видів у даний час можуть бути культивовані. Види *Ruminococcus obeum*, *Eubacterium halii*, *Fusobacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* знайдені тільки у *Homo sapiens*. У травному каналі людини присутні більше 1 200 видів вірусів. Геном людини містить близько 25 000 різних генів, а загальний геном «кишкових» мікроорганізмів включає близько 400 000-600 000 генів. За приблизними оцінками, загаль-

на кількість мікробних генів у 100 разів більша, ніж генів людини [9], при цьому 40-45 % всього геному людини – це всілякі мобільні й повторювані елементи, що володіють здатністю переміщатися по геному, тобто – колишні розмножені віруси або вірусоподібні об'єкти [10].

Незважаючи на безперечні успіхи у вивченні як складу, так і ролі нормальної мікрофлори, наші знання залишаються значною мірою фрагментарними і далеко не повними. Так, за оцінками експертів, сьогодні ми вміємо культивувати лише 0,1-1,0 % усіх бактерій, а знаємо ~12 % від їх розрахункової кількості. 80 % нових видів, що виявляються при секвенуванні генів 16S рРНК, належать до некультивованих за допомогою сучасної анаеробної техніки. Більшість із передбачуваних нових видів мікроорганізмів є представниками таксонов *Firmicutes* (*Bacillales*, *Lactobacillales*, *Clostridia*, *Mollicutes*) і *Bacteroides* [11, 12].

Завдяки метагеномним дослідженням у шлунку крім вже відомих мікроорганізмів знайдені *Dienococcus indicus*, що виділяються з відкритих водойм; *Eubacterium*, що знаходяться в озерній воді; *Antarctic bacterium*, вперше знайдені в арктичному льоду; некультивовані актинобактерії, ідентичні тим, що виділяються з лісових ґрунтів; Δ - і α -протеобактерії; *Prevotella sp.*, *Leptotrichia sp.*, *Sphingomonas aquatilis*, некультивовані *Bacteroidetes* та ін.

Дослідження Xia Zhou і співавт. (2004) дозволили встановити, що у складі мікрофлори статевих шляхів жінок крім лактобацил, присутні *Aerococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Megasphaera cerevisiae*, а також крім «традиційних» збудників – *Gardnerella vaginalis* і *Prevotella sp.*, наприклад, з ще більшою частотою при бактерійному вагінозі виявляються мікроорганізми роду *Atopobium* – *A. vaginae*, *A. parvulum*, *A. rimae*, клони, близькі до тих, які живуть у ротовій порожнині та ін.

Продовжує уточнюватися приналежність уже «відомих» штамів; наприклад *Lactobacillus sporogenes*, описаних в 1933 р., уже в 1939 р. в 7-му виданні визначника Берджі були рекласифіковані в *Bacillus coagulans* [13]; в 1984 р. із стрептококів групи D був виділений рід ентерококів; рід *Atopobium* був уперше описаний групою авторів у 1992 р. і в 1993 р. виділений в окрему таксономічну одиницю [14] і т. ін.

У міру виявлення нових патогенів з'ясовується нова роль тих чи інших бактерій. Так, наприклад, встановлено, що *Lactobacillus* можуть адсор-

бувати ВІЛ. У той же час, за даними И.Б. Сорокуловой і співавт. (2005), дослідження безпеки декількох виробничих штамів *Bacillus*, що входять до складу бактеріопрепаратів «Біоспорин» (*B. subtilis* 3 і *B. licheniformis* 31), «Ірилс» (*B. subtilis* 07 і *B. licheniformis* 09) і «Бактисубтил» (*B. cereus* IP 5832), показало, що всі штами, крім *B. cereus* IP 5832, виявилися безпечними. *B. cereus* IP 5832 викликав загибель 50-100 % тварин або виражені патоморфологічні зміни [15].

Сучасна людина, перебуваючи під пресом чинників урбанізації, зазнає психо-емоційного перевантаження і корінним чином змінює звичний ритм і характер харчування, що складався сторіччями, не меншого впливу зазнає наша нормальна мікрофлора, передусім шкіри, органів дихання і травного каналу. Чинників і агентів, здатних викликати порушення мікробної екології травного каналу, надзвичайно багато, серед них:

- антибіотики і антисептичні агенти;
- протипухлинні препарати;
- антигістамінні препарати;
- деякі антидепресанти;
- інші лікарські препарати;
- технологічні харчові добавки, яких ми споживаємо до 20-30 г на добу;
- солі важких металів;
- деякі індустриальні забруднювачі довкілля;
- пестициди;
- радіація;
- інші хімічні, фізичні, біологічні стресові чинники і агенти та їх комбінації.

Сьогодні складається ситуація, коли практично будь-яка людина незалежно від власних бажань вимушено споживає ту чи іншу кількість антибіотичних субстанцій. Так, наприклад, за даними американських дослідників, до 45 % з 2,5 млн кг антибіотиків, що споживалися у 80-ті роки щорічно в США, використовувалося в тваринництві [16]. Аналізи проб води у великих містах Північної Америки виявили вміст у ній 56 фармацевтичних продуктів, у тому числі антибіотиків, гормонів й інших субстанцій, виготовлених людиною [17].

Принципово важливим для розуміння складних взаємостосунків між клітинами організму людини і його мікрофлорою з'явилося відкриття біоплівки – основного варіанту існування бактерій в поверхневих структурах. На поверхні епітеліоцитів різних відділів шкіри, дихальних шляхів, статевих органів і травного каналу біоплівки тісно контактують з клітинами макроорганізму, утворюючи так

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

звані мікробно-тканинні комплекси. Кожний з компонентів такого комплексу робить свій внесок в найскладніші структурно-біохімічні взаємовідносини. Клітини нашого організму надають свій рецепторний апарат, муцин і глікопротеїни, вплив, який регулюють за допомогою цитокінів і хемокинів, антитіл і неспецифічних чинників захисту. Мікрофлора забезпечує і себе, і клітини організму-господаря вторинними нутрієнтами, сигнальними і регуляторними молекулами, низькомолекулярними метаболітами, здійснює антигенне подразнення і т.ін.

Нормофлора – камертон і метроном нашого організму. Так, наприклад, для забезпечення власних енергетичних потреб *Bacteroides thetaiotaomicron* змінює експресію 71 гена епітелію тонкої кишки, впливаючи на вуглеводний і ліпідний обмін, диференціювання і дозрівання клітин кишкового епітелію, підвищуючи рівень резистентності колонізації та ін. [18, 19].

Разом з тим, *Bacteroides thetaiotaomicron* – умовно-патогенний інфекційний агент, часто є причиною перитоніту, сепсису і ранової інфекції. Однією з причин уважного відношення до цього мікроорганізму є його стійкість до антимікробних препаратів [20]. Гени стійкості до антибіотиків були знайдені в кон'югативних транспозонах, а також на кон'югативних і некон'югативних плазмідах [21].

Тісний взаємозв'язок між мікроорганізмами забезпечується наявністю ряду механізмів міжмікробної взаємодії, зокрема в 1970 р. показана наявність системи сигналів, які «розуміються» не тільки мікроорганізмами одного виду/роду, але й використовуються в «міжродовому спілкуванні» (*Cell-to-cell cross talking*). Далі був описаний міжклітинний сигнальний механізм, заснований на здатності бактерій реагувати на хімічні (гормоноподібні) молекули – автоіндуктори (AI) та зміні експресії власних генів – *Quorum-sensing* (QS). Відомо 3 основні механізми: QS – перший властивий переважно грамнегативним бактеріям, другий – переважно грампозитивним мікроорганізмам і, нарешті, універсальна *LuxS*-система (описана більш ніж у 55 видів мікроорганізмів), яка служить системою взаємодії між грамнегативними і грампозитивними мікроорганізмами. Як виявилось пізніше, сигнальні механізми бактерій можуть включатися у відповідь на дію деяких субстанцій, утворених клітинами організму людини. Так, показано, що гормони людини – адреналін і нор-адреналін – мають спорідненість з рецепторами

деяких мікроорганізмів, беручи участь у регуляції експресії чинників патогенності, зокрема ЕГКП [22].

У серпні 2008 р. в журналі *Nature* опублікована стаття Мартина Аккерманна про ще одну особливість поведінки популяцій мікроорганізмів, так звану *Self-destructive cooperation*. При сальмонельозі, спричиненому *Salmonella typhimurium*, формується дві основні популяції – просвітна і мукозна. Тільки на поверхні слизової оболонки тонкої кишки сальмонели експресують весь комплекс патогенності (*Type III secretion systems virulence factors, TTSS-1*), що веде до формування відповіді макроорганізму. Загибель значної частини мукозної популяції сальмонел разом з частиною інших мікроорганізмів – представників нормальної мікрофлори – дозволяє зберегтися просвітній популяції й звільняє місце для подальшої колонізації [23].

У забезпеченні надійного захисту травного каналу від бактерійних патогенів важливе значення має неоднорідність складу мікробних популяцій нормальної мікрофлори в різних відділах кишечника. Наприклад, популяція біфідобактерій найбільш різноманітна за складом у дітей і підлітків, а в осіб старшого віку вона зменшується не тільки в кількісному складі, але й видовому розмаїтті. Разом з тим, різні види біфідобактерій суттєво відрізняються за своєю стійкістю до дії несприятливих факторів верхніх відділів кишечника (шлунковий сік, жовч, ферменти підшлункової залози та ін.), антагоністичної активності до патогенних і умовно-патогенних бактерій, ферментативної і вітамінопродукуючої активності. Так, наприклад, із 14 штамів, виділених із кишечника дітей, тільки 2 володіли антагоністичною активністю до *S. typhimurium*, насамперед за рахунок продукції антибіотикоподібних ліпофільних субстанцій, які секретували в довкілля [24]. Подібні дані були отримані при вивченні супернатантів *Bifidobacterium longum* SBT 2928 [20], які містили білкові низькомолекулярні компоненти, що пригнічують адгезію *E. coli* Pb176. Ще одним механізмом антимікробної активності біфідобактерій може бути продукція коротколанцюгових жирних кислот, що змінюють в кислий бік рН пристінкового середовища, і продукція речовин, які пригнічують ріст сальмонел.

Крім активності, пов'язаної із секреторними компонентами, біфідобактерії володіють й активністю антагоніста, забезпечуваною за рахунок власне колонізації слизової оболонки і складних

конкурентних взаємодій по відношенню до поживних речовин. Так, при призначенні йогурту, що містить *Lactobacillus acidophilus* La5 і *Bifidobacterium lactis* Bb12, саме за рахунок колонізації Bb12 слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки досягалася антигелікобактерна активність [25].

Неабияким фактором захисту макроорганізму є також набір різних за своїми властивостями лактобацил, які володіють різними механізмами адгезії: мано-залежна адгезія; адгезія до клітинного матриксу і клітинної мембрани за рахунок колагенів, протеогліканів, структурних глікопротеїнів (*laminin*, *fibronectin*, *vitronectin*, *entactin*) та еластину; адгезія до муцину [26]. Виявилось, що комерційні штами *Lactobacillus acidophilus* 1 (LC1®, Nestle), *L. rhamnosus* strain GG (ATCC 53103), *L. rhamnosus* LC-705 і *L. casei* strain Shirota (Yakult®, Yakult Ltd) значною мірою втрачають адгезивну здатність під дією пепсину і трипсину [27, 28]. Також і деякі біфідобактерії чутливі до факторів шлункового соку, наприклад із приблизно 3 млрд *Bifidus regularis*, що містяться в 4 унціях (~120 мл) йогурту «Активіа» через шлунковий бар'єр проходять тільки 3 млн, тобто виживає 0,1 % [29].

Крім того, так як і в біфідобактерій, деякі продукти, що секретують лактобацили, наприклад *L. acidophilus* La5, порушують роботу QS-системи ENEC O157 і зменшують активність генів, що відповідають за колонізацію [30].

За даними Б.А. Шендерова (2007), лактобацили видів *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. helveticus*, *L. fermentum* і *L. oris* володіють вибірковою активністю відносно холестерину й оксалатів; так, деякі штами збільшували кількість холестерину в середовищі культивування на 9-47 % (*L. plantarum*) і 47-220 % (*L. casei*), а оксалатів на 10-41 % (*L. plantarum*) та до 10 % (*L. delbrueckii*) [31].

Метагеномні дослідження мікрофлори кишечника підтверджують припущення про наявність певних закономірностей в розподілі мікроорганізмів по всій довжині кишечника, а також дозволяють стверджувати, що кількісні й якісні характеристики мікробіоценозу різних людей розрізняються ще більшою мірою, ніж їх відбитки пальців (Eckburg, P.B., et al. Science, 2005). У той же час, значна постійність складу мікрофлори дозволяє говорити про «індивідуальні мікробні профілі», властиві кожній людині.

Мінімальною за чисельністю є популяція нормофлори, що населяє шлунок і дванадцятипалу

кишку. Вважається, що чисельність цієї популяції не перевищує 10^3 КУО/мл. У міру просування по тонкій кишці загальна кількість мікроорганізмів поступово зростає від 10^{3-4} у початковому відділі порожнистої до 10^{5-6} у початковому відділі клубової і до 10^{7-8} в термінальному відділі клубової кишки. Чисельність популяції мікроорганізмів у товстій кишці, передусім сліпій, перевищує 10^{10-12} КУО/мл. Таким чином, в травному каналі, з погляду регуляції чисельності мікробних популяцій, можна виділити три ключові зони: шлунок і дванадцятипала кишка, тонка кишка та ілеоцекальний клапан. На кожному з цих рівнів відбуваються значні якісні й кількісні зміни у складі нормофлори.

Якщо на верхньому поверсі основними регулюючими чинниками є шлунковий сік і жовч, а на нижньому рівні – механічний бар'єр, власне баугінієва заслінка, то на рівні тонкої кишки регуляторні механізми надзвичайно складні. Має значення і рН внутрішньопросвітного вмісту, склад хімусу, окислювально-відновний потенціал, кількість вільного кисню, моторна активність кишки, швидкість оновлення епітелію і його рецепторний апарат і т.д. Логіка розподілу мікрофлори в травному каналі тісно пов'язана, перш за все, з процесами травлення і захисту.

Усі відомі нам бактерії віднесені до 55 підрозділів власне бактерій і 13 підрозділів архей [32-34], у той же час в травному каналі людини переважаючими є два таксони бактерій – *Firmicutes* і *Bacteroides* й один представник архей – *Methanobrevibacter smithii* [11, 35]. Основну роль у забезпеченні такої жорсткої селекції мікроорганізмів відіграє шлунок, в якому, крім іншого, відбувається підготовка (деградація) крупномолекулярних харчових продуктів, не здатних до самостійного засвоєння ферментними системами макро- і мікроорганізму. Тонка кишка – навпаки, основна зона порожнинного і пристінкового травлення, яка потребує значного антиінфекційного і протиалергічного захисту, суттєво більше заселена мікрофлорою. Саме наявність мікроорганізмів, які володіють специфічною ферментативною активністю, що доповнюють і/чи компенсують власні можливості ферментації харчових компонентів макроорганізму, забезпечує перетравлення і засвоєння усіх необхідних нашому організму нутрієнтів. Щодобово мікрофлора травного каналу людини метаболізує 27-85 г харчових волокон, 8-40 г резистентних крохмалів, 8-18 г целюлози і геміцелюлози, 2-10 г цукрів, що перетравлюються, і спиртів, 8-15 г оліго- і полісахаридів (галак-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тоолігосахариди, соєві олігосахариди, фрукто-олігосахариди, інουλін, пектини, β -глюкани та ін.), 7-20 г азотвмісних сполук, 3-12 г харчових білків, 4-6 г ферментів слини і травних соків, 0,5-2 г сечовини, нітратів та ін., 3,5 г ліпідів, 2-3 г мукополісахаридів і 25-30 г інших субстратів (Шендеров Б.А., 2007). Величезна кількість потенційних алергенів руйнується в тонкій кишці. І в той же час, надзвичайно широким є спектр низькомолекулярних метаболітів, що утворюються кишковою мікрофлорою:

- масляна, пропіонова, оцтова, молочна, мурашина, γ -аміномасляна та інші органічні кислоти;
- різні біологічно активні пептиди, включаючи нейропептиди;
- амінокислоти: глютамат, β -аланін та ін.;
- аміни: гістамін, серотонін та ін.;
- естроген- та інші гормоноподібні субстанції;
- різні полісахариди, олігосахариди, мураміддипептиди;
- ендотоксини;
- екзотоксини;
- антибіотики, бактеріоцини, перекис водню, оксид азоту;
- лактони;
- лектини;
- простагландини;
- лейкотрієни;
- вільні радикали та ін.

У мікробних угрупованнях, що належать до нормальної мікрофлори людини, еволюційно сформувалася міжклітинна кооперація. Практично жоден біосубстрат, що знаходиться у розпорядженні того або іншого мікробного епітопу, не використовується тільки на користь однієї популяції мікроорганізмів. Так, наприклад, сахаролітична мікрофлора бере участь у метаболізмі муцину, внаслідок чого утворюються коротколанцюгові летучі жирні кислоти (КЖК) і бікарбонати. Частина КЖК використовується епітеліоцитами для забезпечення енергетичних потреб, а частина – як ресурс для інших біохімічних процесів. Частина бікарбонатів розкладається до вуглекислого газу за участю біфідобактерій, а з вуглекислого газу і молекулярного водню метаногенні бактерії утворюють метан. Таких складних ланцюжків є величезна кількість.

Тонка кишка – найбільший імунокомпетентний орган нашого організму. Саме селективна дія на клітини імунної системи і механізми специфічного та неспецифічного захисту забезпечує баланс

про- і протизапальної активності, захист від патогенів і складні взаємовідносини з умовно-патогенними мікроорганізмами і т.д.

І, нарешті, товста кишка. Сліпа кишка є колектором мікрофлори, початківцем деградації величезної кількості біологічно активних речовин, які були необхідні у верхніх поверхах кишечника і забезпечували процеси травлення і всмоктування. Мікрофлора: бере участь в інактивації наших травних і синтезованих бактеріями ферментів, що залишилися невикористаними; метаболізує частину холестерину, оксалатів та інших речовин, тісно пов'язаних з хворобами обміну речовин; для запобігання втраті життєво важливих біосубстратів бере участь у рециркуляції жовчних кислот; регулює процеси всмоктування води; знешкоджує вторинні метаболіти, біогенні аміни й інші екзотоксиканти тощо.

Складний характер міжклітинних, міжпопуляційних взаємовідносин у мікробіоценозах організму людини зумовлює багатофакторність (багатополярність) наших терапевтичних дій. Найчастіше в сучасній медицині використовують наступні напрями дії на мікробіоценози: метаболіти нормофлори; вплив на пристінковий шар; антимікробні препарати; пробіотики і пребіотики.

