

2'2009

- ВІЛ-інфекція
- Крeснyхa
- Гeрпeсвіруcні інфекції
- Віруcні гепатити
- Туляремія
- Туберкульоз легень

2'2009

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

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

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

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

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

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

Розповсюдження журналу
за передплатою.

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

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

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 13 від 26.06.2009 р.).

Підписано до друку 5.06.2009 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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Щербінська А.М., Миронюк І.С., Молчанець О.В.
(Київ, Ужгород)

Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Шостакович-Корецька Л.Р., Чикаренко З.О., Чергінець А.В., Якуніна О.М., Шерстюк Г.В. (Дніпропетровськ)

Порівняльна характеристика ефективності різних схем хіміопрофілактики вертикальної трансмісії ВІЛ

Чудна Л.М., Маричев І.Л., Павлина К.В., Брижата С.І., Красюк Л.С., Алаєва О.М. (Київ)

Характеристика краснушної інфекції в Україні

Андрейчин М.А., Усачова О.В., Круть Ю.Я. (Тернопіль, Запоріжжя)

Деякі клініко-гормональні паралелі ураження фетоплацентарного комплексу вагітних, інфікованих цитомегаловірусами та вірусами герпесу I, II типів

Дикий Б.М., Пришляк О.Я., Кондрин О.Є., Бударкевич Л.І., Кушнір О.І. (Івано-Франківськ)

Стан мікосомального окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації та активності церулоплазміну у хворих на гострий гепатит В

Комілов Н.О., Мусабаєв Е.І., Нематов А.С., Мустанов А.Н., Шермухамедова Д.А. (Ташкент, Узбекистан)

Роль хребетних тварин у циркуляції вірусу Кримської-Конго геморагічної гарячки в природних осередках інфекції на території Узбекистану

Герасименко Т.В., Могілевський Л.Я., Хабло З.А., Русев І.Т., Стопчанська А.Г. (Одеса)

Особливості епізоотичного та епідемічного процесів туляремії в зоні Полісся

Базарова Г.Р., Нематов А.С., Мусабаєв Е.І., Анісімов А.П., Ахмадбек кизи З. (Ташкент, Узбекистан, Москва, Росія)

Особливості сучасних штамів збудника чуми, виділених у Кизилкумському природному осередку

Чемич М.Д., Андрейчин М.А., Захлебаєва В.В. (Суми)

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі

Валецький Ю.М., Крамаревич В.Р. (Львів, Луцьк)

Гістологічна верифікація ексудативного плевриту при туберкульозі легень

CONTENTS

EDITORIAL

Shcherbinska A.M., Myroniuk I.S., Molchanets O.V.
(Kyiv, Uzhhorod)

Organization Grounds of Counteraction to HIV-Infection Epidemic in Ukraine

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Shostakovych-Koretska L.R., Chykarenko Z.O., Cherhinets A.V., Yakunina O.M., Sherstyuk H.V.
(Dnipropetrovsk)

Comparative Characteristics of Efficacy of Various Schemes of Chemoprophylaxis of Vertical Transmission HIV

Chudna L.M., Marychev I.L., Pavlyna K.V., Bryzhata S.I., Krasnyuk L.S., Alayeva O.M. (Kyiv)

Characteristics of Rubella Infection in Ukraine

Andreychyn M.A., Usachova O.V., Krut Yu.Ya. (Ternopil, Zaporizhzhia)

Some Clinical and Hormonal Parallels of Injury of Fetoplacental Complex in Pregnant Women Infected by Cytomegalovirus and 1st, 2nd Types of Herpes-Virus

Dyky B.M., Pryshlyak O.Ya., Kondryn O.Ye., Buderkevych L.I., Kushnir O.I. (Ivano-Frankivsk)

Condition of Microsomal Lipid Oxidation, Endogenous Intoxication and Ceruloplasmin Activity in Patients with Acute Viral Hepatitis B

Komilov N.O., Musabayev E.I., Nematov A.S., Mustanov A.N., Shermukhamedova D.A. (Tashkent, Uzbekistan)

The Role of Vertebral Animals in Circulation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in the Natural Foc of Infection on the Territory of Uzbekistan

Herasymenko T.V., Mohilevsky L.Ya., Khablo Z.A., Rusiev I.T., Stopchanska A.H. (Odesa)

Peculiarities of Tularemia Epizootic and Epidemiological Processes in the Zone of Polissya

Bazarova H.R., Nematov A.S., Musabayev E.I., Anisimov A.P., Akhmadbek kizi Z. (Tashkent, Uzbekistan, Moscow, Russia)

Features of Modern Yersinia Pestis Strains Isolated in Kyzyl-Kum Natural Plague Focus

Chemych M.D., Andreychyn M.A., Zakhlebayeva V.V. (Sumy)

Human Endogenous Intoxication Integrative Rates and Hematologic Changes at Shigellosis

Valetsky Yu.M., Kramarevych V.R. (Lviv, Lutsk)

Histological Verification of Exudate Pleuritis in Patients with Lung Tuberculosis

ЗМІСТ

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Корнага Н.В. (Тернопіль)
Специфічні ураження гортані та бронхів у
хворих на легеневий туберкульоз

50

Бабакулов А.Ш., Хамраєв Ш.Ш., Ходжаєв Ш.Ш.
(Ташкент, Узбекистан)

Результати бактеріологічного дослідження
хворих з відкритими м'якотканинними по-
шкодженнями кисті і пальців

53

Ковальчук М.Т. (Тернопіль)

Синдром ендогенної інтоксикації при ро-
зацеа

57

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Сепсис як самостійне інфекційне захворю-
вання

60

Деміховська О.В. (федеральна земля Мекленбург-
Померанія, Німеччина)

Вірусні гастроентерити в Європі

67

Трихліб В.І. (Київ)

Патогенез тропічної малярії

74

Печінка А.М., Вінницька О.В. (Київ)

Вплив гельмінтозів на перебіг вірусних
гепатитів

82

Галникіна С.О. (Тернопіль)

Піодермії

85

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Бондаренко А.М. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)

Лікування гепатиту С – фармакологічна
лотерея?

94

Богадельніков І.В., Вяльцева Ю.В., Бобришева А.В.,
Мовсісян К.М. (Сімферополь)

Ne nos inducas in tentationem (не введи нас
у спокусу)

105

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Спомин про вчителя Людмилу Іванівну
Богачик

109

Світлій пам'яті професора Любові Леонтіїв-
ни Громашевської (22.11.1922 - 21.04.2009)

110

Граділь Г.І., Ткаченко В.Г. (Харків)

Актуальні проблеми клініки, профілактики
ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів

111

РЕЦЕНЗІЇ

Гришук Л.А. (Тернопіль)

Фтизіатрія / За ред. В.М. Мельника, І.Г. Іль-
ницького. – Київ-Львів, 2008. – 304 с.

115

CONTENTS

Pyatnochka I.T., Kornaha S.I., Kornaha N.V. (Ternopil)
Specific Defeats of Larynx and Bronchial
Tubes in Patients with Pulmonary Tuberculosis

50

Babakulov A.Sh., Khamrayev Sh.Sh., Khodjayev Sh.Sh.
(Tashkent, Uzbekistan)

Results of Bacteriologic Research of Patients
with Open Soft Tissue Injuries of Hand and
Fingers

53

Kovalchuk M.T. (Ternopil)

Syndrome of Endogenous Intoxication at
Rosacea

57

REVIEWS AND LECTURES

Rebenok Zh.O. (Minsk, Bilorussia)

Sepsis as an Independent Infectious Disease

60

Demikhovska O.V. (Federel Land Mecklenburg-
Pomerania, Germany)

Virus Gastroenterites in Europe

67

Trykhlib V.I. (Kyiv)

Pathogenesis of Tropical Malaria

74

Pechinka A.M., Vinnytska O.V. (Kyiv)

Influence of Helminthiasis on Course of Virus
Hepatitis

82

Halnykina S.O. (Ternopil)

Pyodermies

85

DISCUSSION AND RELEABLE

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih, Dnipropetrovsk region.)