Проте доводиться констатувати, що сьогодні ми використовуємо переважно антагоністичну («наступальну») стратегію впливу на мікробіоценози. Нам гостро не вистачає розуміння механізмів «кооперативних» взаємодій мікроорганізмів у біоплівках і нових можливостей тонкої (метаболічної і т.п.) регуляції мікробних угруповань.

Таким чином, травний канал має складну систему формування і підтримки постійності складу власного мікробіоценозу. Потенційні мікроби-асоціанти повинні володіти арсеналом ферментів, що дозволяє використовувати доступні живильні речовини; рецепторним апаратом, призначеним для адгезії саме в цих умовах; нечутливістю до бактеріофагів, що живуть в кишечнику; особливим характером взаємодії з імунною системою для запобігання елімінації; достатнім рівнем мінливості, щоб вижити в умовах травного каналу; а також високим рівнем пристосованості до існування поза макроорганізмом.

На думку R.E. Ley і співавт. (2006), характер взаємодії, що склався, між мікро- і макроорганізмом, певний склад мікробіоценозів людини є результатом коеволюції мікробних угруповань і людини. Специфічна структура мікробних угруповань людини формувалася в умовах природного відбору на двох рівнях. Організмений рівень («низхід-

ний відбір») сприяв закріпленню асоціацій і стійких угруповань, що мали високий ступінь функціональності, і протилежний напрям мав так званий відбір антагоніста («висхідний»), що визнає функціональну спеціалізацію [7].

Сучасні уявлення про взаємовідносини мікроорганізмів і людини дозволяють представити нас як певний суперорганізм – своєрідний сплав клітин мікроорганізмів і наших клітин, причому виживання і перших, і других тісно взаємозв'язані. Нові напрями вивчення цього «суперорганізму» – метабеном, метаболом, протеом – дозволяють по-новому глянути на вже накопичені відомості й одержувати у все зростаючому обсязі дані, які, ймовірно, зможуть розкрити принципи, що лежать в основі важливих для нас організмено-мікробних і мікробно-мікробних відносин, у тому числі уявлення про те, як інфекційні агенти проникають і функціонують у межах наших мікробних угруповань.

Висновки

1. Сергійєв В.П., Філатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. – М.: Наука, 2006. – С. 3-8.
2. <http://ru.wikipedia.org/wiki/паразитизм>.
3. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М., 1999. – 366 с.
4. Докинс Р. Эгоистичный ген. – М., 1993. – 317 с.
5. Жданов В.М., Гайдамович С.Я. Общая и частная вирусология: в 2 т. – М., 1982. – 1014 с.
6. Microbial threats to health. Emergence, detection, and response / Smolinski M.S., Hamburg M.A., Lederberg J. (eds). – Washington: National Academies Press, 2003. – 367 p.
7. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine // *Cell*. – 2006. – V. 124. – P. 837-848.
8. Whitman W.B., Coleman D.C., Wiebe W.J. Prokaryotes: the unseen majority // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – V. 95. – P. 6578-6583.
9. Versalovic J., Relman D. How Bacterial Communities Expand Functional Repertoires // *PLoS Biol*. – 2006. – V. 12, N 4. – P. 430.
10. http://www.svobodanews.ru / Article / 2007/05/08/2007_05_08_14_30_37913.html.
11. Diversity of the human intestinal microbial flora | Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. // *Science*. – 2005. – V. 308. – P. 1635-1638.
12. Gut microflora: Digestive Physiology and Pathology / Ed. J.-C. Rambaud et al. – Paris: John Libbey Eurotext, 2006.
13. De Vecchi E., Drago L. Lactobacillus sporogenes or Bacillus coagulans: Misidentification or Mislabelling? // *Int. J. Probiotics and Prebiotics*. – 2006. – V. 1, N 1. – P. 3-10.
14. Characterization of a novel Atopobium isolate from the human vagina: description of Atopobium vaginae sp. Nov / Rodriguez Jovita M., Collins M.D., Sjoden B., Falsen E. // *Int. J. Syst. Bacteriol*. – 1999. – V. 49, Pt 4. – P. 1573-1576.
15. Изучение безопасности бацилл-пробиотиков / Сорокулова И.Б., Осипова И.Г., Терешкина Н.В. и др. // *Вестник РАМН*. – 2006. – № 1. – С. 50-54.
16. DuPont H.L., Steele J.H. Use of antimicrobial agents in animal feeds: Implications for human health // *Rev. Infect. Dis*. – 1987. – V. 9. – P. 447-460.
17. Donn J. Tests of Philadelphia's drinking water reveal the presence of 56 pharmaceuticals or byproducts. – Associated Press. – March 11, 2008.
18. Xu Jian, Gordon J.I. Honor thy symbionts. – *PNAS*. – 2003. – V. 100, N 18. – P. 10452-10459.
19. A hybrid two-component system protein of a prominent human gut symbiont couples glycan sensing in vivo to carbohydrate metabolism / Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L., Manchester J.K. et al. // *PNAS*. – 2006. – V. 103, N 23. – P. 8834-8838.
20. Identification of Bacteroides thetaiotaomicron on the basis of an unexpected specific amplicon of universal 16S ribosomal DNA PCR / Teng L.-J., Hsueh P.-R., Huang Y.-H., Tsai J.-C. // *J. Clin. Microbiol*. – 2004. – V. 42, N 4. – P. 1727-1730.
21. Characterization of a Bacteroides Mobilizable Transposon, NBU2, Which Carries a Functional Lincomycin Resistance Gene / Wang Jun, Shoemaker N.B., Wang G.R., Salyers A.A. // *J. Bacteriol*. – 2000. – V. 182, N 12. – P. 3559-3571.
22. Clarke M.B., Sperandio V. Events at the Host-Microbial Interface of the Gastrointestinal Tract III. Cell-to-cell signaling among microbial flora, host, and pathogens: there is a whole lot of talking going on // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol*. – 2005. – V. 288. – G1105-G1109.
23. Self-destructive cooperation mediated by phenotypic noise / Ackermann V., Stecher B., Freed N.E. et al. // *Nature*. – 2008. – V. 454. – P. 987-990.
24. Bifidobacterium strains from infant GI microflora have antimicrobial activity / Lievin V., Peiffer I., Hudault S. et al. // *Gut*. – 2000. – V. 47. – P. 646-652.
25. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori / Wang K.-Y., Li S.-N., Liu C.-S. et al. // *Amer. J. Clin. Nutrition*. – 2004. – V. 80, N 3. – P. 737-741.
26. Sillanpaa J. Tissue-Adherence in Lactic Acid Bacteria: Identification and Characterization of the Collagen-Binding S-Layer Protein of Lactobacillus crispatus: Academic Dissertation in General Microbiology. – Helsinki, 2001.
27. Tuomola E.M., Ouwehand A.C., Salminen S.J. Chemical, physical and enzymatic pre-treatments of probiotic lactobacilli alter their adhesion to human intestinal mucus glycoproteins // *Int. J. Food Microbiol*. – 2000. – V. 60, N 1. – P. 75-81.
28. Assessment of adhesion properties of novel probiotic strains to human intestinal mucus / Ouwehand A.C., Tuomola E.M., Tolkkio S., Salminen S.J. // *Int. J. Food Microbiol*. – 2001. – V. 64, N 1-2. – P. 119-126.
29. Consumer Reports, August 2006 <http://www.consumerreports.org/>
30. Probiotics Affect Virulence-Related Gene Expression in Escherichia coli O157:H7 / Medellin-Peca M.J., Wang H., Johnson R. et al. // *Appl. Environ. Microbiol*. – 2007. – V. 73, N 13. – P. 4259-4267.
31. Shenderov B.A. Host microecology and human health // *IDF Symposium «Lactose and its Derivatives»*. – 14-16 may 2007, Moscow.
32. DeLong E.F., Pace N.R. Environmental diversity of bacteria and archaea // *Syst. Biol*. – 2001. – V. 50. – P. 470-478.
33. Rappe M.S., Giovannoni S.J. The uncultured microbial majority // *Annu. Rev. Microbiol*. – 2003. – V. 57. – P. 369-394.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

34. Rondon M.R., Goodman R.M., Handelsman J. The Earth's bounty: assessing and accessing soil microbial diversity // Trends Biotechnol. – 1999. – V. 17. – P. 403-409.

35. Host-bacterial mutualism in the human intestine / Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. // Science. – 2005. – V. 307. – P. 1915-1920.

ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM IN SUPPORTING HUMAN HEALTH

S.M. Zakharenko

SUMMARY. Modern notions about interrelations between microorganisms and human allow to represent us as some superorganism – peculiar

fusion of microorganic cells and our cells and survival of both the first and the second ones are closely connected. New directions of study of this «superorganism» – metagenom, metabolom, proteom – allow to revise the accumulated information in a new way and to obtain extensive data which, probably, can reveal the principles being the basis of important for us organism-microbial and microbial-microbial relationships, including the notions about penetration and functioning of infectious agents within our microbial groups.

Key words: intestinal microbiocenosis, microbial groups, human health.

© Копча В.С., 2009
УДК 615.28/.33

В.С. Копча

А І О Е А² І О Е Е І Д А Ç È Ñ Ò Ä Í Ò Í² Ñ Ò Û İ Đ Í Á² Í Ò Е Е² Ä: Đ Í Ç Ä Ó İ È² Ò Ä È Ò È

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Значна частина пробіотиків не може застосовуватися паралельно з антибактерійною терапією, оскільки бактерійні штами цих препаратів гинуть під впливом антибіотиків. У той же час забезпечення мікроорганізмів набутою антибіотикорезистентністю може суперечити вимогам лікарської безпеки, адже гени, відповідальні за цю особливість, можуть бути передані патогенним мікробам в організмі пацієнта. Тому з-поміж аналізованих терапевтичних середників вигідно вирізняються препарати, пробіотичні штами яких володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Класичним представником таких пробіотиків є біоентеросептик ентерол-250, що містить дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*.

Ключові слова: пробіотики, антибіотикорезистентність, біоентеросептики.

Травний канал людини є місцем існування понад 400 видів патогенних і непатогенних бактерій, що становлять близько 95 % від загальної

кількості клітин людського організму і перебувають у комплексній взаємодії [1, 2].

Протягом багатьох десятиріч основну увагу дослідників привертала патогенні мікроорганізми, що відіграють важливу роль в етіології різних захворювань. Інтенсивні клінічні дослідження корисних мікроорганізмів (пробіотиків) почалися лише в 1990-ті рр., хоча самі ідеї використання непатогенних бактерій у терапевтичних цілях вже близько 100 років, а перші комерційні препарати пробіотиків з'явилися ще в середині минулого століття. Останніми роками пробіотики викликають не менший, якщо не більший, інтерес, ніж патогенні бактерії. Це пов'язано, з одного боку, із сучасним станом антибіотикорезистентності, що обумовлює пошук альтернативних антибіотикам більш фізіологічних і безпечних засобів для профілактики і лікування інфекцій, з другого – розробкою нових біотехнологій, що дозволяють створювати активні та безпечні бактерійні препарати.

Нині пробіотикам відводять важливе місце не тільки в контролі мікробної резистентності [3], але й як стратегічним засобом альтернативної медицини, спрямованої на підтримку та відновлення здоров'я людини [4].

Використання пробіотиків може:

- впливати на протиінфекційні захисні механізми;
- забезпечувати імуномодулювальну дію;
- поліпшувати бар'єрні функції;
- нормалізувати метаболічні процеси;
- змінювати моторику і функціональний стан кишечника.

Ретельне вивчення в експериментальних і клінічних умовах демонструвало певні ефекти пробіотиків, але ефективність і відтворюваність лікувальної дії з використанням багатьох пробіотиків підтверджені ще недостатньо.

Так, з метою профілактики побічних явищ з боку травного каналу, спричинених антибіотикотерапією, пацієнтам досить часто призначають бактерійні пробіотики. Зараз поширена думка про те, що при прийомі всередину великих кількостей мікроорганізмів, наприклад *Lactobacillus* або *Bifidobacterium*, чи бактерійних спор (мікроорганізмів виду *Bacillus*) мікрофлора кишечника, порушена під дією антибіотиків, може відновитися [5].

Однак, як показали результати численних експериментальних і клінічних спостережень, спричинити тривалі якісні й кількісні зміни мікрофлори кишечника дорослої імунокомпетентної людини важко. Навіть використання пробіотиків зазвичай не приводить до стійкої зміни того чи іншого мікробіологічного показника. В експериментах введення бактерій вело до зміни складу мікрофлори на короткий час, але первинний склад незабаром відновлювався. Легше піддається зміні мікрофлора у дітей на етапі неонатальної колонізації, в яких склад мікрофлори простіший, ніж у дорослих.

Недостатня ефективність багатьох пробіотиків зумовлена інактивацією діючої субстанції препарату під впливом кислотного (у шлунку), жовчного (в дванадцятипалій кишці) і ферментативного бар'єрів (усі відділи тонкої кишки). Але і після досягнення пробіотичним мікроорганізмом товстої кишки колонізація відбувається не завжди. У товстій кишці пробіотичну культуру можуть «недружно» зустріти, по-перше, опортуністична мікробіота, по-друге, резидентна нормобіота пацієнта, по-третє, його місцева імунна система. Антагонізм

між нормобіотою та опортуністичною мікрофлорою, як відомо, формується внаслідок виділення анти-мікробних пептидів, конкуренції за джерела живлення і місця адгезії в товстій кишці.

На цих же механізмах, мабуть, заснований ефект біонесумісності резидентної і пробіотичної мікробіоти. Згідно з даними Н.А. Глушанової та А.І. Блінова (2005), з 24 штамів резидентних лактобацил тільки 6 виявилися біосумісними з пробіотичним штамом *L. acidophilus* 317/402 і ще 9 – з *L. plantarum* 8PA3. Не виявлено жодного резидентного штаму, одночасно біосумісного як з *L. acidophilus* 317/402, так і з *L. plantarum* 8PA3. Біонесумісність пробіотичних і резидентних лактобацил проявлялася розвитком реакції двох типів: «резидентний штам проти пробіотика» і «пробіотик проти резидентного штаму» [6].

Як подолати зазначені перешкоди? При надмірному рості опортуністичної мікробіоти для досягнення клінічного ефекту пробіотичного препарату необхідна попередня або одночасна селективна деконтамінація кишечника. З цією метою традиційно використовують біологічні або синтетичні ентеросептики.

Проблема використання пробіотиків залежить як від їх клінічної ефективності, так і безпеки. Багато виробників пробіотичних продуктів декларують їх антибіотикорезистентність, закликаючи тим самим призначати пробіотик як частину «сервіс-терапії» при проведенні антибактерійної терапії. У той же час антибіотикорезистентність пробіотичного штаму може суперечити вимогам лікарської безпеки. Необхідно пам'ятати, що у деяких пацієнтів пробіотичний штам іноді стає збудником інфекції. Були випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з вираженими імунодефіцитними станами. Цим пацієнтам була необхідна антибіотикотерапія (імпієномом, піперацилін-тазобактамом, еритроміцином або кліндаміцином), проте смертність при сепсисі, спричиненому лактобацилами, досягла 39 % [7].

Додамо: у пацієнтів з лактазною недостатністю та алергією до молока можливі небажані явища як відповідь на недостатньо добре «очищений» від компонентів виробничого середовища пробіотик.

Одним з віддалених наслідків терапії, якому донедавна приділяли мало уваги, є розповсюдження генів антибіотикорезистентності серед патогенних мікроорганізмів.

Значна частина пробіотиків чутлива до більшості антибіотиків. Відомості літератури [8, 9]

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bacillus cereus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких повсюдно використовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорины. Це суттєвий недолік бактерійних препаратів, що дуже обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією або застосування безпосередньо після неї неминуче супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому було запропоновано використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Полірезистентні пробіотики можуть застосовуватися одночасно з антибіотиками для профілактики виникнення побічних явищ з боку травного каналу, спричинених пероральними антибіотиками.

Проте такий підхід має ряд недоліків. Передусім у такому випадку існує ризик плазмідної передачі патогенам резистентності до антибіотиків [10]. Було продемонстроване перенесення плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis* у процесі приготування м'ясомолочної продукції [11]. Інфікування *E. faecium* становить серйозну небезпеку, тому що у багатьох штамів цієї бактерії є плазмиди, які кодуєть резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкоміцин [10]. Ці знахідки насторожують і вимагають контролю за культурами стартерів молочнокислих бактерій, використовуваних для виробництва продуктів харчування, на відсутність мобільних генетичних елементів, які включають гени антибіотикорезистентності.

Через небезпеку існування резистентності ентерококів до ванкоміцину, що може передаватися іншим мультирезистентним бактеріям, використання відповідних пробіотиків рекомендується обмежити [12-14]. У Бельгії в 1994 р. був вилучений з продажу пробіотик, до складу якого входив ентерокок (*Enterococcus faecium* SF 68).

Зазначена «штучна», або набута, резистентність може виникати в результаті дії двох різних механізмів: мутацій у конституціональних генах (генах «домашнього господарства» – *housekeeping genes*; у цьому випадку передача гена резистентності теоретично відбуватися не може), а також набуття екзогенних детермінант резистентності від інших мікроорганізмів шляхом згаданого вже горизонтального перенесення плазмід антибіотикорезистентності [15, 16]. У такому випадку можлива подальша передача гена резистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отри-

мало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [17].

Так, недавно при вивченні 187 культур, виділених з різних йогуртів, що виробляються у 8 країнах Європейського Союзу, була знайдена стійкість до канаміцину у 79 % ізолятів, до ванкоміцину – у 65 %, до тетрацикліну – у 26 %, пеніциліну – у 23 %, еритроміцину – у 16 % і хлорамфеніколу – в 11 %. При цьому велика частина культур (68,4 %) характеризувалася множинною медикаментозною стійкістю [18].

У природних умовах існує три рівні розповсюдження генів антибіотикорезистентності: бактерійна епідемія, при якій резистентністю володіє початковий штам; плазмідна епідемія, якщо гени резистентності розташовані в кон'югативних плазмідах; генна епідемія, коли гени є частиною мобільного (рухомого) генетичного елементу. В останньому випадку, оскільки цей елемент може вбудовуватися в хромосому хазяїна або кон'югативну плазмиду, генетична інформація може успадковуватися як вертикально, так і горизонтально. У природі ці три рівні розповсюдження генів резистентності можуть навіть поєднуватися один з одним.

Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності достатньо висока тільки у разі перенесення мобільного генетичного елементу (плазмиди чи транспозона) і майже відсутня, якщо ген резистентності є хромосомним. Однак деякі хромосомні гени усе ж успішно переносяться *in vivo* [19, 20].

Серйозних доказів авірулентності вимагають штами ентерококів та ешерихій, серед яких трапляються патогенні варіанти. Авірулентність пробіотичного штаму *E. coli* M-17, використовуваного в колишньому СРСР з середини 50-х років XX століття у складі препарату «Колібактерин», показана тільки на основі фенотипних властивостей та нешкідливості на лабораторних тваринах і добровольцях. Штам *Enterococcus faecium* SF68 був виділений і запатентований S.A. Giuliani (Patent № 1.112.479). На основі цього штаму були створені препарати «Bioflorin» і «Iodoform» (аналог «Біфіформу»), широко використовувані в Західній Європі. Штам *Enterococcus faecium* SF68 входить до складу пробіотиків «Біфіформ» і «Лінекс».

Що ж нині викликає турботу дослідників щодо «патогенізації» ентерококів і кишкових паличок? Це – наявність недавно виявлених у ряду збудників бактерійних інфекцій вже згаданих геномних «островів» патогенності. Доведено, що інте-

грація, стабілізація та експресія генів вірулентності, які входять до складу островів патогенності, лежать в основі формування нових властивостей, у тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів бактерій різних таксономічних груп [21].

Поряд з набутою існує ще й принципово інший тип бактерійної антибіотикорезистентності – істинна (природна, або первинна) [22]. Істинна резистентність притаманна всім штамам конкретного роду або виду; вона обмежує спектр бактерійної активності певного антибіотика. Ця резистентність є хромосомно-опосередкованою і за жодних обставин не передається іншим бактеріям. Наприклад, значна частина грибів, передусім дріжджових, володіє природною поліантибіотикорезистентністю.

Таким чином, пошук мікроорганізмів, які можна використовувати як пробіотики, є тривалим і складним процесом. Склад пробіотика передусім повинен бути безпечним. Мікроорганізм не може бути патогенним, і особливу увагу треба звертати на можливість розвитку інфекції в імунodefіцитних осіб. Дуже небажано, щоб культура, яка входить до складу пробіотика, містила плазмідні антибіотикорезистентності, оскільки гени, відповідальні за цю особливість, можуть бути передані патогенним мікробам в організмі пацієнта. Водночас мікроорганізми мають бути стійкими до дії антибіотиків, кислоти і жовчі, щоб досягти передбачуваної зони колонізації.

Наш досвід використання пробіотиків дає змогу стверджувати, що зазначеним вимогам практично повною мірою відповідають так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii* («Ентерол-250») та сапрофітні спороутворювальні анаероби («Субалін», «Ентерожерміна»). Щоправда, пробіотична активність сапрофітних спороутворювальних анаеробів точно не встановлена [23]. Поряд з цим, ефективність *S. boulardii* підтверджена не тільки багаторічним досвідом використання ентеролу-250 у більшості європейських країн, але й поглибленими мультицентровими, рандомізованими та плацебоконтрольованими дослідженнями (поряд із *S. boulardii* таку ж оцінку отримали ще *Lactobacillus GG*) [24, 25]. Ефективність усіх інших бактерійних препаратів, задекларована розробниками, поки що подібного офіційного, незалежного плацебо-контрольованого підтвердження не отримала.

Важливою позитивною ознакою є те, що використання ентеролу-250 можливе паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників гострих кишкових інфекцій [8, 9]. Крім того, *S. boulardii* мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, що базується на природних властивостях грибів [26-28]. Попавши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунка не діє на ці гриби, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [29]. *S. boulardii* не проникають у системний кровообіг та мезентеріальні лімфатичні вузли. До того ж дріжджові гриби не колонізують кишечник, який звільняється від них через 3-5 днів після припинення лікування [29, 30].

Препарат підвищує місцевий імунний захист у результаті активування продукції IgA та інших імуноглобулінів. Антисекреторний ефект за рахунок специфічного впливу на зв'язування бактерійних токсинів у рецепторах кишечника забезпечує антитоксичну дію ентеролу, особливо щодо токсинів *Clostridium difficile*, а також ентеротоксинів [31]. Механізм антитоксичної дії *Saccharomyces boulardii* може бути пов'язаний з виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини, синтезом протеїнів, що діють на мембранні рецептори, адгезією до ентероцитів, зниженням утворення цАМФ із наступним зменшенням секреції води. Препарат підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), має трофічний вплив на слизову оболонку кишечника за рахунок поліамінів сперміну та спермідину [26]. Показання до призначення ентеролу-250 – рецидивні захворювання, спричинені *Clostridium difficile*, коліти та діареї, пов'язані з вживанням антибіотиків (ентерол знижує ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї в 2,5-4 рази) [23, 32], а також усі гострі інфекційні діареї. Лікування *S. boulardii* дає добрі результати навіть у хворих на СНІД, які добре переносять ці дріжджі [9].

S. boulardii, що вже протягом багатьох років широко використовуються в Західній Європі, очевидно, є відносно безпечними: протягом 18 років на фоні мільйонів призначених курсів лікування було відзначено тільки 7 добре задокументованих побічних ефектів [33].

ANTIBIOTIC-RESISTANCE OF PROBIOTICS: THOUGHTS AND FACTS

V.S. Kopcha

SUMMARY. Considerable part of probiotics can not be used parallel with antibacterial therapy, as bacterial cultures of these preparations perish under the action of antibiotics. At the same time, providing of microorganisms with acquired antibiotic-resistance can be dangerous, as genes responsible

for this feature can be passed to the pathogenic microbes in the organism of patient. Therefore, probiotics cultures with own natural multi-antibiotic-resistance are the best. The classic representative of such probiotics is bioenteroseptic enterol-250, that contains the yeast mushrooms of *Saccharomyces boulardii*.

Key words: probiotics, antibiotic-resistance, bioenteroseptics.

© Юркевич І.В., Карпов І.О., Походня Ю.Г., 2009
УДК 616/618-02:612.11/12

І.В. Юркевич, І.О. Карпов, Ю.Г. Походня

ДІЄЇ ІДІОАЇ²А ООЕІÇÈÈ ЪАÀ Í Í ß Æ²Ê Î ДІОА⁻ Í²А
ЕДІА² ОДІÇАÈОЕО ІАОІЕІА²× Í ÈÕ ÑОА Í²А

Мінська міська інфекційна клінічна лікарня, Білоруський державний медичний університет,
Міжнародний державний екологічний університет ім. А.Д. Сахарова (м. Мінськ, Білорусь)

Висвітлено процес фукозилювання та роль олігосахаридів при розвитку патологічних станів, зокрема при хронічних запальних процесах. Констатується, що зазначеному процесу належить суттєва роль, оскільки фукоза залучена в процес регулювання міжклітинних взаємодій, фіброзу, онкогенезу і може мати важливе значення в комплексній оцінці патологічного процесу.

Ключові слова: фукозилювання глікопротеїнів, олігосахариди, патологічні стани.

Глікопротеїни (ГП) належать до числа поширених в організмі людини і тварин сполук. Вони беруть участь у побудові клітинних і субклітинних мембран, утворюють основу глікокаліксу і слизових секретів; до них належать багато ферментів і гормони. ГП відіграють особливу роль у процесах клітинного упізнання і міжклітинної взаємодії, які, у свою чергу, лежать в основі таких ключових біологічних процесів, як клітинна проліферація і диференціювання, органогенез, імунна відповідь. Змінам глікопротеїнів клітинних поверхонь приписують важливу роль у процесах канцерогенезу [1-5].

Участь глікопротеїнів у реалізації багатьох біологічно важливих функцій і зміна їх метаболізму

при ряді патологічних станів зумовлює значний інтерес дослідників до вивчення різних аспектів проблеми ГП, що виділилася останніми роками в самостійний розділ біохімії – глікобіологію. Важливе місце при цьому займає питання про структуру і функцію олігосахаридних ланцюгів ГП, яким приписують участь у визначенні таких важливих фізико-хімічних властивостей ГП, як поверхневий заряд їх молекул, особливості конформації, розчинність, а також у захисті ГП від неконтрольованого протеолізу і помилкового процесингу, їх внутріклітинному транспорті [6]. Проте функціональна роль гліканових ланцюгів залишається мало вивченою і значною мірою зводиться до уявлення про те, що десіалування ГП веде до їх захоплення специфічними асіало-ГР-рецепторами печінки і видаленню з кровоплини.

Встановлено також, що при гострому запаленні збільшення загального вмісту в крові білків гострої фази зв'язано із зниженням ступеня їх глікозилювання [7-9]. Зміни ступеня глікозилювання ГП крові знайдені і при таких патологічних станах, як алкогольний цироз печінки [10, 11], ревматоїдний артрит, онкологічні недуги [3, 4, 10]. Проте причини і можливе функціональне

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

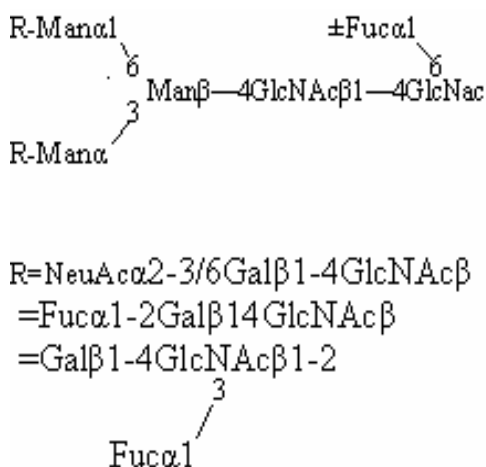
значення виявлених змін ступеня глікозилювання ГП крові залишаються практично невивченими.

1.2. Роль фукози у біологічних процесах.

Фукоза (6-дезоксид-галактоза) – метилпентоза, моносахарид з групи дезоксигексоз, входить до складу вуглеводних сполук тваринних, рослинних і бактерійних клітин. Найпоширеніший L-ізомер фукози у вільному стані знайдений у невеликих кількостях в плазмі крові й сечі людини [10].

Фукозилювані олігосахариди трапляються в природі дуже часто і багато з них мають важливі функції в біологічних процесах, особливо в безлічі процесів розпізнавання [12]. Новітні дослідження привертають особливу увагу до вивчення ролі олігосахаридів у ссавців при патологічних процесах, особливо при запаленні й раку. Дійсно, зміна рівня фукозилювання через різний рівень експресії різних фукозилтрансфераз може бути використана для діагностики різних захворювань і моніторингу успішності лікування.

Структурні дослідження різних глікопротеїдів показали, що залишки фукози в них можуть бути приєднані до периферичної частини вуглеводної компоненти або знаходитися в безпосередній близькості від пептидного стрижня, як у деяких імуноглобулінів, в яких фукоза може бути приєднана α -1,6- або α -1,3-зв'язком до N-ацетиламіноглікану, що бере участь в утворенні вуглевод-пептидного зв'язку. В N-олігосахаридних залишок фукози поєднаний α -зв'язком з галактозою в позиціях 1.2 або з N-ацетилглюкозаміном у положеннях 1.3, 1.4, 1.6 (мал. 1).



Мал. 1. Типові N-олігосахаридні комплекси ссавців.

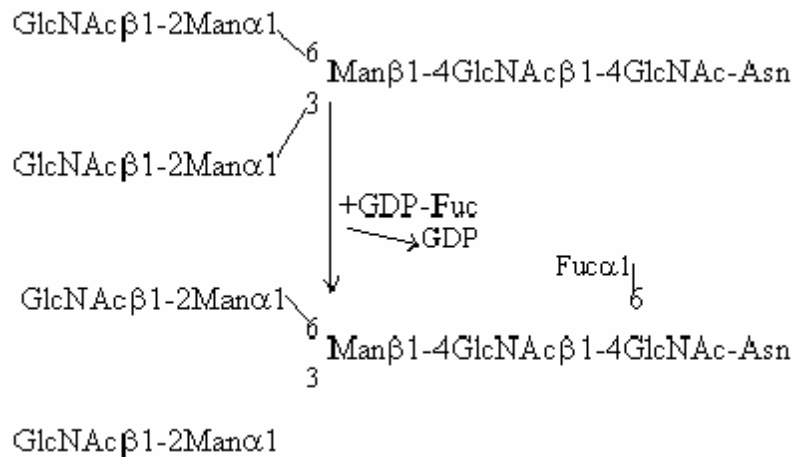
О-зв'язана фукоза – досить незвичайна форма глікозилювання, що відбувається за сериновими або треоніновими залишками у деяких білків плазми, наприклад, в урокіназного плазміногенного активатора, тканинного плазміногенного активатора, VII, XII, IX чинників згортання крові [13].

У більшості фукозовмісних сполук фукоза пов'язана з рештою моносахаридів вуглеводних ланцюгів α -глікозидним зв'язком. В організмі людини і тварин є тільки дві сполуки, в молекулах яких є β -глікозидний зв'язок фукози: L-фукозофосфат і гуанозиндифосфат- β -L-фукоза. Остання є універсальним донором фукозилних залишків при біосинтезі фукозовмісних сполук під дією високоспецифічних фукозилтрансфераз. Основний шлях біосинтезу N-гліканів у еукаріот – це досить консервативний процес, але мікрогетерогенність олігосахаридів залежить від організму, тканини, рівня розвитку, фізіологічного статусу клітини, присутності глікозидаз і фукозилтрансфераз, доступності олігосахаридів (мал. 2).

Процес сіалювання передуює фукозилюванню і сульфатує в процесі біосинтезу вуглеводних ланцюгів [14].

У багатьох тканинах організму, що росте, в процесі розвитку спостерігаються значні зміни у фукозилюванні. Активність фукозилювання змінюється також і в організмі вагітної, наприклад, рівень галуження і α 1,6-фукозилювання зростає в другому триместрі вагітності [12].

Загальноприйнято, що фукоза в олігосахаридних ланцюгах глікопротеїдів займає термінальне положення разом з N-ацетилнейраміною кислотою. Між кількістю фукози і N-ацетилнейрамінової кислоти в цих сполуках є зворотна залежність: збільшення вмісту фукози в глікопротеїдах у більшості випадків приводить до зменшення вмісту в них N-ацетилнейрамінової кислоти і навпаки. Відмінності у вмісті термінальних залишків фукози і N-ацетилнейрамінової кислоти, мабуть, залежать від активності відповідних фукозилтрансфераз, які здійснюють включення цих цукрів до складу глікопротеїдів. Були одержані дані про взаємовиключаючу дію фукозил- і сіалілтрансфераз при біосинтезі олігосахаридних ланцюгів трансферину і лактоферину. Передбачається, що подібна взаємовиключаюча дія трансфераз має значення у визначенні періоду напіврозпаду ряду глікопротеїдів, циркулюючих у крові.



Мал. 2. Шлях реакції синтезу α 1-6FucT.

1.2.1. Властивості фукозилтрансфераз

Зв'язок фукозилювання з адгезією і різними патологічними процесами зумовлює активні дослідження всіх типів людських фукозилтрансфераз і їх регуляції протягом розвитку нормальних і патологічних процесів.

Вже виділені й вивчені послідовності більшості генів, що кодують синтез фукозилтрансфераз.

1.2.1.1 α 1,2-фукозилтрансфераза

α 1,2-фукозилтрансфераза каталізує приєднання фукози до α 1,2-ланцюгів термінальних Gal залишків Н- чи О-олігосахаридів, що є необхідним етапом у формуванні ABO групових антигенів крові. Додатковий залишок фукози в α 1,3 або α 1,4 положенні пов'язаний з передостаннім GlcNAc, або сіалова кислота, пов'язана з α 2,3- або α 2,6 із залишком галактози, блокує сполуки. В людських тканинах знайдено два ферменти, що володіють подібною специфічністю. Н-тип фермент знайдений в гемопоетичних тканинах і плазмі та глікозує субстрати 2-го типу. Ці ферменти фукозилюють також феніл- β -D-галактозиди. Se тип фермент виявляють у секретах і тканинах системи груп крові ABO і проявляє специфічність відносно 1 і 3 типів акцепторів. α 1,2-фукозилтрансфераза, асоційована з α 1,4 активністю, була знайдена в деяких людських карциномах і виділена спільно з α 1,4-фукозилтрансферазою з карциноми прямої кишки.

1.2.1.2 α 1,3-фукозилтрансферази

П'ять людських α 1,3-фукозилтрансфераз (фукозилтрансферази III-VII) були клоновані як пов'язані з мембраною глікозилтрансферази [12, 15]. Ці ферменти розрізняються за акцепторною спе-

цифічністю і біохімічно за кінетичними параметрами. Їх експресія залежить від тканини і фізіологічного статусу клітини, етапу її розвитку. В людських тканинах у нормі знаходиться суміш ферментів з різною активністю. За допомогою генетичних методів були виділені й охарактеризовані окремі ферменти.

1.2.1.3 α 1,6-фукозилтрансфераза

Приєднання фукози в β 1,6-положенні до аспарагін-зв'язаних GlcNAc залишків N-гліканів – це типова для ссавців риса. *In vivo* α 1,6-фукозилювання захищає олігосахариди людських тканин від гідролізу глікоаспарагіназою і є необхідною вимогою для полісіалування. Цей фермент був виділений з людських фібробластів шкіри і людського раку шлунка, а також з тромбоцитів.

1.2.2 Властивості фукозидаз

Відщеплювання фукози від сполук, що її містять, здійснюється за допомогою лізосомного ферменту L-фукозидази, який має множинні форми [11]. У природі можуть існувати принаймні чотири типи фукозидаз: α -L-, β -L-, α -D-, β -D-фукозидази.

До теперішнього часу зі всіх перерахованих фукозидаз найкраще вивчена α -L-фукозидаза, яка становить найбільший інтерес, оскільки недостатність цього ферменту в організмі людини призводить до розвитку тяжкого спадкового захворювання – фукозидозу.

В організмі людини цей фермент присутній практично у всіх біологічних рідинах і тканинах: печінці, нирках, мозку, селезінці, плаценті, серці, а також в плазмі і сироватці крові, в сечі, амніотичній рідині і слині. Крім того, його активність

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

знайдена в різних клітинах: лейкоцитах, культивованих фібробластах шкіри, клітинах амніотичної рідини, лімфоїдних клітинах. Разом з іншими глікозидазами у людини цей фермент виявляється вже на ранніх стадіях ембріогенезу в різних органах плоду і в плодовій частині плаценти.