Is Treatment of Hepatitis C a Pharmacological
Lottery?

94

Bohadelnicov I.V., Vyaltseva Yu.V., Bobrysheva A.V.,
Movsysyan K.M. (Simferopol)

Ne nos Inducas in Tentationem (Lead Us Not
Into Temptation)

105

JUBILEES AND EVENTS

Reminiscence About the Teacher Lyudmyla
Ivanivna Bohachyk

109

To the Memory of Professor Lyubov Leonivna
Hromashevska (22.11.1922 - 21.04.2009)

110

Hradil H.I., Tkachenko V.H. (Kharkiv)

Actual Problems of Clinics, Prophylaxis of HIV-
Infection and Parenteral Hepatites

111

BOOK REVIEWS

Hryshchuk L.A. (Ternopil)

Phthisiology / Ed. by V.M. Melnyk, I.H. Ilnytsky.
– Kyiv-Lviv, 2008. – 304 p.

115

© Щербінська А.М., Миронюк І.С., Молчанець О.В., 2009
УДК 614.446:616.98-097:578.828.6-036.22

А.М. Щербінська, І.С. Миронюк, О.В. Молчанець

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ЗАСАДИ ПРОТИДІЇ ЕПІДЕМІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМНУ», Закарпатський центр профілактики і боротьби зі СНІДом, Київський Національний університет ім. Тараса Шевченка



Закінчилась п'ята Національна програма профілактики ВІЛ-інфекції, лікування та догляду ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004-2008 роки. Наслідком її виконання стало зменшення темпів розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу в країні, забезпечення лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД, спрямування зусиль суспільства на боротьбу проти поширення СНІДу в країні.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, епідпроцес, антиретровірусна терапія, замісна підтримуюча терапія.

За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція набула масового поширення в усьому світі, призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків для багатьох країн, створила загрозу особистій і громадській безпеці. Україна в останні роки займає одне з перших місць в Європі за темпами поширення ВІЛ і це змусило суспільство сконцентрувати зусилля на боротьбі з епідемією. Опираючись на світовий досвід, досягнення минулих профілактичних програм, до-

помогу міжнародних експертів і національних неурядових організацій, була розроблена Концепція стратегії дій Уряду, спрямованих на запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу на період до 2011 р., та Національна програма профілактики ВІЛ-інфекції, лікування та догляду ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004-2008 рр. (далі Програма), затверджені постановою Кабінету Міністрів від 03.2004 р. № 264.

Заходи Програми були спрямовані на:

- посилення діяльності центральних і місцевих органів виконавчої влади в сфері протидії ВІЛ/СНІДу;
- профілактику поширення ВІЛ серед населення й уразливих груп;
- розширення медичної і соціальної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію;
- зміцнення матеріально-технічної бази спеціалізованих закладів – центрів профілактики і боротьби зі СНІДом;
- моніторинг та оцінку.

Фінансове забезпечення виконання заходів Програми складали кошти Державного та місцевих бюджетів, кошти, отримані Україною від міжнародних донорів у формі грантів Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією (I та VI раунди), позики Світового Банку та інших, загальна сума за п'ять років склала близько 1,8 млрд грн. З метою визначення ефективності виконання заходів Програми вперше у світовій практиці здійснена комплексна зовнішня оцінка національних заходів протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу, до якої були залучені міжнародні експерти.

Представлена стаття дає змогу ознайомитись з результатами реалізації Програми.

Посилення діяльності центральних і місцевих органів виконавчої влади в сфері

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

протидії ВІЛ/СНІДу. Концепція стратегії дій Уряду, спрямованих на запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу на період до 2011 р., визначила протидію поширенню ВІЛ/СНІДу в країні пріоритетним напрямком державної політики в сфері охорони здоров'я і соціального розвитку. З метою посилення координації діяльності центральних і місцевих органів виконавчої влади, організацій та об'єднань громадян у справі боротьби зі СНІДом у 2005 р. на основі міжсекторального партнерства при Кабінеті Міністрів України була створена Національна координаційна рада з питань запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу, яка через 2 роки була реформована в Національну раду з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу. Аналогічні ради були створені в усіх областях країни. При Міністерстві охорони здоров'я розпочав діяльність урядовий орган державного управління – Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних хвороб. З 2008 р. в країні діє Координаційна рада з проблем ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та наркоманії.

Профілактика поширення ВІЛ серед населення та уразливих груп. Відповідно до завдань Програми, на національному та регіональному рівнях здійснювалось впровадження інформаційно-просвітницьких програм та інтерактивних форм роботи з питань ризикованої щодо ВІЛ поведінки і навичок здорового способу життя, організація круглих столів, прес-конференцій, виступів у засобах масової інформації. Разом з мережею людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом, та неурядовими організаціями (НУО) відзначались Всесвітній день боротьби зі СНІДом і День пам'яті померлих від СНІДу. Харківським обласним центром СНІДу спільно з благодійним фондом «Червона стрічка» та Харківською обласною організацією Товариства Червоного Хреста України 3 роки поспіль проводиться міжнародний конкурс плаката «Анти СНІД – Україна». В минулому році виставка проведена в м. Лисичанську Луганської області та м. Житомирі. Фінальна частина III Міжнародного конкурсу плаката та комп'ютерної анімації «Анти СНІД – Україна» проходитиме з 26 квітня по 3 травня 2009 р. в АР Крим.

Основні профілактичні заходи на сьогодні сконцентровані серед молоді та в групах ризику: впроваджують програми зменшення шкоди в середовищі споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), серед працівників комерційного сексу (ПКС) та ув'язнених, серед хворих на інфекції, що переда-

ються статевим шляхом, дещо меншою мірою серед ЧСЧ і зовсім мало серед мігрантів та дітей вулиці.

Перші позитивні наслідки широкого кола профілактичних заходів відзначені в регіонах.

1. Чітке зменшення «молодих» споживачів наркотиків в популяції ВІЛ-інфікованих з 21,6 % у 2003 р. до 8,3 % у 2008 р.

2. З метою запобігання інфікуванню через шприц-наркотик запроваджена замісна підтримувальна терапія з використанням бупренорфіну чи метадону *per os*. Станом на 1.01.09 р., її отримує 2 500 наркоспоживачів, з них 30 % ВІЛ-інфікованих.

3. За роки виконання Національної програми число молодих людей, обізнаних з проблемами СНІДу, зросло з 14 % у 2004 р. до 40 % у 2008 р.

4. Розроблені й затверджені стандарти мінімального пакету соціальної допомоги для дітей і дорослих за 10 тематичними напрямками.

Розширення медичної і соціальної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію

• Забезпечення заходів вторинної профілактики

Це заходи, що здійснюються безпосередньо лікувально-профілактичними закладами, передусім обласними станціями переливання крові. Система безпеки донорської крові впроваджена в Україні ще з кінця 80-х років минулого століття. Відповідно до нормативних актів, всі зразки донорської крові досліджуються на збудників трансмісивних хвороб: ВІЛ, віруси гепатиту В і С, сифіліс. За всі роки спостереження мали місце 22 випадки інфікування ВІЛ через донорську кров, останній в Чернігівській області в минулому році обумовлений несправжньою негативним результатом ІФА.

Основна причина – недосконалість наших методів виявлення ВІЛ, коли донор знаходиться у так званому серовікні. Кожного року більше 1000 осіб з приводу носійства ВІЛ усувається від донорства, що вказує на неблагополучний стан в галузі і суспільстві.

Моніторинг за діяльністю 54 лабораторій діагностики ВІЛ-інфекції станцій переливання крові, забезпеченість їх тест-системами, розслідування випадків передачі ВІЛ через донорську кров чи її продукти здійснює Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України.

Складовою Національної програми є профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини. Вона розпочалась в Україні у 2000 р. за технічної та методичної підтримки Дитячого фонду ООН.

До виконання цього завдання залучені фахівці жіночих консультацій, пологових будинків, центрів репродуктивного здоров'я та центрів профілактики СНІДу. На постійній основі проводиться навчання акушер-гінекологів, неонатологів, головних лікарів пологових будинків, фахівців центрів СНІДу, соціальних працівників. Підготовлені посібники та методичні матеріали.