1.2.3. Біологічні властивості залишків фукози у складі глікопротеїнів і гліколіпідів

Численні дослідження показали [11, 12], що фукоза – типовий компонент багатьох глікопротеїнів людини і тварин. Вона міститься у ряді сироваткових імуноглобулінів і транспортних глікопротеїнів, наприклад в церулоплазміні, лактоферині і, як показали дослідження, проведені на базі МДЕУ в лабораторії екологічних маркерів, в тироксинзв'язувальному глобуліні [16, 17]. Фукоза знайдена у складі деяких лізосомних гідролаз, які мають глікопротеїдну природу, також β -D-глюкуронідази різних органів щурів, глюкоамілази кишечнику і α -N-ацетилгексозамінідази сечі людини, α -L-фукозидази з печінки людини. Фукоза знайдена також у складі гонадотропіну хоріону і фолікулостимулюючого гормону. Вуглеводні ланцюги групових речовин крові також містять у своєму складі фукозу. Так, вміст фукози в групових речовинах крові системи ABO (H) складає 16-22 %, в речовинах системи Л'юїса – 8-13 %, в той час як в інших глікопротеїдах – 0,2-1,5 %.

Фукоза входить до складу ряду гліколіпідів плазматичних мембран. Фуколіпіди пухлинних тканин за складом відрізняються від нормальних і характеризуються коротшими олігосахаридними ланцюгами. Аналіз структури фукозовмісних гліколіпідів показує, що фукоза приєднується до галактози і N-ацетилглюкозаміну відповідно α -1,2- і α -1,3-зв'язками і може знаходитися в будь-якій ділянці вуглеводного ланцюга. Крім того, вона може приєднуватися безпосередньо до ліпідного «кору».

Фукоза входить також до складу деяких глікозамінопротеогліканів, але тільки як мінорний компонент, що трапляється разом з D-манозою і D-ксилозою в бічних ланцюгах цих сполук.

Розвиток методів аналізу олігосахаридів у молекулярній біології викликав зростання знань про олігосахариди, що беруть участь в різних процесах розпізнавання. Однією сильно варіюючою рисою є число і тип зв'язаних залишків фукози.

Фукоза входить до складу детермінантних груп різних групових речовин крові як гліколіпідної, так і глікопротеїдної природи і визначає серологічну

специфічність H-антигену в системі крові ABO (H) і антигенів у системі Л'юїса.

На прикладі лактоферину показана важлива роль фукози як своєрідного маркера цього транспортного глікопротеїду, який специфічно розпізнається зв'язуючими білками мембран гепатоцитів. Встановлено, що в гепатоцитах щурів є рецептор, який специфічно зв'язує глікопротеїди, що вводяться в кровоплин, зокрема лактоферин і лактопероксидазу жіночого молока, що містять у своїх вуглеводних ланцюгах термінальні залишки фукози, приєднані α -1,3-зв'язком до N-ацетилглюкозаміну. Фукоза, знаходячись на поверхні лімфоцитів, бере участь у впізнаванні лімфоцитів клітинами лімфоїдної тканини, оскільки ферментативне видалення її з поверхні лімфоцитів перед їх введенням призводить до того, що вони опиняються не в селезінці, як завжди, а в печінці.

Передбачається, що в нормі поглинання ряду ферментів клітинами здійснюється за допомогою специфічного механізму, що включає певні «впізнаючі» рецептори клітинних мембран і «впізнані» маркери молекул самих ферментів. Недавно була показана істотна роль фукози в процесі видалення глюкоцереб्रोзидази з кровоплину щурів і поглинання її гепатоцитами. Було встановлено, що глюкоцереб्रोзидаза, оброблена α -L-фукозидазою, поглинається гепатоцитами щура значно меншою мірою.

Також є відомості про те, що один з рецепторів макрофагів є глікопротеїдом з кінцевим залишком фукози, яка визначає з'єднання з макрофагами чинника, який пригнічує міграцію клітин-MIF (*macrophage inhibition factor*).

Існує багато даних [12], які доводять, що α 1,3-фукозилізовані вуглеводи та їх сульфатовані й сіаловані варіанти виконують роль лігандів для родини адгезивних рецепторів – селектинів.

L-селектин (LAM-1, LECAM-1), як вже мовилося вище, – це експресований лімфоцитами *homing* рецептор більшості лейкоцитів, E-селектин (ELAM-1, LECAM-2) експресується на клітинній поверхні ендотеліальних клітин після активації цитокінами і ендотоксинами, P-селектин (GMP-140, PADGEM, LECAM-3) – рецептор, який експресується на плазматичній мембрані ендотеліальних клітин і тромбоцитів. Процеси розпізнавання, обумовлені вуглеводними залишками, залучаються до багатьох гострих і хронічних запальних процесів, наприклад, таких як ревматоїдний артрит, захворювання печінки, шкірні запальні процеси. У цій галузі проводяться численні дослідження, які можна

розділити на три групи: дослідження селективних лігандів, лігандів, характерних для певних типів клітин, визначення ферментативних властивостей фукозил-трансфераз, що беруть участь у формуванні лігандів. Проводяться дослідження можливості створення антиадгезивної терапії, створення інгібіторів лігандів.

Глікозилювання безлічі складових людської слини змінює таку їх властивість, як зв'язування мікробної флори.

У трансферині, виділеному з амніотичної рідини, також були знайдені фукозилювані N-глікани [13].

1.2.4 Апоптоз і фукозилювання

Фукозилювання також відіграє роль у реалізації запрограмованої клітинної смерті – апоптозу [12]. Мишачі тимоцити демонструють збільшене число експонованих залишків фукози на клітинній поверхні після індукції апоптозу. Гістологічні дослідження різних пухлин і нормальних тканин показали високу кореляцію підвищеної Leu експресії з процесом апоптозу. В клітинах аденокарциноми прямої кишки посилена експресія Leu і невелике зростання експресії Leu було знайдено на поверхні апоптозних клітин. Посилене фукозилювання спостерігалось в різних клітинних типах після індукції апоптозу різними агентами і є результатом запрограмованої клітинної смерті, а не його причиною.

Приведені дані свідчать про існування в природі надзвичайно широкого спектру фукозовмісних сполук – олігосахаридів, глікопротеїдів і деяких глікозаміногліканів.

1.2.5 Фукозилювання при патологічних процесах

Білок-зв'язані олігосахариди в ракових клітинах більш розгалужені і часто змінені порівняно з нормальними клітинами. Присутність таких пухлинно-асоційованих олігосахаридів може давати інформацію про малігнізаційний і метастатичний потенціал пухлини. Такий зв'язок корисний для діагностики, прогнозу і визначення терапевтичних заходів. Олігосахариди беруть участь в імунологічній характеристиці організму, клітинній адгезії під час метастазування і зміні функції білків. Число і тип фукозилюваних і сіалізованих ланцюгів часто характерне для різних пухлин. Паралельно зі зростанням числа фукозилюваних олігосахаридів експресія відповідних фукозилтрансфераз також підвищується.

При раку легень збільшена експресія фукозилтрансфераз IV і VII пов'язана з високим мета-

статичним потенціалом і поганим прогнозом, тоді як зростання синтезу сіалових Leu структур за допомогою фукозилтрансферази III залучається до метастазування раку прямої кишки. Для пацієнтів, у яких відбувається синтез таких структур, характерний нижчий рівень виживання. Також відоме зростання активності фукозилтрансферази III або V при раку кишечника. При раку печінки зростання експресії α 1,6-фукозилтрансферази та її продуктів пов'язано з розвитком раку, з його подальшою прогресією, хоча при хронічному гепатиті і цирозі печінки активність α 1,6-фукозилтрансферази також зростає порівняно із здоровою печінкою. У пацієнтів з неопластичними процесами печінки важливе не тільки зростання фукозилювання, але й рівня галуження олігосахаридів [12].

Також відомо [18], що фукоза з'являється у складі сироваткового альбуміну при раку шлунка різної локалізації.

При деяких патологічних станах [19], таких як рак, ревматоїдний артрит, діабет, відбувається аномальне фукозилювання білків гострої фази. При діабеті також збільшується активність печінкової фукозилтрансферази на 40 %, а активність плазмової α -L-фукозидази зростає на 60 %.

Концентрація ТСГ, α -1-антитрипсину в сироватці крові значно зростає при гепатоцелюлярній карциномі, також збільшується відсотковий вміст *lentil-lectin* реактивних форм, тобто фукозилюваних ізоформ. Ті ж тенденції були зафіксовані для α -2-макроглобуліну [20]. У хворих з ювенільним хронічним артритом як у фазі ремісії, так і при загостренні було знайдено помітне зростання фукозилювання IgG [21]. Також використовується відсотковий вміст фукозилюваного α -фетопротейну при діагностиці гепатоцелюлярної карциноми. Збільшення фукозилювання IgG відбувається паралельно з ростом пухлини [22]. При дослідженні структури нормального плазмового IgA також були знайдені галактозилювані та фукозилювані олігосахаридні ланцюги.

При захворюваннях печінки змінюється глікозилювання трансферину, α -1-кислого глікопротеїну і α -фетопротейну, що супроводжується зменшенням сіалювання і зростанням галуження олігосахаридних ланцюгів. При запаленнях та інфекціях зміни залежать від захворювання, при ракових захворюваннях автори [23] фіксують зростання сіалювання і фукозилювання білків гострої фази. При септичному шоку у пацієнтів змінювалося й глікозилювання α -1-кислого глікопротеїну.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Метастазування пухлин викликає більшість смертельних вислідів у ракових хворих. Такі зміни в N-глікозилуванні білків ракової клітини, як зростання галуження, сіалювання, зменшення фукозилування, утворення *Lewis X Sialyl Lewis X* антигенів – найважливіші чинники, що визначають метастатичний потенціал ракових клітин [22].

При септичному шоку у пацієнтів відбувалося зростання і зміни глікозилування α -1-кислого глікопротеїну [12].

У дослідженнях доведено збільшення ступеня фукозилування АФП при первинному раку печінки [3, 4, 10, 11, 24]. L3 фракція АФП є високоспецифічним маркером первинного раку печінки. Якісні зміни АФП випереджають кількісні. Проте, молекулярні механізми збільшення фукозилування АФП залишаються недостатньо вивченими. Є повідомлення групи вчених з Японії, в якому доведена роль фукозилування глікопротеїнів як сигналу для секреції глікопротеїнів у жовчні протоки [25]. Можливо, що саме в порушенні секреції фукозилуваних форм глікопротеїнів криється причина збільшення фукозилування АФП при раку печінки. Відомо, що секреція глікопротеїнів відбувається в гепатоцитах як через *арех*, так і через базальну мембрану (із секрецією в кровоплин). У зміненому гепатоциті відбувається секреція фукозилуваних форм в жовчовивідні шляхи (процес фукозилування визначає напрям секреції і якісно нові властивості). Є дослідження з вивчення орозомукоїду (α 1-кислого глікопротеїну) у пацієнтів з гострим і хронічним процесом в печінці. У них були знайдені зміни в процесах фукозилування і сіалювання, найзначніші в групі осіб з цирозом. Крім цього, збільшення рівня фукозилування орозомукоїду доведено у пацієнтів з цирозом печінки при дослідженні асцитичної рідини [6]. Рівень фукозилуваних форм гаптоглобіну зростає при алкогольній хворобі печінки. Є публікації про збільшення рівня фукозилування сироваткової холінестерази при цирозі печінки, разом із збільшенням рівня L-фукози в сечі пацієнтів [26].

Підбиваючи підсумки, можна зробити наступні висновки.

Вивчення питань фукозилування, ролі олігосахаридів при розвитку патологічних станів, зокрема при хронічних запальних процесах, відіграє суттєву роль, оскільки фукоза залучена в процес регулювання міжклітинних взаємодій, фіброзу, онкогенезу і може мати важливе значення в комплексній оцінці патологічного процесу.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Демографический ежегодник России. – М., 1996. – С. 557.
2. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Росс. кардиол. журн. – 1999. – № 5. – С. 48-54.
3. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, вып. 3. – С. 320-331.
4. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. – 1997. – Т. 62, вып. 6. – С. 659-668.
5. Ma Bing, Simala-Grant J.L., Taylor D.E. Fucosylation in prokaryotes and eukaryotes // Glycobiology. – 2006. – V. 16, N 12. – P. 158-184.
6. Тепляков А.И. Состояние системы гемостаза у пациентов с ИБС, подвергающихся хроническому воздействию в малых дозах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 12 с.
7. Зборовский Э., Гракович А. Динамика ИБС и основных факторов ее риска среди населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Врач. – 1996. – № 47. – С. 32-34.
8. Плехова Е.И., Голобородько А.В., Череватова С.Х. Динамика глюкокортикоидной функции надпочечников у детей и подростков, здоровье людей // Тез. докл. науч.-практ. конф. – Киев, 1999. – Т. 2. – С. 239.
9. Бажан К.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у людей, потерпевших от воздействия экстремальных факторов // Врачеб. дело. – 1998. – № 8. – С. 47-49.
10. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Петровского Б.В. – М.: Советская энциклопедия, 1985. – Изд. 3. – Т. 26. – С. 447-449.
11. Бейер Е.М., Видершайн Г.Я. Фукозидазы человека и животных // Успехи биологической химии. – 1982. – Т. 23. – С. 102-121.
12. Fucose in N-glycans: from plant to man / Staudacher E., Altmann F., Wilson Iain B.H., Marz L. // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – N 1473. – P. 216-236.
13. Expression of N-linked sialyl Le(x) determinants and O-glycans in the carbohydrate moiety of human amniotic fluid transferrin during pregnancy / Rooijen J.J., Jeschke U., Kamerling J.P., Vligenthart J.F. // Glycobiology. – 1998. – V. 8, N 11. – P. 1053-1064.
14. Crommie D., Rosen S.D. Biosynthesis of GlyCAM-1, a mucin-like ligand for L-selectin // J. Biol. Chem. – 1995. – V. 270, N 39. – P. 22677-22680.
15. Variations in human liver fucosyl transferase activities in hepatobiliary diseases / Jezequel-Cuer M., Dalix A.-M., Flejou J.-F., Durand G. // Liver. – 1992. – V. 12. – P. 140-146.
16. Изоформы тироксинсвязывающего глобулина как маркеры экологически индуцированной патологии / Лапко А.Г., Головатый А.С., Кононко О.Н. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – № 5. – С. 574.
17. Тироксинсвязывающий глобулин как маркер воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды / Лапко А.Г., Головатый А.С., Ермоленко М.Н., Милютин А.А. // Там же. – 2000. – № 2. – С. 163-167.
18. Сорокин В.М. Фукозилирование альбумина сыворотки крови в диагностике распространения опухолевого процесса при раке желудка // Вопр. мед. химии. – 1981. – Т. 33, № 4. – С. 49-52.

19. Wiese T.J., Dunlap J.A., Yorek M.A. Effect of L-fucose and D-glucose concentration on L-fucoprotein metabolism in human Hep G2 cells and alpha-L-fucosidase activity in liver of diabetic rats // Biochim. Biophys. Acta. – 1997. – V. 1335, N 1-2. – P. 61-72.

20. Differential binding of serum glycoproteins to lectins during hepatic regeneration in hepatocellular carcinoma and fulminant hepatic failure / Du M.Q., Hutchinson W.L., Johnson P.J., Williams R. // Eur. J. Endocrinol. – 1999. – V. 140, N 6. – P. 512-518.

21. Fucosylation and galactosylation of IgG heavy chains differ between acute and remission phases of juvenile chronic arthritis / Fogel M., Lauc G., Gornik I., Macek B. // Clin. Chem. Lab. Med. – 1998. – V. 36, N 2. – P. 99-102.

22. Matei L. Plasma proteins glucosylation and its alteration in disease // Rom. J. Intern. Med. – 1997. – V. 35, N 1-4. – P. 3-11.

23. Increased tumorigenicity of rat colon carcinoma cells after alpha 1,2-fucosyltransferase FTA anti-sense cDNA transfection / Hallouin F., Goupille C., Bureau V. et al. // Int. J. Cancer. – 1999. – V. 80, N 4. – P. 606-611.

24. Fucosylation of serum α -fetoprotein in patients with primary hepatocellular carcinoma / Aoyagi Y., Isemura M., Yosizawa Z. et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – V. 830. – P. 217-223.

25. Tsutomu Nakagawa. Secretion of fucosylated glycoprotein into bile ducts // J. Biol. Chemistry. – 2006. – V. 281. – P. 65-68.

26. Clinical significance of fucose concentration in glycoprotein fraction of serum in patients with malignant tumors / Tatsumura T., Sato H., Mori A. et al. // Cancer Res. – 1977. – V. 37. – P. 4101-4103.

ROLE OF PROCESSES OF BLOOD GLYCOPROTEIN FUCOZILATION IN DEVELOPMENT OF PATHOLOGIC STATES

I.V. Yurkevych, I.O. Karpov, Yu.H. Pokhodnia

SUMMARY. The process of fucozilation and role of oligosaccharides in development of pathologic conditions, in particular at chronic inflammatory processes are described. It is marked that the mentioned process plays an important role as fucose is involved into the process of regulation of intercellular interactions, fibrosis, oncogenesis and can be of great importance for complex evaluation of pathologic process.

Key words: fucozilation of glycoproteins, oligosaccharides, pathologic states.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Затула М.І., 2008
УДК 616-022.9

М.І. Затула

Токсокароз людини

Військовий медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса

Описано особливості перебігу токсокарозу в людини та труднощі діагностики цього захворювання.

Ключові слова: токсокароз, захворювання людини.

Токсокароз (лат. *toxocarosis*) – зоонозне захворювання, зумовлене паразитуванням в організмі людини круглих червів родини *Toxocara*.

В 1911 р. F. Fulleborn висловив думку про можливість паразитування у людини не властивих їй видів аскарид з розвитком алергічних реакцій. В 1952 р. інший вчений Р. Beaver назвав феномен міграції личинок гельмінтів тварин в організмі людини «*larva migrans*» (мігруючі личинки) та затвердив цей термін як діагностичну одиницю зоонозних хвороб, яким властиві наступні особливості: людина для їх збудників не є основним хазяїном; гельмінт в організмі людини не досягає статевого віку; клінічні прояви хвороби зумовлені міграцією личинок або дорослих гельмінтів у шкірі чи внутрішніх органах людини.

Токсокароз людини (шифр за МКХ 10 – B83.0) – личиночний тканинний геогельмінтоз, що перебігає хронічно і характеризується рецидивами, поліморфізмом клінічних симптомів і переважним ураженням внутрішніх органів та очей. Джерелом і резервуаром паразита є собаки, інфікованість яких сягає 20 %. Зараження людини відбувається фекально-оральним шляхом при проковтуванні інвазивних яєць токсокар. Через слизову оболонку проксимального відділу тонкого кишечника личинки попадають до системи кровообігу та розповсюджуються по організму. Фіксуючись у різних органах, личинки утворюють еозинофільні гранульоми з прогресуючою алергізацією організму. Залежно від симптомів, що переважають у клінічній картині захворювання, виділяють шкірну, вісцеральну, очну та неврологічну форми.

Значний клінічний поліморфізм (рецидивна гарячка, лімфаденопатія, вогнищеве ураження легень, міокардит, панкреатит, гепатоспленомегалія, парези й паралічі, ураження оболонок ока, еритематозний чи уртикарний висип на шкірі) утруднює діагностику і потребує диференціювання зі значною кількістю захворювань. Насамперед виникає необхідність проведення диферен-

ційного діагнозу з іншими гельмінтозами (аскаридоз, трихinelоз, ехінококоз та ін.) і захворюваннями, що супроводжуються еозинофілією (лімфогранулематоз, синдром Леффлера, медикаментозна сенсibiliзація, пристінний фібропластичний міокардит та ін.).

З метою ілюстрації наведених вище особливостей перебігу токсокарозу у людини та труднощів діагностики цього захворювання наводимо опис клінічного випадку хвороби.

Хвора М., 30 років, звернулася до Військового медичного клінічного центру (м. Одеса) 20.10.2004 р. зі скаргами на інтенсивний біль голови та у правому підребер'ї, загальну слабкість, запаморочення, висипання на шкірі спини і живота.

З анамнезу відомо, що жінка захворіла гостро 10 днів тому, коли підвищилася температура тіла до 39,8 °С та з'явилися наведені вище скарги. Прийом спазмолітичних препаратів ефекту не дав і біль у животі посилювався, у зв'язку з чим на 5-у добу захворювання була госпіталізована до хірургічного відділення центральної районної лікарні м. Білгород-Дністровський. Попередній клінічний діагноз у ЦРЛ: загострення хронічного холецистопанкреатиту. Комплексна терапія з проведенням детоксикації, призначенням антибактерійних препаратів, спазмолітичних засобів та інгібіторів протеаз ефекту не дала.

З епідеміологічного анамнезу – хвора мешкає у селищі, на подвір'ї є собаки, кішки, домашня худоба.

На момент ушпиталення стан хворої розцінювався як середньої тяжкості. Об'єктивно: температура тіла 38,6 °С, млява, гіподинамічна; шкіра бліда, на спині, тулубі, голові – поліморфна екзантема у вигляді плям, папул, везикул; слизові оболонки звичайного кольору; периферичні лімфатичні вузли не збільшені; фізикальні дані з боку легень без патологічних змін; серцеві тони ритмічні, пульс 88 за хвилину, артеріальний тиск – 105 і 65 мм рт. ст.; на язика брудно-сірі нашарування; живіт м'який, помірно болючий при пальпації у правому підребер'ї; печінка пальпується на 2 см нижче реберної дуги, еластична, болюча; селезінка не пальпується, менінгеальних знаків немає, діурез достатній.

Враховуючи наявність інтоксикаційного синдрому та поліморфний характер висипки на шкірі (плями – папули – везикули) було встановлено попередній клінічний діагноз «Вітряна віспа?».

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Дані лабораторних досліджень: у загальному аналізі крові Нb 105 г/л, ер. 3,67 Т/л, лейкоц. 9,4 Г/л, ШОЕ 55 мм/год, еоз. 18 %, п. 3 %, с. 56 %, л. 19 %, м. 4 %; загальний аналіз сечі та біохімічні показники крові без патологічних змін.

Під час додаткових інструментальних досліджень було виявлено: на рентгенограмі органів грудної порожнини дрібні інфільтрати обох легень (метастатичне ураження?); за даними УЗД – об'ємні утворення печінки; при комп'ютерній і магнітно-резонансній томографії органів черевної порожнини – картина множинного вогнищового (метастатичного?) ураження печінки мігруючого характеру.

За даними специфічного серологічного дослідження крові хворої антитіла до ВІЛ, вірусу гепатиту С, ехінококу та HBsAg не виявлені; реакція на антитіла до токсокар різко позитивна (+++).

На підставі клінічних даних (інтоксикаційний синдром, поліморфна висипка, гепатомегалія), даних додаткових методів дослідження (еозинофілія, дрібні інфільтративні зміни легень, множинний мігруючий характер вогнищевих змін з боку печінки, позитивна реакція на антитіла до токсокар) був встановлений заключний клінічний діагноз: Токсокароз, шкірно-вісцеральна форма, середньої тяжкості.

До встановлення заключного клінічного діагнозу хворій була призначена наступна терапія: внутрішньовенна детоксикація, цефтриаксон 1,0 г внутрішньом'язово 2 рази на добу, антигістамінні та метаболічні засоби. Після діагностування токсокарозу до терапії було додано антигельмінтний препарат ворміл по 400 мг 2 рази на добу курсом 10 днів.

На 2-у добу від початку прийому вормілу стан хворої значно покращився: нормалізувалася температура тіла, покращились апетит та самопочуття, почали згасати елементи висипки на шкірі, зменшився больовий синдром. При цьому еозинофільні інфільтрати у тканині легень хоча і зменшилися у розмірі, але зберігалися і на 10-у добу терапії.

Залишкові вогнищеві зміни у легенях та печінці були зареєстровані за допомогою інструментальних методів дослідження навіть через 2 міс. лікування

Пацієнтка була виписана з клініки на 15-й день лікування у задовільному стані та з нормалізацією загального аналізу крові (зниження кількості еозинофілів до 4 %).

Таким чином, наведений клінічний випадок токсокарозу у людини демонструє деякі особливості перебігу цієї хвороби, а саме: поліморфність клінічної симптоматики із залученням до патологічного процесу шкіри, легень, печінки внаслідок формування еозинофільних інфільтратів і загальної алергічної реакції організму; неспецифічність змін у внутрішніх органах, які виявляються під час променевих досліджень. Все це та відсутність (через труднощі виявлення личинок в організмі людини) можливості прижиттєвого паразитологічного підтвердження обумовлює труднощі діагностування токсокарозу. Основним специфічним методом при цьому є серологічний – визначення антитіл до токсокар у крові людини за допомогою імуноферментного аналізу.

Токсокароз – це відносно нова проблема практичної медицини і її вирішення залежить від цілеспрямованих спільних дій органів охорони здоров'я і ветеринарної служби, а також наявності у лікарів знань про хворобу та епідемічної настороженості до цієї інвазії.

CLINICAL CASE OF HUMAN TOXOCAROSIS

M.I. Zatula

SUMMARY. The features of toxocarosis course in human and difficulties of diagnostics of this disease are described.

Key words: toxocarosis, human disease.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.995.132.7(477.72)

**А.А. Коваль, С.М. Панкратов, Л.В. Джиганська, К.І. Сосновська, Н.М. Дуднік,
Л.І. Санжаровська**

І Д І Ñ È Ò Ó À Ö º Р Ç Ò Ð È Õ º Í Å Æ Ü Î Ç Ó Ó Õ Å Ð Ñ Î Í Ñ Ü Ê º É Î Å Æ Ñ Ò º

Херсонська обласна санітарно-епідеміологічна станція, Херсонська обласна інфекційна лікарня
ім. Г.І. Горбачевського

Описаний спалах трихінельозу 2003-2004 рр., що був зареєстрований у 2 районах Херсонської області. Захворювання виникли у результаті вживання свиного шашлику, сирого м'яса, сала, фаршу. Діагноз трихінельозу встановлено через 1-1,5 міс. з моменту захворювання. Хворі одержали курс лікування і виписані у задовільному стані. Членам родин проведено профілактичне лікування. М'ясо було придбане на ринках. Ветеринарно-санітарна експертиза м'яса негативна. У вогнищах трихінельозу проведений комплекс проти епідемічних і проти епізоотичних заходів.

Ключові слова: трихінельоз, спалах, проти епідемічні заходи.

За останнє десятиріччя у Херсонській області відмічається значний ріст захворюваності на трихінельоз. Якщо за період з 1950 по 1986 рр. зареєстрований 1 випадок трихінельозу в 1971 р. (зараження відбулося у Казахстані, звідки й прибув хворий), то з 1986 по 2004 рр. зареєстровано 5 спалахів трихінельозу серед населення у районі пойми р. Дніпро. У 1986 р. захворіло 4 особи, які вживали свинє м'ясо з приватного присадибного господарства.

У 1987 р. зареєстровано другий спалах трихінельозу: захворіло 4 людини, джерелом інфікування було свинє м'ясо з приміського господарства п/о «Дніпро»; третій спалах – 1988 р., захворіло 2 особи, четвертий спалах – 1994 р., захворіло 2 людини. Захворювання пов'язані із вживанням м'яса дикого кабана.

У 2003-2004 рр. у 2 районах зареєстровано 13 випадків трихінельозу серед населення: Білозерському – 10 випадків, Каланчацькому – 3.

У Білозерському районі інвазії сталися в декількох родинах. Так, в одній родині захворіло одночасно 6 осіб – батько, мати, двоє дітей і двоє близьких родичів. У другій родині – 2 особи – мати і донька, а також двоє сусідів. Захворювання виникли внаслідок вживання шашлику, сирого м'яса і фаршу.

У всіх випадках недуга почалася гостро, з підвищення температури, головного болю, набряку повік. Пізніше при-

єдналися біль у м'язах, набряк обличчя. У 2 випадках відзначалися висипання на шкірі, рідкі випорожнення.

Спочатку у 3 хворих діагностували ГРВІ, грип, алергічний дерматит, менінгіт, гастроентероколіт, в останніх 7 випадках діагноз «трихінельоз?» на дільниці був поставлений після встановлення діагнозу першим хворим у стаціонарі.

За медичною допомогою захворілі зверталися на фельдшерський пункт, до дільничних лікарів, інфекціоністів районної лікарні. Після безуспішного лікування вдома хворі були госпіталізовані з вищевказаними діагнозами на 7-21-й день в обласну інфекційну лікарню.

Діагноз трихінельозу встановлений у стаціонарі на 10-21-й день з початку захворювання на підставі клінічних симптомів, уточненого епідеміологічного анамнезу і серологічного дослідження крові методом ІФА, у титрі 1:130.

Наводимо описання клінічного випадку.

Хвора М., 31 р., сільська жителька, поступила в обласну інфекційну лікарню 18.03.03 р. за направленням дільничного лікаря районної лікарні з діагнозом гострий гастроентерит.

У хворої відзначалося підвищення температури тіла до 39,8 °С, біль голови, генералізовані м'язові болі (з ліжка хвора вставала зі сторонньою допомогою через інтенсивні болі в м'язах спини і стегнах). Відзначалася слабкість, нудота, рідкі випорожнення 2-3 рази, висипання на шкірі. При об'єктивному дослідженні: стан середньої тяжкості, одутість обличчя, пастозність кистей, стоп, гомілок. Численні висипання на тулубі й кінцівках макуло-папульозного характеру.

19.03.03 р. був госпіталізований чоловік хворої, 35 років, з аналогічними симптомами хвороби, стан середньої тяжкості, відзначався також кашель. На день пізніше з цієї ж родини в лікарню надійшли двоє дітей – дівчатка 11 і 12 років і двоє близьких родичів (молода пара 23 і 24 років).

З анамнезу встановлено, що усі вони 23 лютого їли шашлик із свиного м'яса, що було недостатньо просмаженим. Причому господиня будинку маринувала м'ясо і куштувала його в сирому вигляді. М'ясо було куплене на ринку.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

У всіх хворих при обстеженні відзначався лейкоцитоз 14,0-26,0 Г/л, еозинофілія 6-19-24 %, ШОЕ – без змін. Рівень білірубину не підвищувався, АлАТ – від 1,95 до 2,9 ммоль/(л·год). Ниркові проби (сечовина, креатинін) без змін.

Серологічні дослідження на трихінельоз проводилися у хворої М. методом ІФА: від 21.03.03 р. – 1:100, 04.04.03 р. – 1:130 (при нормі 1:85).

Для лікування були призначені вермокс, преднізолон, дезінтоксикаційна терапія, норфлоксацин, діазолін, лоратадин, карсил, полівітаміни.

Біль у м'язах регресував через 10-14 днів, висипання на шкірі – через 14-16 днів. Кінцевий діагноз: трихінельоз середньої тяжкості у 4 хворих і легкий – у 2 пацієнтів. Виписані на 20-27-й день стаціонарного лікування без ускладнень.

Усі потерпілі вживали м'ясо, що було придбано 26.02.03 р. у м'ясо-молочному павільйоні торговельного містечка. У цей же день м'ясо купували ще 29 осіб, але ніхто з них не занедужав, тому що вживали м'ясо після достатньої термічної обробки.

Епідеміологічним розслідуванням встановлено, що закупівля свиней проводилася приватним підприємцем в одному з господарств з комерційною метою. Забій свиней здійснювався у дворі реалізатора. Ветеринарно-санітарна експертиза м'яса була проведена, результат дослідження на трихінельоз негативний.

При обстеженні торговельного містечка, м'ясо-молочного павільйону і лабораторії ветсанекспертизи були встановлені порушення санітарно-ветеринарних вимог щодо їх функціонування й устаткування. Лабораторія розміщена в не пристосованому приміщенні, недостатньо обладнана.

У 2004 р. в іншому районі зареєстровано 3 випадки трихінельозу серед населення. Занедужала сільська жителька 28 років. Захворювання виникло в результаті вживання сирого фаршу, приготовленого в домашніх умовах зі свинього м'яса, що було куплене 27 грудня 2003 р. у сусідньому районі. Ветеринарно-санітарна експертиза була проведена, результат дослідження м'яса на трихінельоз негативний.

Хвора Л. занедужала 18.01.04 р., за медичною допомогою звернулася 01.02.04 р. до терапевта лікарської амбулаторії зі скаргами на біль голови, кашель, підвищення температури тіла, біль у кінцівках, набряк очей. Поставлено первинний діагноз – менінгіт, амбулаторно призначено симптоматичне лікування. У зв'язку з погіршенням стану хвора була госпіталізована в терапевтичне відділення районної лікарні, де перебувала з 11.02.04 р. по 04.03.04 р. з діагнозом «недиференційований колагеноз, енцефалопатія».

Неодноразово проводились консультації профільних лікарів, призначалось додаткове обстеження, виносились

найрізноманітніші діагнози, але стан хворої з кожним днем погіршувався, у зв'язку з чим 04.03.04 р. хвора була переведена у ревмокардіологічне відділення обласної клінічної лікарні м. Херсон. 05.03.04 р. проконсультована обласним інфекціоністом. У зв'язку з підозрою на трихінельоз було призначено серологічне дослідження крові і тільки 09.03.04 р. встановлено діагноз трихінельозу. 11.03.04 р. хвора була переведена в обласну інфекційну лікарню.

Тяжкий стан пацієнтки був зумовлений поліморфним ураженням м'язів, внутрішніх органів, нервової системи. При УЗД 04.03.04 р. виявлено збільшення розмірів печінки з порушенням ехоструктури; полісерозит, асцит, двобічний гідроторакс, перикардит. При рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини виявлені лівобічна пневмонія, параневмонічний плеврит. Відзначалися набряки ніг, зниження сухожильних і періостальних рефлексів, порушення свідомості. У біохімічних і клінічних дослідженнях відхилень, характерних для трихінельозу, не знайдено.

Курс лікування складався з нестероїдних протизапальних засобів, гепатопротекторів. Протигельмінтні препарати не призначалися.

08.04.04 р. у задовільному стані хвора виписана для амбулаторного спостереження у кабінет інфекційних захворювань. Кінцевий діагноз: трихінельоз типовий, тяжкий (полісерозит, міокардит, полінейропатія, міозит) ступінь.

16.02.04 р. до терапевта цієї ж амбулаторії звернулися члени іншої родини (мати і її донька) з аналогічними скаргами, що й попередня хвора: підвищення температури тіла, набряки на обличчі, слабкість, біль у м'язах. Двом хворим був встановлений діагноз ГРВІ. 09.03.04 р. у зв'язку з погіршенням стану здоров'я мати була госпіталізована у терапевтичне відділення районної лікарні з вищевказаним діагнозом, а донька залишена вдома для проведення амбулаторного лікування.

23.03.04 р. обидві пацієнтки проконсультовані обласним інфекціоністом. Призначено серологічне дослідження крові на трихінельоз і профілактичне лікування вермоксом. Діагноз трихінельозу встановлено клінічно і лабораторно у матері 29.03.04 р., у доньки – 31.03.04 р. З'ясовано, що хворі вживали сире сало з прожилками м'яса, що було придбане 17.01.04 р. на ринку.

Через те, що лікарі загально-медичної мережі недостатньо знають клініку трихінельозу, діагноз захворювання у всіх 3 випадках був встановлений через 1-1,5 міс. і тільки після консультації обласного інфекціоніста.

У всіх випадках проводилася ветеринарно-санітарна експертиза м'яса, результати дослідження негативні. Але, незважаючи на це, факти захворювання людей на трихінельоз свідчать, що дослідження м'яса було неякісним.

В осередках трихінельозу проведений комплекс протиепідемічних і протиєпізоотичних заходів. У гос-

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

подарствах, де закуповували свиней, було виловлено, забито і досліджено на трихинельоз 6 котів, 5 собак і 15 пацюків.

Профілактичне лікування було проведено вермосом членам родин захворілих і особам, які купували м'ясо в торговельному містечку, – усього 38 осіб. Проф-дезвідділом райсанепідемстанції здійснена суцільна дератизація у селі, в кількості 705 дворів, загальною площею 92 500 м².

Анотация

1. За 1986-2004 рр. у Херсонській області мали місце 5 спалахів трихинельозу серед населення. У 2 випадках при дослідженні м'яса на трихинельоз результат був негативний, що свідчить про неякісне лабораторне дослідження.

2. Незважаючи на неодноразові випадки трихинельозу в області, у лікарів загальної медичної мережі немає належної настороги до цього захворювання.

3. При типових проявах хвороби діагностика трихинельозу здійснюється з великим запізненням, що призводить до розвитку ускладнень.

ON TRICHINELLOSIS SITUATION IN KHERSON REGION

A.A. Koval, S.M. Pankratov, L.V. Dzhyhanska, K.I. Sosnovska, N.M. Dudnik, L.I. Sanzharovska

SUMMARY. Trichinellosis outbreak in two districts of Kherson region in 2003-2004 is described. The cases of disease occurred as a result of eating pork shashlick, raw meat, lard, force-meat. Trichinellosis was diagnosed in 1-1,5 months after beginning of disease. The patients were undergone the treatment course and left the hospital in satisfactory condition. The members of the family were undergone to prophylactic treatment. Meat was bought at the markets. Veterinary-sanitary examination of meat was negative. The complex of anti-epidemic and anti-epizootic measures was carried out in foci of trichinellosis.