Забезпечено доступ всіх вагітних до тестування і хіміопротекції.

Реалізація цієї програми вчетверо (до 7 %) зменшила кількість дітей з вродженою ВІЛ-інфекцією. Передача ВІЛ від матері до дитини за відсутності будь-яких профілактичних заходів відбувається у 27,5 % випадків (стан до 2000 р.).

За показниками зменшення вертикальної трансмісії ВІЛ Україна визнана ООН як лідер у даній сфері профілактики.

Протягом 2004-2008 рр. з метою запобігання інфікування ВІЛ через грудне молоко за кошти Глобального фонду, що надані Міжнародним благодійним фондом «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» як гуманітарна допомога, діти, народжені ВІЛ-позитивними матерями, були забезпечені заміниками грудного молока.

Слід підкреслити, що найбільші здобутки в сфері медичної допомоги стосуються саме дітей. Із 1968 ВІЛ-позитивних дітей 1230 отримують антиретровірусну терапію (АРТ), тобто всі, хто її потребує.

Освоєна і впроваджена в практику ДНК-діагностика ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку (3-6 міс. життя), яка дозволяє встановити діагноз втричі раніше, ніж у 18 міс., що важливо для своєчасного початку лікування. В минулому році здійснено понад 5 тис. таких досліджень. Створена і функціонує Клініка для лікування дітей, хворих на СНІД, при Національній дитячій лікарні ОХМАТДИТ. Наслідком спільних зусиль медичних, соціальних працівників і неурядових організацій різко зменшилась смертність дітей від СНІДу; так, у 2008 р. вона знизилась на 40 % порівняно з 2007 р.

Для ВІЛ-інфікованих дітей-сиріт створені групи в будинках дитини. Взірцем є такі заклади в м.м. Макіївка, Київ, Харків, Одеса та ін. і звичайно останній приклад благочинності – дитячий будинок у Чернівецькій області.

Наслідком плідної співпраці Черкаського обласного центру СНІДу з обласним відділенням ВБО «Всеукраїнська мережа ЛЖВ» є те, що з 11 ВІЛ-інфікованих дітей, які на даний час вихову-

ються прийомними батьками в країні, четверо всиновлені в Черкаській області.

Але й недоліки в цій роботі ще є. Щороку майже 250 вагітних не проходять тестування і, не отримуючи профілактики, народжують дітей з вродженою ВІЛ-інфекцією. У 2008 р. найбільше таких пологів було у Дніпропетровській, (69), Донецькій (60), Миколаївській (23) та Одеській (21) областях.

• Організація лікування хворих на ВІЛ-інфекцію

За період виконання Національної програми головною метою діяльності усіх центрів СНІДу була організація медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію, а саме впровадження АРТ. Щороку розроблявся комплексний план введення АРТ по регіонах, де чітко обґрунтовувалась потреба і готовність служби до проведення лікування та систематично здійснювався контроль за його виконанням. АРТ розпочали в 2003 р. з 250 хворих у 2 містах – Києві та Одесі, поетапно включали регіони, виходячи передусім з готовності центрів СНІДу до її впровадження. Були підготовлені фахівці, відпрацьовані та затверджені стандарти лікування дорослих і дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію. На кінець програми (2008 р.) всі регіони самостійно ведуть АРТ, а кількість хворих, що її отримують, перевищила 10 000. Отже, в цілому мета програми була досягнута.

У зв'язку з фінансовою кризою в світі і країні подальше розширення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію може стати під загрозою в 2009 р.

Важливим показником ефективності АРТ є постійне зростання частки хворих на СНІД, які залишились живими через 12 міс. від початку АРТ: у 2005 р. вона складала 86 %, у 2008 р. – 92 %.

Аналіз летальності серед тих, хто отримує АРТ, виявив високі показники в ряді областей; так, у 2008 р. середній показник летальності складав по країні 2,7 %, а в Івано-Франківській, Харківській, Дніпропетровській, Херсонській областях він був у 1,5-2 рази вище. Це швидше за все вказує на пізню діагностику СНІДу і пізнє призначення терапії. До того ж слід врахувати високу частку (до 65 %) смерті від туберкульозу серед померлих від СНІДу.

Привертає увагу такий показник як відмова хворих від АРТ за немедичними показаннями. Середній по Україні – 3,3 %, найбільша частка вибуття в Київській (9,3 %), Чернівецькій (7,5 %), Хмельницькій (6,6 %) областях, і однією з причин цього може бути недостатня робота НУО задля прихильності до терапії.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

• **Зміцнення матеріально-технічної бази спеціалізованих закладів – центрів профілактики і боротьби зі СНІДом**

Заходи боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДу в регіонах України забезпечуються діяльністю спеціалізованих лікувальних закладів – центрів профілактики і боротьби зі СНІДом. Відповідно до нормативної бази, служба СНІДу в Україні представлена 39 центрами профілактики СНІДу, а саме: Український, Кримський республіканський, 24 обласних, Київський та Севастопольський міські, а також 11 центрів у містах обласного підпорядкування.

Усі регіональні центри надають амбулаторну і стаціонарну допомогу хворим на ВІЛ-інфекцію, мають амбулаторно-поліклінічні відділення, в 11 центрах відкриті стаціонари на 382 ліжка. В решті центрів стаціонарне лікування хворих на СНІД забезпечено за рахунок ліжок інфекційних відділень та протитуберкульозних диспансерів – це 453 ліжка. 8 центрів мають госпіси для хворих на СНІД на 64 ліжка.

З метою розширення доступу до консультування і тестування на ВІЛ на районному рівні в країні діють 632 кабінети довіри. У двох регіонах з високим рівнем інфікування населення (Донецька й Одеська області) створена мережа кабінетів і відділень з надання допомоги ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД при ЦРЛ/ЦМЛ. Особливо велика потреба у створенні такої мережі в Дніпропетровській області, яка є одним з найбільш неблагополучних регіонів країни.

Кадрове забезпечення регіональних центрів становить 515 штатних лікарських і 578 одиниць середнього медичного персоналу. Загалом штатний розклад центрів становить 1 895 штатних одиниць, що на 22 % більше, ніж на початку програми.

Протягом 2004-2008 рр. значно покращилася матеріально-технічна база центрів. На початку Програми лише 4 регіональні центри мали лабораторії, на кінець Програми вони створені в усіх центрах. Для організації лабораторій та стаціонарних відділень надані додаткові приміщення, з місцевих бюджетів виділені кошти на їх ремонт та устаткування. За кошти Державного бюджету та Глобального фонду закуплене лабораторне обладнання для скринінгових і спеціальних діагностичних досліджень: закуплено обладнання для діагностики СНІДу – визначення імунного статусу та рівня вірусу в крові хворих. Український центр СНІДу оснащено обладнанням для визначення резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів.

Центри профілактики і боротьби зі СНІДом активно запроваджують сучасні технології діагностики та профілактики ВІЛ-інфекції. Наприклад, у Закарпатському обласному центрі СНІДу впроваджено новий метод очищення та збагачення еякуляту методом Семпріні, що значно знижує ризик інфікування ВІЛ при заплідненні у дискордантних парах, коли чоловік інфікований, а жінка ні.

На сьогодні центри СНІДу стали осередками сучасних підходів до комплексної інтегрованої допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію. Взірцем комплексного надання медичних послуг є Запорізький обласний та Київський міський центри СНІДу. Саме тут, перейшовши поріг закладу, пацієнт може отримати всебічну медичну допомогу: послуги з добровільного консультування і тестування (ДКТ), профілактики вертикальної трансмісії (ПВТ) та постконтактної профілактики (ПКП), АРТ, діагностики та лікування опортуністичних інфекцій, туберкульозу, гепатитів В і С, діагностики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, замісної підтримувальної терапії (ЗПТ), тощо.

• **Моніторинг та оцінка**

Загальний аналіз епідситуації в країні, моніторинг за виконанням Програми й оцінка ефективності заходів здійснюються Українським центром профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України. За своїм характером епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні все ще залишається на стадії концентрованої в групах населення підвищеного ризику.

Станом на 1.01.09 в країні зареєстровано 141 277 ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, у тому числі 26 804 хворих на СНІД. Від захворювань, зумовлених СНІДом, померло 15 200 хворих. Під диспансерним наглядом в країні перебувало 91 717 ВІЛ-інфікованих осіб, у т.ч. 10 410 з діагнозом СНІД. Показники поширеності ВІЛ-інфекції та СНІДу складала відповідно 198,6 та 22,5 на 100 тис. населення. Найвищі рівні поширеності ВІЛ залишаються в Дніпропетровській (показник 455,2 на 100 тис. нас.), Одеській (454,0), Донецькій (442,9), Миколаївській (434,3) областях, м. Севастополі (334,8) та АР Крим (268,6).

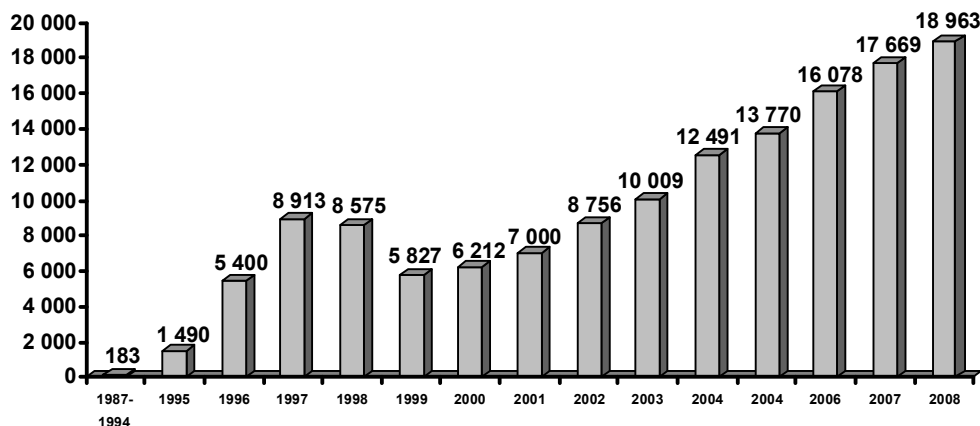
Число вперше зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції у 2008 р. становило 18 963 (40,9 на 100 тис. нас.). Спостерігається зменшення темпів приросту кількості ВІЛ-інфікованих з +16,8 % у 2006 р. до +7,6 % у 2008 р., що свідчить про певне уповільнення темпів поширення епідемії, її стабілізацію.

Кількість хворих на СНІД до 2006 р. в Україні щороку зростала. За період 2002-2006 рр. показник захворюваності на СНІД зріс до 10,1 на 100 тис.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

нас. Внаслідок впровадження широкомасштабної АРТ за результатами 2007 р. вперше зареєстровано зниження рівня захворюваності на СНІД з 10,1

на 100 тис. нас. у 2006 р. до 9,8 у 2007 і 9,5 в 2008 р., тобто впродовж останніх 2 років кількість хворих на СНІД зменшила на 3 % (мал. 1).



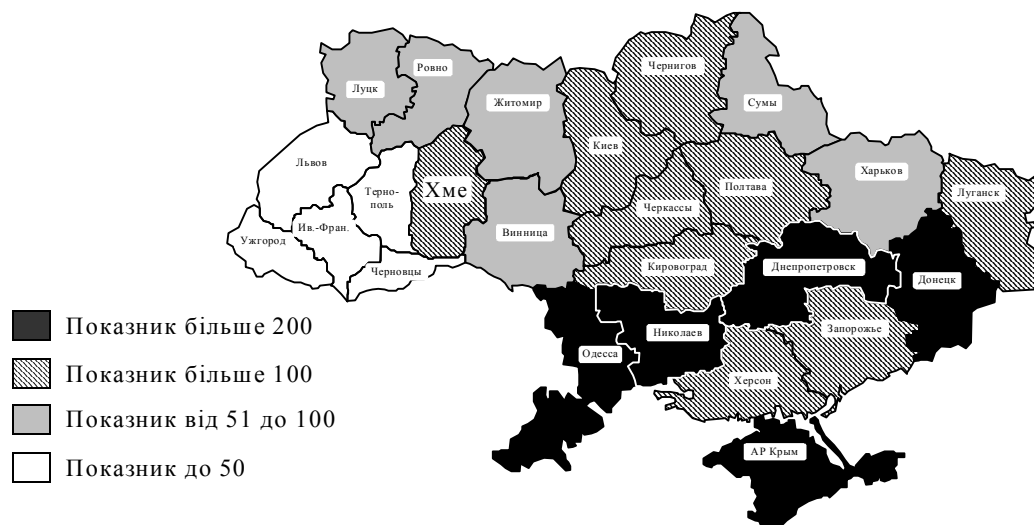
Мал. 1. Динаміка офіційно зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України (1987-2008 рр.).

Аналіз смертності від хвороб, зумовлених СНІДом, показав, що протягом всього періоду нагляд за ВІЛ/СНІДом в Україні спостерігається збільшення кількості померлих. За період з 2002 по 2008 рр. показник смертності збільшився з 1,7 до 5,8, проте темп приросту рівня смертності поступово зменшується з +56 % у 2003 р. до +7,4 % у 2008 р.

По окремих регіонах ситуація ще не така втішна. Фахівцями Українського центру СНІДу,

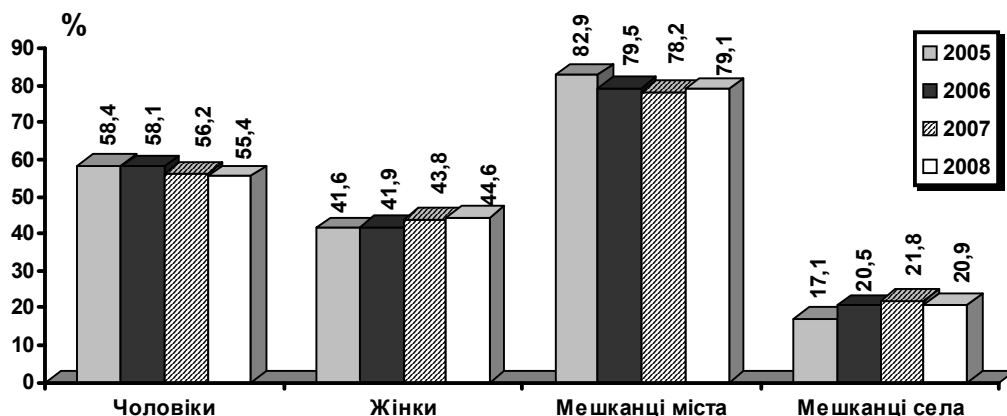
ЮНЕЙДС та ВООЗ були опрацьовані так звані територіальні показники епідемічної ситуації, які включали показники поширеності і захворюваності на ВІЛ-інфекцію та СНІД, темпи приросту, інфікування серед потенційних донорів і вагітних. Найгірша ситуація сьогодні в Київській та Дніпропетровській областях, а найкраща – в Чернівецькій і Закарпатській (мал. 2).

Найбільша кількість ВІЛ-інфікованих осіб належить до вікової групи 20-39 років (мал. 3.).



Мал. 2. Поширеність ВІЛ-інфекції у регіонах України (за даними офіційної реєстрації) на 100 тис. населення (дані на 01.01.2009 р.).