Key words: trichinellosis, outbreak, anti-epidemic measures.

© Сокол А.М., Москалюк В.Д., Богачик Н.А., 2009
УДК 616:616.398

А.М. Сокол, В.Д. Москалюк, Н.А. Богачик

Анотация

Буковинський державний медичний університет

Вторинна пелагра розвивається частіше, ніж діагностується. Класична тріада пелагри – це дерматит, пронос, недомумство. Хворі з хронічними розладами травного каналу, особливо на фоні зловживання алкоголем, потребують детального клінічного обстеження. І за наявності ознак дистрофічних змін з боку шкіри, слизових оболонок ротової порожнини, з урахуванням наявності змін з боку центральної нервової системи (зниження пам'яті, зміни поведінкових реакцій) необхідно вирішити питання про доцільність застосування коротким курсом нікотинової кислоти з метою запобігання розвитку тяжких форм вторинної пелагри.

Ключові слова: пелагра, дерматит, діарея, деменція.

Пелагра (від італ. *pelle agra* – шорстка шкіра) – хвороба, зумовлена недостатнім надходженням в організм або неповним засвоєнням нікотинової кислоти.

Нікотинова кислота (ніацин, вітамін PP, вітамін B₃) – біологічно активна речовина, її амід (нікотинамід) входить до складу нікотинамідних ферментів НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид) та НАДФ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат), що каталізують життєво важливі окисно-відновні реакції енергетичного й пластичного обміну. Встановлено, що нікотинова кислота володіє нейротропною, вазокардіотропною та гепатотропною дією. Добова потреба дорослої людини в нікотиновій кислоті становить 15-25 мг (залежно від статі, характеру роботи тощо). Основна маса нікотинової кислоти надходить в організм з їжею. Найбільший вміст її в печінці, нирках, м'ясі домашньої птиці, менший – у рибі, каві, бобових і найменший – у картоплі, яйцях, молоці. Частково нікотинова кислота може синтезуватися в печінці, нирках з білка, що містить триптофан, а

також у кишечнику в результаті життєдіяльності мікрофлори [1-3].

В минулому пелагра реєструвалась в районах Бесарабії, у Південній Америці, особливо в Мексиці, де люди харчувалися переважно кукурудзою або соргом (Індія, Єгипет). Вважається, що в колишньому СРСР пелагра була ліквідована завдяки покращенню харчування людей, а також збагаченню вітамінами групи В, ніотиновою кислотою кукурудзяного борошна та круп, борошна вищого і першого ґатунку на комбінатах з їх виробництва та млинах. Однак цей постулат правильний тільки стосовно виникнення первинної пелагри (за недостатнього надходження в організм ніотинової кислоти). Але, очевидно, він сприяв втраті на тривалий час уваги науковців і практичних лікарів до цієї хвороби. Як правило, питання гіповітамінозу РР висвітлюються у виданнях з вітамінології [4, 5], захворювань шкіри [6] або проблем харчування [7].

Разом з тим, актуальність діагностики, диференційної діагностики вторинної пелагри в наш час зростає, оскільки хвороби, що супроводжуються вторинним дефіцитом ніотинової кислоти, є досить поширеними. Серед них слід зазначити хронічні захворювання травного каналу і, особливо, алкоголізм як часту першо-причину їх розвитку.

Як показують дослідження останніх років, недостатність ніотинової кислоти виникає також у хворих на склеродермію [8], псоріаз [9], за тяжких травм головного мозку [10], остеохондрозу з больовим синдромом [11] та при інших хворобах.

Виділяють також медикаментозну (третинну) пелагру, що може зумовлюватися антибіотиками широкого спектру дії, сульфаніламидами, протисудомними, заспокійливими, снодійними і, особливо, протитуберкульозними препаратами. Наприклад, ізоніазид включається замість ніотинаміду в структуру НАД і НАДФ з утворенням несправжніх коферментів, що нездатні брати участь в обмінних процесах (реплікації та репарації). О.Я. Складов відносить ці препарати до антивітамінів (антиметаболітів) [1].

Як відомо, пелагра характеризується класичною тріадою – дерматитом, деменцією, діареєю (ДДД). За цими симптомами приховуються значні функціональні і морфологічні зміни з боку різних органів і систем. Але в першу чергу виникають зміни в шкірі. Спочатку вони характеризуються гіперемією і набряком, а на пізніх стадіях – атрофією епідермісу, гіпер- і паракератозом.

Ураженню шкіри сприяє сонячне проміння (розвиваються явища фотодерматиту). Значні зміни виникають і в травній системі, які коротко можна визначити як явища атрофії й перебудови слизових оболонок язика, шлунку, тонкої і товстої кишок, залоз з утворенням кист

і розвитком катарального, фолікулярно-виразкового чи навіть дифтеритного коліту. Можливе зменшення в розмірах шлунку, печінки, селезінки, підшлункової залози, накопичення гемосидерину; зменшення в розмірах і склерозування лімфатичних вузлів, мигдаликів. Суттєві морфологічні зміни виникають також у центральній і периферичній нервовій системах з дегенерацією волокон провідних шляхів, нейронофагією, розростанням нейроглії в корі головного мозку. Ці зміни в тяжких випадках можуть бути незворотними, з розвитком стійких неврологічних і психічних розладів [3, 12].

Наростання проявів хвороби йде поступово (місяці й роки), і комплексний підхід до оцінки її симптомів дозволяє встановити етіопатогенетичний діагноз. Однак на практиці це буває не завжди.

Наводимо опис клінічного випадку.

04.09.2006 р. із гастроентерологічного відділення (ГЕВ) в інфекційне був переведений хворий Ш., 43 років, з діагнозом гострий гастроентероколіт, ймовірно інфекційного походження, середнього ступеня тяжкості. Супутній діагноз: хронічний активний гепатит, змішаний (у 8-річному віці пацієнт переніс гепатит А). Хронічний холецистопанкреатит, загострення.

На момент госпіталізації в ГЕВ 31.08.2006 р. зафіксовані скарги на біль у животі та правому підребер'ї, частий пронос, висипання на шкірі обличчя, рук і ніг, які з'явилися майже 2 роки тому. За 4 дні перебування в ГЕВ при додатковому обстеженні виявлена помірна анемія (ер. 2,8 Т/л, Нb 92 %, зсув у лейкоцитарній формулі вліво, підвищення ШОЕ до 28 мм/год. При копрологічному дослідженні: випорожнення рідкі, світло-коричневого кольору, незначна кількість слизу, 13-15 лейкоцитів у полі зору, клітини епітелію – 4-6 у полі зору. Рівень загального білка крові 76,3 г/л, альбумінів 35 г/л, білірубін 14 мкмоль/л, активність АлАТ 0,2 ммоль/(л·год), тимолова проба 2,7 од., сечовина 5,9 ммоль/л. Коагулограма без особливостей. УЗД: збільшення розмірів печінки (права частка – 168 мм), дифузне ущільнення її паренхіми. Дифузне ущільнення паренхіми підшлункової залози. ФГДС: гастродуоденіт, дуоденальний рефлюкс. За даними іригоскопії – підвищений пневматоз кишечника. Коліт.

При огляді в інфекційному стаціонарі домінували скарги на часті рідкі випорожнення (10-12 разів на добу), значну загальну слабкість, запаморочення, лущення шкіри обличчя, рук і ніг. Додатково встановлено, що посилення явищ дерматиту спостерігалось влітку поточного року, в зв'язку з чим лікувався у дерматологічному диспансері, але суттєвого покращення не було. В середині серпня настало нове загострення, що проявлялось запаленням шкіри. Крім того, з'явився пронос, через який хворий знову звернувся за медичною допомогою. Дружина хворого звернула увагу на деяку неадекватність його поведінки: став більш мовчаз-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ним, інколи відповідав не по суті, знизилась пам'ять. Ці явища вона вважала результатом зловживання алкоголем.

При об'єктивному обстеженні відзначалась блідість шкіри й слизових оболонок. Особливу увагу привертали зміни шкіри: в ділянці обличчя була велика кількість брудно-сірого кольору кірок різних розмірів. Шкіра кистей, передпліч і тильної поверхні ступнів була з ознаками тяжкого запалення: червона, місцями вкрита масивними кірками, з наявністю ділянок поверхневих виразок, зумовлених відшаруванням епідермісу й утворенням міхурів з каламутною рідиною (фото 1, 2).



Мал. 1. Зміни шкіри на руках у хворого на пелагру до лікування.



Мал. 2. Зміни шкіри на ступнях у хворого на пелагру до лікування.

Зміни в діяльності серцево-судинної системи характеризувались гіпотонією (АТ 100 і 60 мм рт. ст.), помірною тахікардією. Язик густо обкладений білим нальотом, з глибокими поздовжніми борознами, на бокових поверхнях – дві виразки, вкриті біло-сірими масами, поодинокі виразки діаметром 8-10 мм на твердому піднебінні. Живіт м'який, помірно болючий за ходом товстої кишки. Печінка щільнуватої консистенції, чутлива при пальпації, нижній край її виступав на 1,5-2 см нижче реберної дуги. Селезінка не збільшена. Сеча звичайного кольору.

Бактеріологічним дослідженням патогенної флори у випорожненнях не виявлено.

Клінічний діагноз: хронічний гепатит, змішаний. Хронічний холецистопанкреатит, загострення. Хронічний дискінетичний коліт.

Таким чином, основним діагнозом був хронічний гепатит, хоча, за даними лабораторних досліджень (нормальний рівень білірубину, загального білка та альбумінів, відсутність ознак цитолізу гепатоцитів) з урахуванням змін з боку печінки за даними УЗД, можна думати лише про явища алкогольного гепатозу.

Враховуючи наявність класичної тріади (ДДД) – дерматиту, деменції, діареї, був установлений діагноз пелагри, тяжкого ступеня.

Оскільки в клініці домінували явища ентероколіту з ознаками зневоднення, пацієнту призначили розчини (три-соль, реосорбілакт, 5 % розчин глюкози), ніфуроксазид, фестал, ентеросгель, аскорбінову кислоту, есенціале, церукал, фталазол. Після встановлення діагнозу пелагри додатково призначена нікотинова кислота по 0,1 г 3 рази на добу після їди. Призначене лікування дало позитивний результат: поступово зменшилась загальна слабкість, покращився апетит, через 4 дні нормалізувались випорожнення, зникли міхурці на ступнях, з'явилися ознаки епітелізації в місцях відшарування епітелію. Через 12 днів обличчя очистилось від кірочок повністю. Стан шкіри кистей і передпліч також покращився: значно зменшилась кількість кірочок (вони залишалися в обмеженій кількості в ділянках суглобів, фаланг). На місцях колишніх кірочок – ділянки депігментації (фото 3, 4).



Мал. 3. Зміни шкіри на руках у хворого на пелагру після лікування.

Кінцевий діагноз: алкогольний гепатоз. Хронічний панкреатит. Гастропанкреатогенний ентероколіт.

Ускладнення: вторинна пелагра, тяжкий ступінь.

Про що свідчить наведений приклад?

Вторинна пелагра трапляється в наш час, і, вірогідно значно частіше, ніж діагностується.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ



Мал. 4. Зміни шкіри на ступнях у хворого на пелагрі після лікування.

Причиною помилок при діагностиці цього гіповітамінозу є необізнаність лікарів стосовно його клінічних особливостей. Про класичну триаду пелагри (ДДД), як показує досвід, не пам'ятають не тільки лікарі зі значним стажем роботи, але й студенти, які вивчали цю тему на кафедрах медичної хімії, гігієни тощо. Іншою причиною цих помилок є вузька спеціалізація, звичка багатьох фахівців бачити і діагностувати тільки «свою» патологію, втрата здатності до синтезу, об'єднання окремих симптомів в один симптомокомплекс, що неодмінно призводить до призначення неадекватного й малоефективного лікування.

Хворі з хронічними розладами травного каналу, особливо на фоні зловживання алкоголем, потребують детального клінічного обстеження. І за наявності ознак дистрофічних змін з боку шкіри, слизових оболонок ротової порожнини, з урахуванням наявності змін з боку центральної нервової системи (зниження пам'яті, зміни поведінкових реакцій) необхідно вирішити питання про доцільність застосування коротким курсом нікотинової кислоти з метою запобігання розвитку тяжких форм вторинної пелагри.

Зауважимо, що нікотинова кислота, а також нікотинамід, нікошпан позитивно зарекомендували себе при лікуванні інфаркту міокарду, гострих порушень мозкового кровообігу та багатьох інших захворювань. Однак, слід пам'ятати про можливу побічну дію нікотинової кислоти (почервоніння обличчя, свербіння, збільшення розмірів і жирове переродження печінки при її передозуванні). Тому призначення цих препаратів повинно бути аргументованим.

Зараз розроблені пролонгована форма нікотинової кислоти (ендурацин) для використання при гіперліпідемії, атеросклерозі, коронарній хворобі серця, яка дозволяє проводити тривалі курси лікування – до 6 місяців [12]. Нові перспективи відкриває створення магнію нікотинату з кардіотропним ефектом. Можливо,

ці препарати будуть застосовуватись і для лікування пелагри.

Їїòǎǎǎǎǎǎ

1. Склярів О.Я. Клінічна біохімія. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Азимова Н.А., Миралімов М.М. Высвобождение никотиновой кислоты из накожной терапевтической системы // Химико-фармац. журн. – 2001. – Т. 35, № 2. – С. 49-50.
3. Вдовиченко О.В. Клініко-фізіологічне значення прихованого дефіциту вітамінів С, РР, В₁, В₂ у практично здорових осіб // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2005. – № 3. – С. 102-106.
4. Подорожний П.Г., Томашевський Я.И. Клиническая витаминология. – К.: Здоров'я, 1977. – 137 с.
5. Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии // Укр. биохим. журн. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 32-53.
6. Савчак В.І., Ковальчук М.Т. Хвороби шкіри в практиці сімейного лікаря. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 398 с.
7. Пішак В.П., Радько М.М., Банюк А.В. Вплив харчування на здоров'я людини. – Чернівці: Книги XXI, 2006. – 500 с.
8. Шишкіна Г.И. Недостаточность никотиновой и пантотеновой кислоты у больных с очаговой формой склеродермии // Вестник последипломного медицинского образования. – 2004. – № 3-4. – С. 46-47.
9. Белкина Е.А. О дефиците некоторых витаминов группы В у больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем // Там же. – 2004. – № 3-4. – С. 44.
10. Готь Р.І. Обмін вітамінів В₂ та РР у хворих із захворюваннями головного мозку середнього і тяжкого ступеня // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 4. – С. 56-57.
11. Шевага В.М., Яворська Н.П. Зміни вмісту вітамінів В₆, РР та аскорбінової кислоти в крові та сечі у хворих на неврологічні прояви остеохондрозу поперекового відділу хребта // Практична медицина. – 2005. – № 2. – С. 12-14.
12. Белай И.М. Фармакодинамические эффекты никотиновой кислоты при гиперлипидемии в гериатрической практике // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 3. – С. 102-104.

SECONDARY PELLAGRA AND INFECTIOUS PATHOLOGY

A.M. Sokol, V.D. Moskaliuk, N.A. Bohachyk

SUMMARY. *Secondary pellagra occurs more often than it is diagnosed. The classical triad of pellagra is dermatitis, diarrhea, dementia. Patients with chronic disturbances of gastrointestinal tract, especially associated with alcohol abuse, require a detailed clinical examination. At the presence of the signs of dystrophic changes of the skin, the mucous membranes of the oral cavity and the central nervous system (hypomnesia, changes of behavioral reactions) it is necessary to solve the question of the expediency of using a short course of nicotinic acid with a purpose of preventing the development of severe forms of secondary pellagra.*

Key word: *pellagra, dermatitis, diarrhea, dementia.*

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.9(092)

А І Р А²Е А Р І Ъ І О А Ñ Î Ð À Î Ё А І È Â Î Ё Î Ä È Ì È Ð²Â І È Ä Ä Ì²Õ Î Â Ñ Ü Ê Î⁻



Деміховська Олена Володимирівна – член редакційної ради журналу «Інфекційні хвороби», доктор медичних наук, професор, нині провідний інфектолог Міністерства охорони здоров'я і соціального захисту федеральної землі Мекленбург-Верхня Померанія в Німеччині.

Народилася в сім'ї інженерів у м. Горлівка Донецької області. В 1976 р. поступила в Дніпропетровський медичний інститут і відтоді стала жити в сім'ї свого діда – професора. Юхим Ілліч Деміховський – один з корифеїв вітчизняної медичної мікробіології, довгі роки (1947-1972) завідував кафедрою Дніпропетровського медичного інституту, створив свою наукову школу, залишив у серцях декількох поколінь студентів образ «справжнього професора», високо інтелігентної, глибоко освіченої і порядної людини.

Свій шлях в науку вона почала ще зі студентської лави, коли з'явилися її перші друковані роботи. Після закінчення інституту з червоним дипломом вона була спрямована на наукову роботу і стала працювати старшим лаборантом на кафедрі мікробіології Дніпропетровського медінституту. У 1986 р. О.В. Деміховська зарахована в очну аспірантуру Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського в Москві – провідної наукової установи з проблем вірусології у колишньому СРСР. Науковим керівником О. Деміховської була професор Л.Л. Фадеева. У 1989 р. вона успішно захищає кандидатську дисертацію, присвячену вивченню збудників москитних гарячок. З Москви О.В. Деміховська повертається в свою *alma mater*, але вже на кафедру епіде-

міології. Фундаментальна теоретична підготовка з мікробіології і вірусології, а також уважне вивчення проблем і потреб практичної охорони здоров'я дозволяють Олені Володимирівні швидко освоїти новий предмет і налагодити тісний зв'язок із санітарно-епідеміологічною службою Дніпропетровської області.

Наступним щаблем наукового росту О.В. Деміховської стала очна докторантура в Київському НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського (1996-1999 рр.). Її науковий керівник професор Л.М. Чудна відзначала її надзвичайну цілеспрямованість, наполегливість, організованість, вдумливість та аналітичні здібності. Саме ці якості дозволили їй написати і блискуче захистити дисертацію за рекордно короткий термін – три роки. Докторська дисертація О.В. Деміховської на тему «Мінливість епідемічного процесу дифтерії як результат взаємодії соціальної і біологічної підсистем» відрізнялася оригінальністю і свіжим поглядом на традиційні проблеми старої інфекції.