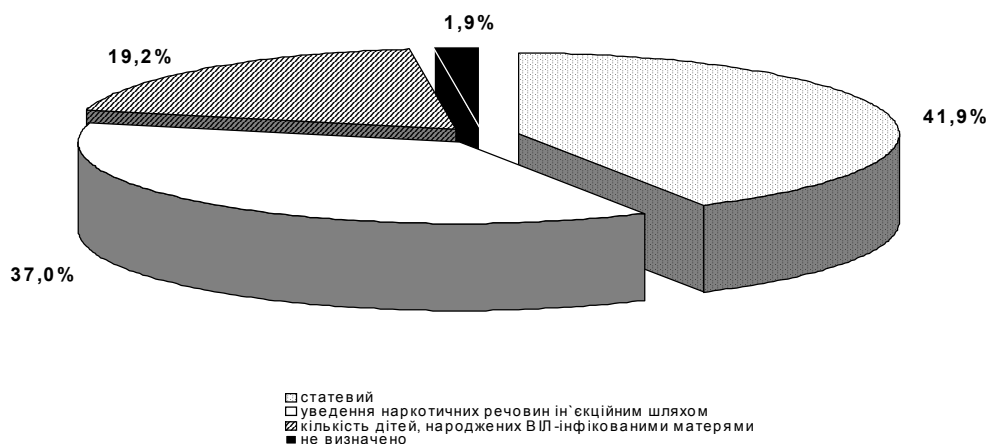
ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 3. Розподіл ВІЛ-інфікованих громадян України за статтю та місцем проживання.

Привертає увагу динаміка шляхів поширення ВІЛ серед груп підвищеного ризику (мал. 4). У 2008 р. настав переломний момент, коли став переважати статевий шлях передачі ВІЛ. Через наркоспоживання заражається лише 37 % у загальній масі інфікованих, тоді як через статеві стосунки – 41,9 %, частка дітей, народжених ВІЛ-

інфікованими матерями, склала 19,2 %. І хоча дослідження, проведені спільно із соціологами, підтверджують епідеміологічну значимість ін'єкційної наркоманії, все ж слід очікувати можливості переходу до генералізованої фази епідемії, якщо зусилля у протидії ВІЛ/СНІДу будуть зменшені.



Мал. 4. Шляхи інфікування ВІЛ серед нових офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції у 2008 р.

Підсумовуючи наведене, слід підкреслити, що виконання п'ятої Національної програми завершено з добрими показниками: основна мета Програми – зменшення темпів розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу в країні, забезпечення лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД, спрямування зусиль суспільства на боротьбу проти поширення СНІДу в країні – досягнута.

16 березня 2009 р. Президент України В.А. Ющенко підписав Закон України № 1026-VI «Про затвердження Загальнодержавної програми профілакти-

ки ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД на 2009-2013 роки». Метою Програми є стабілізація епідемічної ситуації, зниження рівня захворюваності та смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу шляхом реалізації державної політики щодо забезпечення доступу населення до широкомасштабних профілактичних заходів, послуг з лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД, включаючи забезпечення стерильними медичними виробами одноразового використання вітчизняного виробництва.

Виконання завдань Програми дасть змогу досягти значного впливу на хід епідемії ВІЛ/СНІДу, зниження негативних проявів, що уповільнюють демографічний і соціально-економічний розвиток держави.

Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 31. – Київ. 2009 – 39 с.
2. Кенней А.-М., Александріна Т.А., Бабенко О.М. та ін. Планування сім'ї для людей, що живуть з ВІЛ. – Київ, 2008. – 251 с.
3. Національний звіт із виконання заходів Декларації про відданість справі боротьби з ВІЛ/СНІДом. Україна. – Київ, 2008. – 144 с.
4. Дзюблик І.В., Александріна Т.А., Щербинська А.М. Базові питання добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію. – Київ, 2007. – 171 с.
5. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 16-54.

ORGANIZATION GROUNDS OF COUNTERACTION TO HIV-INFECTION EPIDEMIC IN UKRAINE

A.M. Shcherbinska, I.S. Myronyuk, O.V. Molchanets

SUMMARY. The fifth National programme on prophylaxis of HIV-infection, treatment and care of HIV-infected and AIDS patients for 2004-2008 finished. The result of its fulfilment was the decrease of rate of development of HIV/AIDS epidemic in the country, providing the treatment, care and maintenance of HIV-infected and AIDS patients, direction of society efforts onto struggle against AIDS prevalence in the country.

Key words: *HIV-infection/AIDS, epidemiologic process, antiretrovirus therapy, replacang maintenance therapy.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.98-097:578.828.6-85.28]-036.8

**Л.Р. Шостакович-Корецька, З.О. Чикаренко, А.В. Чергінець, О.М. Якуніна,
Г.В. Шерстюк**

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ

Дніпропетровська державна медична академія

Впровадження перинатальної профілактики ВІЛ-інфекції за допомогою антиретровірусної терапії (АРТ) дозволило мінімізувати ризик інфікування ВІЛ у дітей. Аналіз застосування різних схем профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини визначив найчастішу та найефективнішу схему профілактики, що включала призначення ZDV (зидовудин) 300 мг 2 рази на добу (з 36-го тижня вагітності до пологів) і NVP (невірапін) 2 мг/кг одноразово дитині.

Комбіновані схеми терапії (зидовудин + невірапін) ефективніші, ніж монотерапія, в тому числі і при застосуванні у матері та дитини тільки невірапіну.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, перинатальна профілактика.

Як відомо, головним шляхом інфікування ВІЛ у дітей вважається перинатальний, тобто вертикальна трансмісія вірусу від матері до дитини. За даними епідеміологічного моніторингу, частина дітей, які народжені ВІЛ-інфікованими жінками, складає 8,3 % від загальної кількості ВІЛ-інфікованих громадян України, що перебувають під спостереженням. Відомо, що ризик вертикальної трансмісії ВІЛ-інфекції від матері до дитини залежить від різних факторів – як з боку матері, так і з боку дитини [1, 2]. Такі фактори можуть бути вірусними, материнськими, плацентарними, акушерськими, фетальними, неонатальними. Перинатальна передача ВІЛ відбувається різними шляхами: антенатально – трансплацентарним шляхом; інтранатально – під час пологів і постнатально – під час грудного вигодовування дитини.

В останні роки як в Україні, так і в Дніпропетровському регіоні спостерігається зростання частоти інфікування вірусом імунodefіциту людини серед дітей, що пов'язано зі збільшенням частки жінок серед уперше виявлених ВІЛ-інфікованих і найбільшою розповсюдженістю ВІЛ серед жінок (90 %) репродуктивного віку. Так, за 10 років в

області в 90 разів збільшилася кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

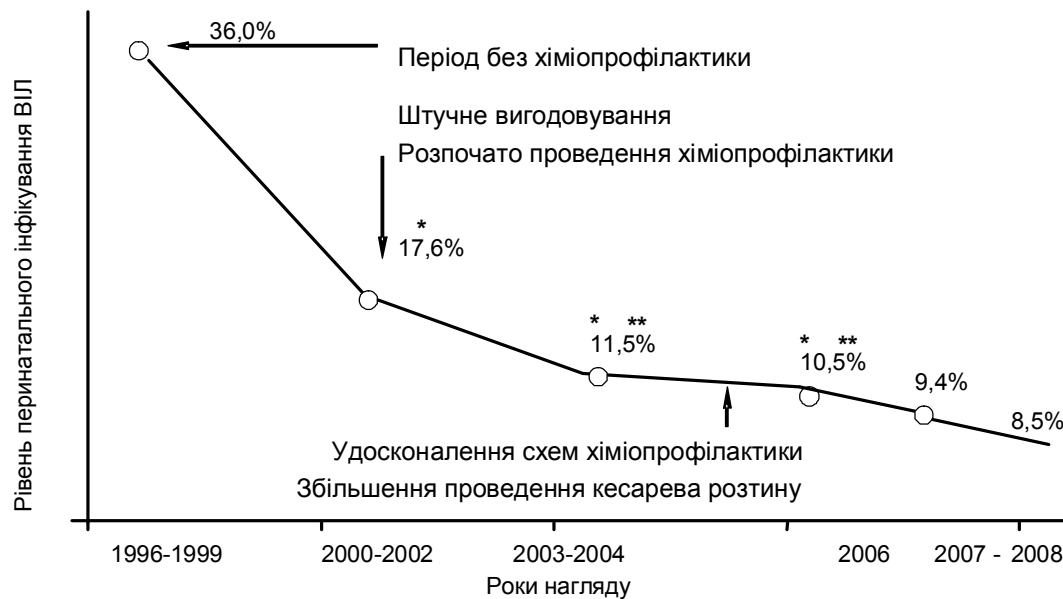
Але, якщо проаналізувати динаміку приросту кількості ВІЛ-позитивних дітей з перинатальним шляхом інфікування в Україні за всі роки досліджень, реєструється їх значне зниження, починаючи з 2000 р., що, насамперед, пов'язано з введенням АРВ хіміопрофілактики перинатальної трансмісії ВІЛ-інфекції.