Після закінчення докторантури Олена Володимирівна знову повернулася до Дніпропетровська, де незабаром очолила кафедру і була призначена заступником директора з організаційно-методичної роботи Дніпропетровського медичного інституту народної медицини. Ламаючи традиції і штампи, вона організувала кафедру інфектології, де були інтегровані всі дисципліни, що займаються інфекційною патологією: від теоретичної мікробіології та епідеміології до клінічних дисциплін фтизіатрії, інфекційних і шкірно-венеричних хвороб. Вона керувала науково-практичними і дисертаційними роботами практичних лікарів, декілька років була членом спеціалізованої ради із захисту дисертацій при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (м. Київ). Під її керівництвом захищено 1 кандидатську дисертацію. О.В. Деміховська є автором 2 патентів і більше 100 наукових робіт, з яких 35 – статті в наукових журналах. У 2004 р. ВАК присвоює їй звання професора кафедри мікробіології та епідеміології.

Цей період відзначений розвитком і зміцненням міжнародних контактів професора О.В. Деміховської. Як учасник медичного семінару в Зальцбурзі вона одержала в 2001 р. від австрійсько-американської фундації (AAF-OSI) місячну інтернатуру з інфекційних хвороб в Університетському госпіталі Відня. У 2002 р. стає чле-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ном Європейського товариства з хіміотерапії інфекційних хвороб (ESCID). Протягом чотирьох років продовжувалося активне листування і консультації з питань нозокоміальних інфекцій з професором Рюденом з Берлінського університету. В результаті виник спільний проект, який ліг в основу стажування О.В. Деміховської в 2004 р. на базі німецького національного референс-центру з нозокоміальних інфекцій у Берліні при фінансовій підтримці Німецької служби академічних обмінів (DAAD). З тих пір О.В. Деміховська живе і працює в

Німеччині. При цьому вона залишається активним членом редакційної ради журналу «Інфекційні хвороби», публікуючи оглядові статті про систему німецької охорони здоров'я й актуальні інфекції. Варто відзначити, що в усіх публікаціях нинішньої ювілярки простежується не тільки оригінальність і високий науковий рівень, але й особливий талант до викладу матеріалу.

Щиро вітаємо ювілярку та бажаємо їй міцного здоров'я, щастя й наснаги до нелегкої роботи науковця на довгі роки!

*Редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив Німецького національного референс-центру
з нозокоміальних інфекцій у Берліні.*

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.9(092)

Ä Î ð Â²ËÂ ð Ä Î Ö Å Í Ò À Í² Í È² Å Å Í² Å Í È² Ë Ü Í Î



Доцент кафедри інфекційних хвороб і епідеміології Сумського державного університету Ніна Іванівна Ільїна народилася у м. Артемівськ Донецької області в сім'ї службовця. В 1956 р. закінчила середню школу № 16 м. Івано-Франківськ. З 1957 до 1963 р. навчалася в Івано-Франківському медичному інституті. Після закінчення інституту до 1966 р. працювала акушером-гінекологом у медико-санітарній частині шахти 19-20 ім. Т. Шевченка Донецької області. З 1967 до 1978 рр. – асистент кафедри мікробіології Целіноградського, а потім Тернопільського медичного інституту. З 1979 до 1995 рр. працювала асистентом кафедри інфекційних хвороб Тернопільського медичного інституту, а з 1995 р. – до-

цент кафедри інфекційних хвороб Сумського державного університету.

В 1972 р. захистила дисертацію «Вплив вітаміну В₁ і мікроелементів на розвиток резистентності до антибіотиків у шигел Зонне» на науковий ступінь кандидата медичних наук.

Ніна Іванівна є автором понад 160 наукових публікацій, двох авторських свідоцтв на винахід. Вона співавтор посібників «Діагностика, терапія інфекційних хвороб в умовах поліклініки», «Жовтяниці: діагностика, диференційна діагностика», «Невідкладні стани в клініці інфекційних хвороб», а також ряду статей у фахових журналах, автор численних методичних рекомендацій. Активно займається науково-дослідницькою роботою з проблем вірусних гепатитів, гострих кишкових інфекцій, токсоплазмозу. Під її керівництвом студенти неодноразово посідали призові місця на Всеукраїнських конференціях.

Винятково цінними рисами Ніни Іванівни є емоційна зрілість і стриманість. Вона ніколи не дозволяє собі високомірного, зверхнього ставлення до підлеглих, цінує і захищає їх людську гідність. Це один з основних чинників, на якому формувався авторитет Ніни Іванівни. Їй властиві такі якості як чіткість, послідовність, виваженість, поважне ставлення до думок і поглядів оточуючих людей.

Одним із найважливіших та найскладніших напрямків діяльності Ільїної Н.І. були налагодження чіткого механізму взаємодії між кафедрою інфекційних хвороб, системою охорони здоров'я, санепідемслужбою, а

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

також немедичними відомствами і, безумовно, залучення підтримки з їх боку при вирішенні питань удосконалення педагогічного процесу.

Багато років Ніна Іванівна присвятила лікуванню хворих, більшість з яких вдячні їй за лагідні та добрі слова, за підтримку. Багато з них до теперішнього часу спілкуються та радяться з Ніною Іванівною.

За участю Н.І. Ільїної на Сумщині впроваджено ряд вагомих нововведень. Ніна Іванівна брала активну участь

у розробці обласних програм профілактики ВІЛ-СНІДу, «Антигепатит».

Співробітники кафедри та колектив Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З.Й. Красовицького поважають і люблять Ніну Іванівну. Вона користується великою повагою серед студентів.

Бажаємо ювілярці доброго здоров'я, оптимізму та подальших успіхів.

*Кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології СумДУ,
Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня ім. З.Й. Красовицького,
правління Асоціації інфекціоністів України.*

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.9(092)

А²ÄÎ Ì Î Ì Ó Ì Ð Î Ò Ñ Î Ð Ó Ä Ì È Ò Ð Ó Ô Ä Ä Î Ð Î Â È × Ó Ê È Ð È × Ä Í Ê Ó – 80



4 січня 2009 р. виповнилось 80 років відомому інфекціоністу Дмитру Федоровичу Кириченку – професорові, доктору медичних наук.

Д.Ф. Кириченко народився 4 січня 1929 р. у с. Ометенці Немирівського району Вінницької області в селянській родині. Після закінчення Краснянської середньої школи в 1949 р. вступив до Вінницького медичного інституту, який закінчив у 1955 р. з відзнакою. Працював лікарем Ситковецької районної лікарні, а з 1956 по 1960 рр. навчався в клінічній ординатурі та аспірантурі при кафедрі інфекційних хвороб Київського медичного інституту. У той час кафедру очолював визначний інфекціоніст професор Б.Я. Падалка. Під його

керівництвом Дмитро Федорович підготував і захистив кандидатську дисертацію на тему: «Зміни нервової системи при черевному тифі, хворобі Боткіна, грипі та їх клінічне значення».

Після закінчення аспірантури працював молодшим науковим співробітником у клініці проф. Б.Л. Угрюмова. З 1961 р. Д.Ф. Кириченко – асистент кафедри інфекційних хвороб Вінницького медичного інституту, згодом – доцент, а з 1971 р. – завідувач кафедри, з 1984 р. – проректор з лікувальної роботи.

В 1964-1966 рр. Д.Ф. Кириченко працював консультантом холерного шпиталю в Афганістані (м. Герат). Свої клінічні та епідеміологічні спостереження талановитий лікар узагальнив у докторській дисертації, яку захистив у 1970 р. У наступні роки Д.Ф. Кириченко організовував необхідні протиепідемічні заходи з метою запобігання поширенню холери в Україні (Одеса – 1970 р., Донецьк – 1971 р., Миколаїв – 1994-1995 рр.). За вагомий внесок у ліквідацію епідемічного спалаху холери в м. Одесі Д.Ф. Кириченко нагороджений Орденом Трудового Червоного Прапора. У 1977-1979 рр. працював консультантом Центрального військового шпиталю в м. Кабул, а після квітневої революції 1978 р. – радником міністра охорони здоров'я Афганістану.

Д.Ф. Кириченко – висококваліфікований педагог, здібний організатор, відомий вчений-інфекціоніст. За його участю підготовлено понад 30 цінних навчально-методичних матеріалів. Він автор більше 150 наукових

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

праць з проблем холери, вірусних гепатитів, ботулізму та ін., співавтор довідника з дитячих інфекційних хвороб. Будучи одним з найбільш авторитетних інфекціоністів України, професор Д. Ф. Кириченко багато років очолював проблемну комісію з інфекційних і паразитарних хвороб МОЗ і АМН України. Він нагороджений знаком «Відміннику охорони здоров'я». Своїм багатим досвідом інфекціоніста Дмитро Федорович щедро

ділиться з колегами, проявляючи особливу турботу про молодих лікарів. У стосунках з колегами виділяється інтелігентністю і доброзичливістю.

Щиро бажаємо ювілярові доброго здоров'я, особистого щастя, лікарської удачі, творчого довголіття, подальших здобутків на ниві науки та у вихованні молодого покоління лікарів і науковців.

*Правління Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова.*

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.9(092)

ÂÊÇ ÍÀ× ÍÊÊ ÍÀÓÊÎÂÂÏÛ, ÎÂÂÂÎÂÂ² Ê²ÊÂÐ. ÂÎ ÒÂ²ÊÂÒ
ÎÐÎÂÎÎÎÐÀ ÁÎÂÂÂÎÂ ÎÊÊÎÊÊÊÂÊÎÂ×ÂÂÊÊÎÎ



У цьому році 2 січня виповнилося 70 років доктору медичних наук, професору, заслуженому діячеві науки і техніки України, завідувачу кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету Богдану Миколайовичу Дикому.

Б.М. Дикий народився в 1939 р. у с. Лучинці Рога-тинського району Івано-Франківської області. В 1957-1959 рр. навчався в Станіславському медичному училищі, з 1959 по 1962 рр. служив в армії. У 1968 р. Б.М. Дикий з відзнакою закінчив Станіславський медич-

ний інститут (нині Івано-Франківський національний медичний університет).

Після закінчення інституту Богдан Миколайович навчався в аспірантурі на кафедрі мікробіології. З 1971 р. працював асистентом цієї ж кафедри. В 1972 р. захистив кандидатську дисертацію, в якій довів хвороботворні властивості протею. Розробив метод лікування хворих із хронічними запальними процесами, ускладненими протейною інфекцією, з використанням карбеніциліну, продигіозану і лізоциму. З 1978 р. зарахований на посаду асистента кафедри інфекційних хвороб, у 1982 р. обраний за конкурсом на посаду доцента цієї кафедри. З 1991 р. – завідувач кафедри інфекційних хвороб. У 1996 р. Богдан Миколайович успішно захистив докторську дисертацію. Під його керівництвом захищено 2 докторські і 6 кандидатських дисертацій.

Науково-дослідна робота Б.М. Дикого пов'язана з вивченням клініко-імунологічного стану хворих на вірусні гепатити при фоновій ендокринопатії, особливостями перебігу інфекційних хвороб на тлі супутньої патології. Результати досліджень розкрили нові сторони патогенезу гепатиту В на тлі тиреоїдної патології. Вчений довів, що тиреоїдні гормони суттєвим чином впливають на функціональний стан, реактивність і перебіг захворювань печінки. Вперше розроблені та запропоновані диференційно-діагностичні критерії перебігу гепатиту В із поєднаною патологією щитоподібної

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

залози. Запропоновані ефективні схеми лікування таких хворих.

Під керівництвом Б.М. Дикого на кафедрі вперше застосований метод синглетно-кисневої терапії для лікування хворих на гіменолепідоз, мікст-інвазії, лептоспіроз на фоні цукрового діабету, спосіб лікування хворих з дисбактеріозом активованим біоспорином та біфідобактерином, методика активації яких розроблена авторами кафедри, а також спосіб лікування хворих на хронічні гепатити різної етіології. Усі нововведення захищені патентами України. Ефективними науковими розробками вченого є використання глутаргіну при лептоспірози, вірусних гепатитах, протезфлазиду при герпетичних інфекціях.

Б.М. Дикий – висококваліфікований педагог і науковець, тричі призначався Міністерством охорони здоров'я головою державної екзаменаційної комісії медичного університету. Нинішній ювіляр – автор і співавтор посібників «Внутрішні хвороби», «Епідеміологія» українською та англійською мовами, «Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці», «Практична інфектологія». Ним написано понад 200 наукових праць, 5 методичних рекомендацій, зроблено 5 винаходів, захищених Патентами України, 13 рацпропозицій.

Професор Б.М. Дикий – спеціаліст вищої кваліфікаційної категорії за фахом «Інфекційні хвороби». Під керівництвом Богдана Миколайовича підвищують свій рівень знань лікарі-інфекціоністи області на передатестаційних циклах, тематичних удосконаленнях, стажуваннях.

Богдан Миколайович бере активну участь у громадсько-виховній роботі. Він є головою правління обласного товариства інфекціоністів, членом атестаційної комісії при управлінні охорони здоров'я, членом колегії обласної санепідемслужби, членом Вченої ради університету, членом редколегії медичних журналів «Сучасні інфекції», «Інфекційні хвороби», «Архів клінічної патології», «Профілактична медицина».

В 2005 р. Богдану Миколайовичу Дикому присвоєно почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Б.М. Дикий нагороджений почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України за багаторічну сумлінну працю, значний особистий внесок у розвиток вітчизняної науки та удосконалення педагогічного процесу, підготовку висококваліфікованих фахівців охорони здоров'я, високий професіоналізм, відданість справі та активну громадську позицію, а також пам'ятною медаллю «Кращий науковець року» (2006 р., 2008 р.) та дипломом «За значний особистий внесок у розвиток науки та освіти» обласною державною адміністрацією й обласною радою.

Кредом життя Богдана Миколайовича Дикого є: «*Munguam petrorsum, semper ingrediendum*» (Ні кроку назад, завжди вперед). Отож: «Вперед!», – шановний ювіляре.

Завдяки високому професійному рівню, порядності й доброзичливості у стосунках, оптимізму Богдана Миколайовича люблять численні студенти, співробітники і друзі. Щиро вітаємо ювіляра та бажаємо йому міцного здоров'я, щастя і творчої енергії на довгі роки!

*Правління Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив кафедри інфекційних хвороб та епідеміології
Івано-Франківського національного медичного університету.*

© Трихліб В.І., Грушкевич В.В., Третьяков В.В., 2009
УДК 616.9(063)

І АООЕ І ААІ - І ДАЕОЕ × І А Е І І ОАДА І О²В С І²АЕ І АДІ А І І Р О × ААНО Р «І ОАЕО²Е І² САОА І Д Р АА І І В І ДЕ І ААÇАЕ × АЕ І ЕО ÑЕООАО²ВО»

13-14 листопада 2008 р. у м. Києві відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання при надзвичайних ситуаціях», вперше організована представниками Міністерства охорони здоров'я та Міністерства оборони України, в якій взяли участь понад 400 лікарів з різних регіонів України та спеціалісти Міністерства надзвичайних ситуацій. Почесними гостями й учасниками конференції були представники Вірменії, Казахстану, Азербайджану, Росії, Білорусі та Йорданії.

Конференцію урочисто відкрив Головний інфекціоніст МО України полковник медичної служби Трихліб В.І., який у своїй доповіді зупинився на еколого-соціальних проблемах сучасності. У світі й Україні внаслідок значного розвитку промисловості, транспорту, зростання техногенного впливу людей на довкілля, локальних військових конфліктів та ін. – щорічно виникають тисячі різноманітних надзвичайних ситуацій природного та техногенного характеру, в результаті чого гине значна кількість людей, матеріальні збитки сягають мільярдів доларів, гривень. Спостерігається тенденція до зростання кількості надзвичайних ситуацій. Були наведені дані, згідно з якими після Другої світової війни у світі було вже більше 190 військових конфліктів. У 2003 р. в 72 країнах ситуація була нестабільною, а різноманітні конфлікти у світі призвели до міграції більше 42 млн осіб. Нині українські миротворці проходять військову службу у країнах, ендемічних на особливо небезпечні інфекції. А у зв'язку з відсутністю профілактичних заходів набули розповсюдження такі захворювання, як кір, дифтерія, поліомієліт та ін. І далі розповсюджуються холера, черевний тиф, шигельоз. Під час війни в Афганістані санітарні втрати від інфекційних хвороб складали від 45,2 до 67,8 %. Досить часто спостерігались мікст-інфекції. У миротворців, які перебували у Сьєра-Леоне, Ліберії, Іраку, реєструвались такі інфекційні захворювання, як малярія, ГРЗ, холера, шигельоз, геморагічні гарячки.

З доповіддю «Сибірка в контексті біотерористичної загрози» виступили член-кореспондент АМНУ, професор Андрейчин М.А. та професор Копча В.С. (Тернопіль). Була висвітлена потенційна можливість застосування збудника сибірки у вигляді біологічної зброї. Акцентовалася увага на епідеміологічних ознаках штучного роз-

повсюдження збудника сибірки. Доповідачі зазначили, що на даний час в Україні нараховується близько 10 тис. стаціонарних пунктів, забруднених сибірковими спорами, а ситуація загострюється з огляду на можливість вимивання скотомогильників ґрунтовими водами й через часті в останні роки повені. Були дані рекомендації щодо зниження потенційної небезпеки виникнення випадків захворювання на сибірку в Україні.

Директор Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України доктор мед. наук Марієвський В.Ф. (Київ) виступив з доповіддю «Роль інфекційних агентів у розвитку соматичної патології людини». Він відзначив, що з часом, ймовірно, вдасться відкрити паразитів не тільки при типових інфекційних хворобах, але і при багатьох соматичних хворобах, які ще не пов'язують із мікроорганізмами. Після перенесених інфекційних захворювань не завжди спостерігається елімінація збудників з організму, що веде до хронічного перебігу захворювання. Доповідач розкрив деякі патогенетичні ланки розвитку соматичної патології. Наведені приклади зв'язку інфекційних агентів з органною та системною патологією людини. Показано, що профілактика та лікування, спрямовані проти інфекційних збудників, сприяє зменшенню частоти рецидивів хронічних соматичних захворювань, інсультів, інфарктів, смертності та ін.