Так, результати аналізу даних визначили, що, починаючи з 2000 р. (впровадження заходів профілактики вертикальної трансмісії), ситуація з перинатального інфікування ВІЛ дітей в Дніпропетровській області поліпшується, про що свідчить вірогідне ($p < 0,005$) зниження відсотку інфікованих дітей в 2004 р. порівняно з періодом без проведення АРВ профілактики (мал. 1) більше ніж в 3,5 рази.

Діти, народжені ВІЛ-позитивними жінками, становлять особливу групу з високим ризиком захворюваності й смертності, що обумовлено як ВІЛ-інфекцією, так і іншими соціально-біологічними факторами. Вони потребують особливого порядку медичного спостереження.

Враховуючи, що більшість випадків перинатальної ВІЛ-інфекції набувається інтранатально, найбільш ефективним методом профілактики ВІЛ у теперішній час є застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності та пологів. Так, починаючи з 2000 р., відповідно до наказів МОЗ України 2000, 2003, 2007 рр., в Україні проводиться комплексна профілактика перинатального інфікування ВІЛ.

За цей період було досягнуто вагомого зниження рівня перинатального інфікування, але в той же час цей показник ще залишається у в межах 8-10 %. Деякі фактори, що можуть негативно впливати на ризик перинатального інфікування, потребують ретельного вивчення. Серед відомих чинників – пізні (у період вагітності) звернення до фахівців, недостатнє забезпечення хіміопре-



Мал. 1. Динаміка рівня перинатального інфікування ВІЛ дітей в різні періоди епідеміологічного нагляду в Дніпропетровській області залежно від впровадження заходів профілактики (* – $p < 0,005$ порівняно з 1996-1999 рр.; ** – порівняно з 2000-2002 рр.).

паратами для проведення перинатальної профілактики (до 2003 р.), недотримання пацієнтами запропонованих протоколів із соціальних і психологічних причин та ін. Важливим також є питання ефективності застосування окремих протоколів перинатальної хіміопрофілактики, їх порівняльний аналіз і подальше удосконалення.

Мета роботи – проаналізувати ефективність АРВ профілактики та провести порівняльний аналіз результатів застосування сучасних протоколів хіміопрофілактики передачі ВІЛ від інфікованої матері до дитини з урахуванням терміну, способу терапії та інших факторів ризику за період 2000-2006 рр.

Пацієнти і методи

Для оцінки ефективності перинатальної АРВ-профілактики було проаналізовано історії розвитку 213 дітей (110 хлопчиків – 51,6 % та 103 дівчинки – 48,4 %) за період з 2000 по 2006 рр. з остаточно встановленим ВІЛ-статусом після 18 міс. життя, які народились від ВІЛ-інфікованих жінок і перебували під спостереженням у міському Центрі профілактики та боротьби з ВІЛ-інфекцією з моменту народження до остаточного з'ясування ВІЛ-статусу дитини. До цих груп було включено лише дітей, що мали остаточно встановлений ВІЛ-статус після 18 міс. життя. Тобто дитина або залишається ВІЛ-інфікованою, або належить до групи дітей – транзиторних носіїв антитіл до ВІЛ.

Згідно з визначеними критеріями, діти були розподілені на дві групи: I – діти, що одержували АРВ профілактику, II – не одержували АРВ профілактику. До першої групи належало 108 пар мати-дитина (50,7 %), до другої – 105 пар (49,3 %).

Всім дітям визначення маркерів ВІЛ-інфекції (антитіл до ВІЛ та антигену р24) проводили за методом імуноферментного аналізу (ІФА) на спектрофотометрі з довжиною хвилі 520 нм (*Sanofi Lab*, Франція) в терміни 3, 6, 9, 12, 15 та 18 міс. Остаточне визначення ВІЛ-статусу проводилось методом імуноблотингу у референц-лабораторії м. Києва. Частині дітей (близько 20 %) верифікацію діагнозу проводили методом ПЛР.

У ході дослідження з метою оцінки ефективності різних схем перинатальної профілактики ВІЛ було проаналізовано результати використання тих схем АРТ, які застосовувались протягом 2000-2006 рр. у м. Дніпропетровську.

Статистична обробка проводилася методом варіаційної статистики з використанням параметричних і непараметричних критеріїв та методів кореляційного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняльний аналіз остаточного статусу щодо наявності ВІЛ між двома групами дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів (діти, які отримали перинатальну профілактику проти ВІЛ-інфекції – I група, та діти, що не отримали АРВ профілактики – II група), показав, що частота ВІЛ-інфекції в I групі була значно нижчою, ніж у II групі.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ку – II група) показав вірогідну перевагу розвитку ВІЛ-інфекції у дітей II групи (табл. 1).

Наведені в таблиці дані демонструють, що по досягненні 18 міс. рівень інфікування серед дітей I групи (які отримали перинатальну АРВ профілактику) знизився майже в 2,5 разу (з 30,47 до 12,03 %, $p < 0,002$) порівняно з показником дітей II групи (які не отримували перинатальну хіміо-

профілактику). Також слід відзначити, що серед ВІЛ-інфікованих дітей I групи загинула одна дитина (0,92 %), що втричі менше, ніж у II групі, де загинуло 3 дитини (2,85 %). Таким чином, ефективність перинатальної АРВ-профілактики склала 87,97 %, що збігається з відносною кількістю дітей, які виявились ВІЛ-негативними після її використання, та відповідає даним літератури [3].

Таблиця 1

Ризик перинатального інфікування ВІЛ залежно від перинатальної АРВ профілактики

Показник	Отримали профілактику (I група, n=108)		Не отримали профілактики (II група, n=105)	
	n	%	n	%
Вік матері (M±m)	27,0±7,6		29,0±8,2	
Стать дітей Х/Д	56/50		54/53	
ВІЛ-позитивні	13	12,03	32	30,47*
ВІЛ-негативні	95	87,97	73	69,53
Кількість загиблих	1	0,92	3	2,85*

Примітки: * – $p < 0,002$ порівняно з I групою.

За період з 2000 по 2006 рр. для профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ були застосовані різні схеми АРТ (табл. 2).

Як показано у таблиці, деякі схеми (1, 2, 8, 9) включали малу кількість дітей, тому відносна кількість ВІЛ-позитивних дітей серед цих груп не може бути статистично вірогідною, і ці групи

не було включено до подальшого дослідження.

У 56,6 % випадках (схеми 1, 2, 4, 6, 8, 9) профілактику перинатального інфікування було розпочато своєчасно, але в подальшому регламентовані наказами схеми профілактики порушувались з різних причин.

Таблиця 2

Схеми АРВ профілактики перинатального інфікування ВІЛ, що були застосовані за період 2000-2006 рр.

№ схеми	Допологова профілактика	Профілактика в пологах	Профілактика після пологів дитині	Частота застосування, %
1	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	NVP (2 мг/кг) одноразово	2,8
2	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	Не призначалась	2,8
3	Не призначалась	Не призначалась	NVP (2 мг/кг) одноразово	13,3
4	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	ZDV протягом пологів – по 300 мг кожні 3 год до пологовирішення	NVP (2 мг/кг) одноразово	28,6
5	Не призначалась	NVP (200 мг) одноразово	NVP (2 мг/кг) одноразово	17,5
6	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	Не призначалась	Не призначалась	19,6
7	Не призначалась	NVP (200 мг) одноразово	Не призначалась	12,6
8	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 28 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	NVP (2 мг/кг) одноразово	1,4
9	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 28 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	Не призначалась	1,4

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всі ці факти можуть бути пояснені, по-перше, несвоечасним виявленням ВІЛ-інфекції у майже половини матерів (пізні звернення останніх до жіночих консультацій), по-друге, можливо, їхнім небажанням лікуватись, по-третє, незадовільною забезпеченістю на той час АРВ препаратами медичних установ, що призначають АРВ профілактику та терапію.

Враховуючи те, що представлені результати отримані при аналізі групи, яка, згідно із завданням дослідження, мала певні критерії у відборі, ці дані не можуть бути перенесені на весь контингент ВІЛ-інфікованих вагітних Дніпропетровської області.

Результати порівняння ефективності різних схем АРВ профілактики перинатального інфікування ВІЛ представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Ефективність різних схем хіміопрофілактики перинатального інфікування ВІЛ

Схема	Кількість дітей		Інфікування, %	Вірогідність
	n	%		
3	28	13,3	21,1	$\chi^2=0,0033$; K=1; P>0,2
4	61	28,6	7,3	$\chi^2=5,4708$; K=1; P<0,02
5	37	17,5	24,0	$\chi^2=0,1107$; K=1; P>0,2
6	42	19,6	14,3	$\chi^2=1,1339$; K=1; P>0,2
7	27	12,6	15,6	$\chi^2=1,0203$; K=1; P>0,2

Як видно з таблиці, тільки застосування схеми 4 (ZDV 300мг×2 з 36-го тиж. вагітності + NVP 2 мг/кг одноразово дитині в перші 72 год життя) у поєднанні з повним штучним вигодовуванням вірогідно переважало контрольну групу за частотою передачі ВІЛ від матері до дитини. Застосування решти схем, які також поєднувались з повним штучним вигодовуванням дітей, не мало статистично вірогідних переваг порівняно з групою, яка не отримувала АРВ профілактику.

Пояснити ефективність саме комбінованої схеми хіміопрофілактики трансмісії ВІЛ (схема 4, ZDV+NVP) можна тим, що вона спрямована як на матір, так і дитину із застосуванням АРВ препаратів, які мають різні механізми пригнічення реплікації ВІЛ. Завдяки такому підходу раннє призначення ZDV приводить до зниження вірусного навантаження у вагітної і знижує ризик трансплацентарної передачі ВІЛ, з одного боку, а призначення NVP дитині запобігає реплікації ВІЛ, який, можливо, потрапив до організму дитини під час пологів – з другого. Таке пояснення може бути підтверджене отриманими нами даними про неефективність застосування схем (3, 6, 7), які передбачають тільки монотерапію у матері під час вагітності, або в пологах, або у новонародженого.

Низька ефективність схеми 5 зумовлена відсутністю проведення профілактики матері до пологів, що в більшості випадків було пов'язане з надто пізнім зверненням вагітної до закладів медичної допомоги.

Крім застосування перинатальної профілактики, також частково знизити ризик передачі вірусу

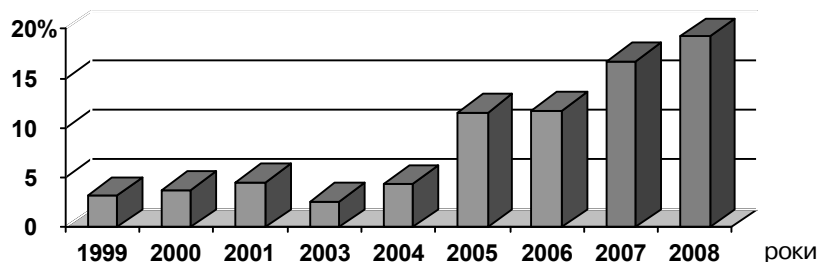
під час пологів можливо шляхом оперативного втручання (застосуванням кесаревого розтину). Після опублікування в 1999 р. даних про ефективність кесаревого розтину в профілактиці перинатального інфікування ВІЛ [4] у багатьох розвинутих країнах світу відбулося збільшення кількості проведення такого виду пологовирішення. Так, у США в 1998 р. кесарів розтин проводився 20 % ВІЛ-інфікованих вагітних, а в 2000 р. він досяг рівня 44-54 % [4-6].

Проведений аналіз використання елективного кесаревого розтину у ВІЛ-інфікованих жінок у Дніпропетровській області виявив, що протягом останніх років кількість ВІЛ-інфікованих вагітних, у яких було застосовано саме такий вид пологовирішення, збільшилась, але рівень його застосування залишається низьким і дорівнює близько 19-20 % (мал. 2).

В Україні така процедура пологовирішення регламентована наказом МОЗ України № 206 від 07.04.2006 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», згідно з якою плановий кесарів розтин проводиться за умов вірусного навантаження більше 1000 копій у термін 38 тиж. вагітності до початку пологової діяльності та розриву навколоплідних оболонок.

Використання вірусного навантаження (ВН) як чинника, що виправдовує призначення різних видів терапії, базується на тому, що ВН на час пологів є одним з найбільш важливих факторів, що впливає на ризик перинатальної трансмісії. Дослідження РНК вірусу методом ПЛР дозволило встановити зв'язок між ВН матері і ризиком пере-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Динаміка рівня застосування кесаревого розтину у ВІЛ-інфікованих вагітних у Дніпропетровській області.

дачі вірусу. Так, наявність ВН у матерів на момент пологів більше 50 000 копій РНК/мл крові підвищувала ризик перинатальної трансмісії вірусу до 50 %, в той час як у жінок, що мали на момент пологів нижчі показники ВН (менше 1000 копій РНК/мл крові), ризик передачі вірусу складав лише 12 % випадків [7].

Висновки

1. Впровадження перинатальної профілактики ВІЛ-інфекції за допомогою АРТ дозволило мінімізувати ризик інфікування ВІЛ у дітей. Аналіз застосування різних схем профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини визначив найчастішу схему профілактики, що включала призначення ZDV (зидовудин) по 300 мг 2 рази на добу (з 36-го тижня вагітності до пологів) та NVP (невірапін) 2 мг/кг одноразово дитині.

2. Ця схема також була визначена найбільш ефективною порівняно з іншими схемами перинатальної профілактики: передача ВІЛ-інфекції від матері до дитини знизилась з 30,47 % трансмісії в парах мати-дитина, які не отримали ніякої перинатальної профілактики, до 7,3 % ВІЛ-позитивних дітей у парах, які отримали цю схему профілактики.

3. Результати порівняльного аналізу демонструють, що комбіновані схеми терапії (зидовудин + невірапін) ефективніші, ніж монотерапія, в тому числі і при застосуванні у матері та дитини тільки нівірапіну.

4. Застосування дослідження вірусного навантаження для вирішення питання щодо проведення кесаревого розтину при рівні вірусного навантаження більш ніж 1000 копій/мл може бути суттєвим доповненням у комплексі профілактичних заходів для запобігання вертикальній трансмісії ВІЛ.

5. Доцільно продовжити вивчення впливу профілактичних заходів щодо перинатальної ВІЛ-інфекції з метою їх оптимізації для подальшого зниження рівня захворюваності дітей на ВІЛ та летальності від СНІДу.

Література

1. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
2. Грицеляк Марія Р. Вертикальна передача СНІДу в педіатрії // Лікарський вісник. – 2002. – № 149, Ч. 3. – С. 5-9.
3. Рахманова А.Г. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции. Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных. – СПб, 1996. – 35 с.
4. Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: results from a prospective study in South Africa / Kuhn L. et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1996. – N 11. – P. 478-483.
5. Genital shedding of human immunodeficiency virus type-1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical and vaginal discharge and severe vitamin A deficiency / John G.C. et al. // J. Infect. Dis. – 1997. – V. 175, N 1. – P. 57-62.
6. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts / Mandelbrot L. et al. // Am. J. Obstetric. Gynecol. – 1996. – N 175. – P. 661-667.
7. Bartlett J., Gallant J. Medical Management of HIV infection. – 2007. – 510 p.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFICACY OF VARIOUS SCHEMES OF CHEMOPROPHYLAXIS OF VERTICAL TRANSMISSION HIV

L.R. Shostakovych-Koretska, Z.O. Chykarenko, A.V. Cherhinet, O.M. Yakunina, H.V. Sherstyuk

SUMMARY. Implementation of perinatal prophylaxis of HIV-infection by means of antiretrovirus therapy (ART) allowed to minimize the risk of HIV-infection in children. The analysis of application of various schemes of prophylaxis of HIV vertical transmission from mother to child defined the most frequent and the most effective schemes of prophylaxis including prescription of ZDV (zidovudine) 300 mg twice a day (from 36 weeks of pregnancy to delivery) and NVP (nevirapine) 2 mg/kg single to the child. Combined schemes of therapy (ZDV+NVP) are more effective than monotherapy including the same at application of NVP only for mother and child.