Суть проблеми паразитарних хвороб у військовій медицині розкрили директор НДІ дитячих інфекцій академік Лобзін Ю.В. і професор С.С. Козлов – головний паразитолог МО РФ (С.-Петербург, Росія). З 1970 р. у світі зареєстровано 39 нових інфекційних захворювань. За останні 5 років, за даними ВООЗ, було понад 110 спалахів та епідемій, у тому числі спалахи холери, поліомієліту, птишиного грипу та ін. У 2006 р. з 3,3 млрд людей, які наражалися на небезпеку інфікування малярією, 247 млн захворіло, причому близько 1 млн померло. У 2008 р. було 109 країн (45 з яких в Африці), ендемічних щодо малярії. Близько 1 млрд людей у світі страждають від тропічних інфекцій. Під час військових конфліктів загинуло 23 млн осіб, а від трьох інфекцій (малярія, туберкульоз, ВІЛ/СНІД) померло 160 млн людей. Під час війн втрати від інфекційних захворювань (у т.ч. паразитарних) значно перевищують бойові. Наступною проблемою сьогодення є мікст-інфекції, які змінюють

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

клінічну картину, викликають тяжкий перебіг захворювання. Була показана структура санітарних втрат в Афганістані, Анголі.

З доповіддю «Стратегія і тактика надання медичної допомоги при масовому поступленні інфекційних хворих» виступив доцент Волжанін В.М. (Військово-медична академія ім. С.М. Кірова, С.-Петербург, Росія). Він відмітив, що під час великих спалахів, епідемій виникає потреба проводити великий об'єм необхідних лікувально-діагностичних і протиепідемічних заходів із залученням сил та засобів МОЗ, МНС, МО. Показано алгоритм дій на догоспітальному етапі при масовому поступленні хворих. При надзвичайних ситуаціях діяльність медичної служби повинна бути направлена на активне виявлення інфекційних хвороб або підозрілих на ці хвороби. В алгоритмі дій необхідно проводити ранню клінічну діагностику, надання невідкладної допомоги та евакуацію в інфекційні стаціонари, лікування на дому у випадках затримки евакуації. Висвітлені принципи, порядок, правила евакуації хворих.

Актуальні питання імунології на сучасному етапі розкрила головний спеціаліст з питань клінічної імунології МОЗ України, керівник Західноукраїнського регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології, професор Чоп'як В.В. (Львів). За її даними, кількісні та функціональні дефекти фагоцитарної системи трапляються в 2-54 осіб на 100 тис. населення. Наведені дані спостережень і деякі особливості при хворобі Костмана, синдромі Швахмана, циклічній та хронічній нейтропенії, хронічній гранулематозній хворобі, гіпер-IgE-синдромі (синдромі Джоба), синдромі Чедіака-Хігаші та ін. Дані пропозиції щодо лікування різних імунодефіцитних станів.

Питання оптимізації лікування хронічних вірусних гепатитів висвітлив професор Малий В.П. (Харків). Основною метою терапії вірусних гепатитів є: пригнічення реплікації вірусу, зменшення запальної активності печінкової тканини та процесів фіброгенезу, запобігання розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Наведені дані про альфа-ферон, показаннями для застосування якого при гепатиті В є лікування дорослих пацієнтів з хронічним активним гепатитом В, в яких діагностовано маркери вірусної реплікації, наприклад, позитивна реакція на наявність ДНК-HBV, ДНК-полімерази або HBeAg; при хронічному гепатиті С (ХГС) – при короткочасному зниженні активності захворювання у дорослих пацієнтів, які страждають на ХГС і мають високі рівні печінкових ферментів без печінкової недостатності. Результати застосування альфа-ферону в комбінованій терапії з рибавірином практично такі ж, як при застосуванні ПЕГ-ІФН α -2b. УДХК суттєво впливає на результати лікування хворих з вірусними гепатитами.

При комбінованій терапії УДХК з ІФН хворих на ХГС спостерігається ремісія у 50 % пацієнтів, знижується рівень амінотрансфераз сироватки на 2-3 тижні раніше, навіть за відсутності холестазу.

Про сучасні підходи до етіологічного лікування хронічних вірусних гепатитів доповів доцент Корчинський М.Ч. (Київ). Він відзначив, що стандартна протівірусна терапія призначається лише за можливості кількісного визначення вірусемії та варіантів HBV (HBeAg «+», HBeAg «-»), від яких залежать дози препаратів і тривалість лікування. Призначають препарати звичайного інтерферону (лаферон, альфа-ферон, реалдирон, біоферон, інтрон А, роферон А та ін.) або пегільованого ІФН (пегасис, пегінтрон), аналоги нуклеозидів (ламівудин, телбівудин, адефовір, ентекавір), а також тимальфазин (задаксин). Наведені схеми застосування при HBeAg «+», HBeAg «-» варіантах гепатиту В.

Нові можливості терапії «тяжких» пацієнтів з ХГС висвітлювала к.м.н. Боброва І.А. (Київ). У своїй доповіді вона охарактеризувала розповсюдженість ХГС у світі. За даними ВООЗ, в Європі доступ до лікування цієї нозології мають до 23 % населення, в Україні – тільки біля 800 хворих за рік отримують лікування, при цьому оплата діагностики та лікування здійснюється за рахунок хворого. Була продемонстрована висока ефективність застосування альфа-ферону та рибавіріну при лікуванні хворих на ХГС.

Про епідеміологічну ефективність вакцинації проти гепатиту А (ГА) під час спалахів доповіла директор ДП «Центр імунобіологічних препаратів» Мойсєєва А.В. Щорічно у світі спостерігається близько 1,5 млн маніфестних випадків ГА. Тільки у США витрати на лікування щорічно складають близько 480 млн доларів. Україна належить до країн із середнім рівнем ендемічності відносно ГА, проте в окремих регіонах спостерігають як низький, так і високий рівні захворюваності. У зв'язку з періодичними аварійними ситуаціями в системах водогону і каналізації періодично в Україні виникають епідемічні спалахи ГА, локалізація яких вимагає своєчасного проведення протиепідемічних і профілактичних заходів. У м. Суходольськ Луганської області протягом 5 місяців (травень-вересень) 2003 р. захворіло 782 особи, у тому числі 244 дитини. З метою ліквідації спалаху протягом червня 2003 р. вакциною «Аваксим» (*Aventis Pasteur*, Франція) одноразово було щеплено 999 людей, з них 908 дітей віком від 2 до 14 років. Після 1 щеплення захворюваність серед щеплених знизилась у 41,3 разу порівняно з нещепленими.

Доцент кафедри військової терапії УВМА Осьодло Г.В. (Київ) поділилась даними про позитивний досвід застосування біциклолу при хронічних вірусних гепатитах.

З приводу «дитячих» інфекцій в осіб молодого віку зробили доповідь лікар-епідеміолог санепідеуправління МО України Півник В.М., головний інфекціоніст МО України Трихліб В.І. та старший ординатор клініки інфекційних хвороб ГВМКЦ Третьяков В.В. (Київ). У структурі інфекційної захворюваності в Збройних Силах України одне з провідних місць посідають вірусні крапельні інфекції, що в різні роки складали від 10,0 до 53,5 % від усієї інфекційної патології, що реєструється серед військовослужбовців строкової служби. Найбільш поширеними стали кір, вітряна віспа, епідемічний паротит і краснуха. Враховуючи рівень існуючого імунітету проти «дитячих» інфекцій у молодого поповнення, вакцинація залишається основою профілактики та зниження захворюваності на «дитячі» вірусні крапельні інфекції у військових колективах. Масове щеплення молодих солдат у 2007 р., в яких не було відомостей про раніше проведену вакцинацію, комбінованою вакциною проти кору, епідемічного паротиту та краснухи «Пріорикс» та «Варілікс» дозволило у навчальному центрі «Десна» та інших підрозділах МО України уникнути спалахів на вказані інфекції та знизити захворюваність до поодиноких випадків.

Про ураження міокарда при вірусних інфекціях доповіли професор Руденко А.О. та старший науковий співробітник Панасюк О.Л. (Київ). Вказано, що міокардити можуть бути спричинені різноманітними збудниками: аденовірусами, арбовірусами, аренавірусами, вірусами Коксаки В, ЕСНО, цитомегаловірусом, вірусами енцефаломіокардиту, Епштейна-Барр, гепатиту В, гепатиту С, герпесу, ВІЛ, вірусами грипу, епідемічного паротиту та ін. Частота міокардитів, спричинених вірусом Коксаки В, у дорослих сягає 39-78 %. Другим за частотою вірусом, який викликає розвиток міокардиту, є вірус грипу (до 27,5 % всіх міокардитів). Була розкрита клінічна картина міокардитів, діагностика та лікування з урахуванням етіології.

Організаційний алгоритм надання медичної допомоги хворим на тяжкі форми дифтерії навів доцент Печінка А.М. (Київ). При розвитку надзвичайних ситуацій можливі спалахи кишкових і респіраторних інфекцій. Встановлено, що серед організаційних недоліків надання медичної допомоги при летальних вислідах від дифтерії переважаючою була відсутність можливості розміщення хворих у ВРІТ (БРІТ) – 86,8 %. У 49,1 % була комбінація двох і більше організаційних недоліків. порушене питання про необхідність реанімаційних відділень для інфекційних хворих з відповідним оснащенням.

З доповіддю «Стан та перспективи екстреної медичної допомоги в Україні при надзвичайних станах. Деякі організаційні засади надання медичної допомоги

хворим на інфекційні захворювання при надзвичайних ситуаціях» виступили директор Науково-практичного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф професор Г.Г. Рошин та О.В. Мазуренко (Київ). Представлені дані про інфекційні захворювання після надзвичайних станів, Державну службу медицини катастроф, їх завдання, заходи щодо локалізації та ліквідації осередку інфекції, про деякі організаційні засади надання медичної допомоги.

Директор Департаменту охорони здоров'я та медико-біологічного захисту МНС України Громазін О.А. та начальник відділу медико-біологічного захисту й медицини катастроф цього департаменту Маринюк В.В. виступили з доповіддю «Мобільний госпіталь МНС України: завдання, функції та роль у сфері медичного забезпечення населення при надзвичайних ситуаціях техногенного та природного характеру». Була надана ілюстрована інформація про призначення, завдання, склад та основні технічні характеристики цього госпіталю.

Про організацію роботи холерних госпіталів виступив професор Городецький М.М. (Київ). Доповідач розповів про розгортання у серпні 1965 р. в Тахта-Купирі (Кара-Калпакія) в осередку холери 382-го інфекційного госпіталю для особливо небезпечних інфекцій Київського військового округу. Навів дані про застосування сил і засобів медслужби при ліквідації холери в регіоні, систему організації протиепідемічних заходів. Доповів про розгортання в смт. Оранжереї Астраханської області 1634-го військового інфекційного госпіталю у 1970 р. За допомогою двох лікарсько-медсестринських бригад надавалась невідкладна допомога хворим з дегідратацією IV ступеня. За час роботи госпіталю допомогли 571 пацієнту. Розповів про лікування, організацію етапної схеми надання медичної допомоги.

З приводу комбінованих вакцин у розрізі наказу № 48 виступила Дубініна Т.Е. (Київ). У своїй доповіді вона торкнулась питань імунітету, імунізації, вакцин та їх класифікації, можливих ускладнень після щеплення, необхідних умов при транспортуванні та зберіганні вакцин. Навела приклади ефективності щеплення при ряді інфекційних захворювань (дифтерії, правці, кашлюку, гепатитах В, А та ін.), перелік вакцин і показала доцільність застосування комбінованих вакцин.

Доцент Меліна Т.В. (Київ) зробила доповідь про історію створення сорбентів на підставі діоксиду кремнію. Показала прямі та опосередковані ефекти ентеросорбентів, позитивні лабораторні зміни при їх застосуванні. Була акцентована увага на найбільшій сорбційній поверхні діоксиду кремнію та ефективності цього препарату при низці інфекційних захворювань.

Професор Крамарев С.О. (Київ) виступив з доповіддю: «Сучасні підходи до антибіотикотерапії гострих киш-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

кових інфекцій у дітей». За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється від 68,4 млн до 275 млн діарейних захворювань. Вони є третьою у світі і найбільш частою причиною смерті серед дітей молодше 5 років після перинатальних захворювань і захворювань респіраторного тракту. Вони «відповідають» більше ніж за 1 млн смертей щорічно серед дітей на Земній кулі. Висвітлив сучасні методи терапії гострих кишкових інфекцій у дітей. Як препарати вибору при шигельозі та інших інвазивних ГКІ рекомендуються цефалоспорины 3-го покоління (цефепім, цефіксим, цефтриаксон, цефтазидим), фторхінолони. За результатами власних досліджень доведена ефективність цефалоспорины 3-го покоління цефіксу при гострих кишкових інфекціях у дітей із середньотяжкими формами ГКІ.

З приводу застосування пероральних цефалоспоринов у лікуванні інфекцій респіраторної системи у дітей виступили професори Волосовець О.П. та Кривоустов С.П. (Київ). Вони показали, що в структурі захворювань дітей від 0 до 6 років хвороби органів дихання займають перше місце – 64,8 %. В Україні 387 тис. дітей щорічно захворюють на гострий тонзиліт і фарингіт; 285,7 тис. – на гострий ларингіт і трахеїт; 225,7 тис. – на гострий отит; 413,1 тис. – страждають на хронічний тонзиліт; 29,1 тис. – на хронічний фарингіт. У 2007 р. в Україні померло внаслідок тяжкої пневмонії 128 дітей, з них 61 дитина до 1 року. Показали еволюцію, класифікацію та принципи застосування цефалоспоринов при деяких нозологіях.

Професор Кривоустов С.П. (Київ) зробив доповідь «Оптимізація антибактерійної терапії інфекцій сечової системи у дітей». Ці інфекції займають III місце серед всіх інфекцій дитячого віку після гострих респіраторних і кишкових інфекцій. Найчастішим збудником інфекцій сечової системи у дітей є *E. coli*. Для дітей запропоновані пероральні форми емпіричних антибіотиків: захищені амінопеніциліни, цефалоспорины (цефіксим), триметоприм.

Необхідно згадати про цікаві й корисні доповіді проф. Копчі В.С. (Тернопіль) про пробіотики при антибіотико-асоційованій діарей; проф. Звягінцева Т.Д. (Харків) – про погляди гастроентеролога на проблему антибактерійної терапії; д.м.н. Матяша В.І. разом із Борщевим С.П. (Київ),

які поділились досвідом асептики та антисептики в умовах мобільного госпіталю при надзвичайних ситуаціях; проф. Незгоди І.І. (Вінниця) – антибіотикоасоційовані діареї у дітей; проф. Губергриц Н.Б. (Донецьк) – антибіотики у гепатології. З доповіддю про актуальні питання гострого тонзиліту в осіб молодого віку виступили начальник відділення клініки інфекційних хвороб ГВМКЦ МО України Грушкевич В.В., начальник клініки інфекційних хвороб к.м.н. Трихліб В.І., лікарі-інфекціоністи Боклан Ю.О., Цивіна І.І. д.м.н. Нехороших З.М. зробила добре ілюстровану доповідь про орнітоз в Україні, його діагностику та профілактику. Про спалах черевного тифу у м. Одесі 2004-2005 рр. доповіла завідувача епідеміологічним відділом санепідемстанції Одеської області Красницька Л.В.; про вроджені інфекції та роль «інших» представників TORCH-комплексу доповіла к.м.н. Вовк Л.М. (Київ); про захист персоналу формувань медицини катастроф та міністерства надзвичайних ситуацій України від збудників інфекційних хвороб зробили спільну доповідь доцент к.м.н. Непорада В.П., проф. Кононенко В.В., Головний державний санітарний лікар (регіону) МО України Тверезовський М.В. (Одеса). Питання сучасної специфічної терапії тропічної інфекції розглянув головний інфекціоніст МО України, к.м.н. Трихліб В.І.; про ефективність застосування імуномодуляторів у комплексному лікуванні урогенітальних інфекцій подружньої пари доповів д.м.н. Гурженко Ю.Н. (Київ); про організацію санітарно-гігієнічних і протиепідемічних заходів при надзвичайних ситуаціях техногенного та природного характеру зробив доповідь начальник відділу медико-біологічного захисту та медицини катастроф Департаменту охорони здоров'я та медико-біологічного захисту МНС України Маринюк В.В. Завідувачка вірусологічної лабораторії лабораторного центру ГВМКЦ МО України Костенко І.Г. доповіла про застосування молекулярних методів у розшифровці етіологічної структури вірусних гострих кишкових інфекцій. Старший ординатор відділення УЗД КВМКЦ майор м/с Гречаник О.І. зробила доповідь на тему: «Структура уражень щитоподібної залози у соматичних хворих з внутрішньоклітинними інфекціями та токсоплазмозом».

В.І. Трихліб, В.В. Грушкевич, В.В. Третьяков (м. Київ).

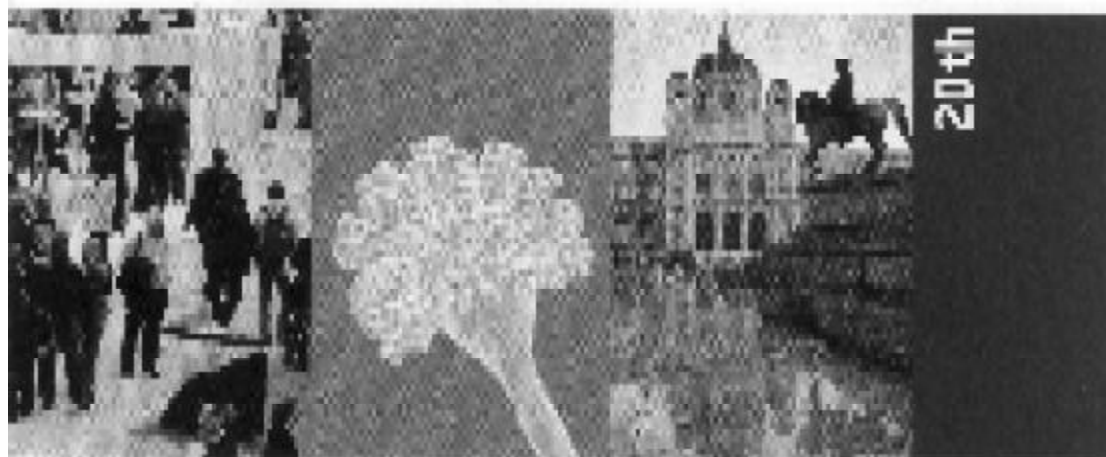


First Announcement

European Congress of
Clinical Microbiology
and Infectious Diseases

**Vienna, Austria
10–13 April 2010**

ECCMID



Administrative Secretariat

20th ECCMID 2010
c/o AKM Congress Service
Association House
Freiestrasse 90
4002 Basel
Switzerland
Phone +41 61 686 77 11
Fax +41 61 686 77 88
E-mail info@akm.ch
www.escmid.org/eccmid2010

Scientific Secretariat

20th ECCMID 2010
c/o ESCMID Executive Office
Association House
Freiestrasse 90
4002 Basel
Switzerland
Phone +41 61 686 77 99
Fax +41 61 686 77 98
E-mail eccmid@escmid.org