Key words: HIV-infection, perinatal prophylaxis.

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.916.1-036.22 (477)

**Л.М. Чудна, І.Л. Маричев, К.В. Павлина, С.І. Брижата, Л.С. Красюк,
О.М. Алаєва**

ХАРАКТЕРИСТИКА КРАСНУШНОЇ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

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

Вивчено захворюваність на краснуху в Україні в цілому та в окремих вікових групах. Проаналізовано вплив вакцинопрофілактики на кількісні та якісні показники епідемічного процесу. Досліджено напруженість протикраснушного імунітету залежно від терміну з часу проведення щеплень.

Ключові слова: краснуха, захворюваність, імунітет.

Краснуха в Україні до останнього часу залишається актуальною проблемою. Це зумовлено як високим рівнем захворюваності, так і значною тератогенною дією вірусу, що спричиняє тяжкі наслідки в разі інфікування вагітних.

Найбільш ефективним засобом профілактики краснушної інфекції є вакцинація. В розвинутих країнах світу вакцинацію проти краснухи почали запроваджувати в 1969 р.

В Україні вона вперше була введена до календаря планових щеплень наказом МОЗ України №14 від 25.01.96 р. Згідно з цим наказом, щепленню підлягали діти віком 12 міс. з використанням або моно-, або комбінованих вакцин, що були зареєстровані в Україні, та підлітки 15-16 років [1].

Наступним наказом МОЗ України № 276 у 2000 р. була введена ревакцинація дітей в 6 років та запропоновані добровільні щеплення жінок дітородного віку. І останнім часом у 2006 р. наказом № 48 регламентована вакцинація проти кору, краснухи та паротиту в 12 міс. та ревакцинація в 6 років. Крім того, дівчатам у віці 15 років, які отримали щеплення проти кору, але не вакциновані проти краснухи і не хворіли на цю інфекцію, проводяться планові щеплення проти краснухи [2].

Проте, у зв'язку з нестабільною економічною ситуацією, імунізація практично не проводилась. Так, в 1998 р. в м. Києві було імунізовано лише 2 572 особи, а в 1999 р. щеплено 20 000 дітей у Донецькій області та 1 000 дітей в АР Крим, що не могло вплинути на загальний рівень захворюваності [3-5].

Проведення планової вакцинопрофілактики краснухи в Україні значно поліпшилось у 2000-2002 рр., але при цьому охоплення щепленнями в цілому по Україні становило від 30 % у 2000 р. до 51,4 % у 2001 р. Відомо, що низька частка щеплених не може вплинути на рівень захворюваності і тому у 2001 та 2002 рр. спостерігалось підвищення рівня захворюваності до 161,8 та 337,6 на 100 тис. населення відповідно.

Починаючи з 2003-2005 рр., охоплення вакцинацією, згідно зі звітами МОЗ України, склало 86,1-99,3 %. Це дозволило знизити рівень захворюваності в цілому по Україні в 2007 р. до 12,45 на 100 тис. населення.

Таким чином, проблема краснухи і до теперішнього часу залишається актуальною, оскільки вакцинація проводиться переважно в дитячому віці, в той час, коли жінки дітородного віку досі не повністю охоплені відповідними обстеженнями та плановою вакцинацією проти краснухи.

У 2006 р. на самміті «вісімки» вперше на міжнародному рівні була звернена увага на необхідність боротьби з поширенням інфекційної захворюваності як провідного фактору глобального розвитку та добробуту людства. На межі XXI століття смертність від інфекційних хвороб залишається на одному з чільних місць у структурі загальної смертності.

Стратегія ВООЗ щодо зниження смертності та захворюваності на інфекційні хвороби базується, в основному, на проведенні ефективної вакцинопрофілактики населення. З цією метою були розроблені глобальні програми імунізації. Найбільш значна з них на сьогодні – це «Здоров'я-XXI. Основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні (2000 р.)» [6].

Одним із завдань цієї програми є елімінація кору та краснухи в Європейському регіоні. Проблема краснухи пов'язана з впливом збудника краснухи на виникнення дефектів розвитку плоду, що може завершуватися летально або інвалідністю.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було вивчення епідеміологічної характеристики краснушної інфекції та визначення впливу на неї вакцинопрофілактики.

Пацієнти і методи

При виконанні роботи були використані епідеміологічні, серологічні та статистичні методи дослідження. Проведено аналіз епідемічної ситуації щодо краснухи в Україні з урахуванням офіційних даних МОЗ України за 1994-2007 рр. Об'єктами досліджень були кон'юнктурні форми (№ 2, 5, 6 річні) звітності МОЗ України.

Вивчення рівня гуморального імунітету проти краснухи проводили шляхом дослідження сироваток крові методом ІФА для виявлення антитіл класу G та класу M на тест-системах «Вектор Рубелла Іg стрип» виробництва «Вектор-Бест» РФ. Результати аналізу вважали позитивними згідно з розрахунками, наданими в інструкції до тест-системи.

Результати досліджень та їх обговорення

Ретроспективний епідеміологічний аналіз показав, що до проведення масової вакцинопрофілактики в 1991-2002 рр. захворюваність на краснуху в Україні реєструвалася на досить високому рівні (табл. 1).

Таблиця 1

Захворюваність на краснуху в Україні за період 1991-2007 рр. (на 100 тис. населення)

Роки	Все населення України		
	Всього	Дорослі	Діти до 14 р.
1991	87,4	н/д	372,54
1992	70,8	н/д	300,18
1993	89,6	н/д	н/д
1994	201,7	н/д	826,3
1995	79,3	н/д	351,1
1996	52,2	н/д	222,7
1997	43,9	8,8	192,8
1998	200,5	37,2	915,4
1999	212,6	35,7	1027,1
2000	76,7	17,1	367,3
2001	161,9	39,1	753,1
2002	332,3	83,98	1623,5
2003	41,9	10,84	199,2
2004	66,1	23,68	301,6
2005	47,23	23,9	180,85
2006	32,1	17,34	116,63
2007	12,45	4,09	61,88

Примітка. н/д – немає даних.

Результати аналізу свідчать, що в багаторічній динаміці для цієї хвороби характерна циклічність – рівень захворюваності підвищувався з періодичністю в 2-3 роки. Епідемічні підйоми відбулися

в 1994, 1998-1999 та 2001-2002 рр. Варто зауважити, що кожний наступний підйом був вищим за попередній (201, 212 та 332 на 100 тис. відповідно). Починаючи з 2003 р., відбувається поступове зниження захворюваності. Це можливо пояснити збігом двох таких факторів, як початок масової імунізації та накопичення прошарку імунного населення внаслідок епідемії 2002 р.

Аналіз захворюваності населення на краснуху в різних областях України не виявив чіткої територіальної розбіжності ні до впровадження вакцинопрофілактики, ні після.

За досліджений період рівень захворюваності на краснуху серед міських мешканців протягом усіх років був вищим, ніж серед мешканців сіл, у 2-7 разів.

Вивчення вікової структури свідчить, що краснуха була і залишається дитячою хворобою (мал. 1).

Якщо захворюваність серед дітей віком до 14 років коливалась в довакцинний період в межах від 351 до 1 623 на 100 тис., то серед дорослих вона була від 8,7 до 84 на 100 тис. Найбільш ураженими до 2000 р. були діти від 3 до 6 років, а протягом 2001-2002 рр. – від 7 до 14 років.

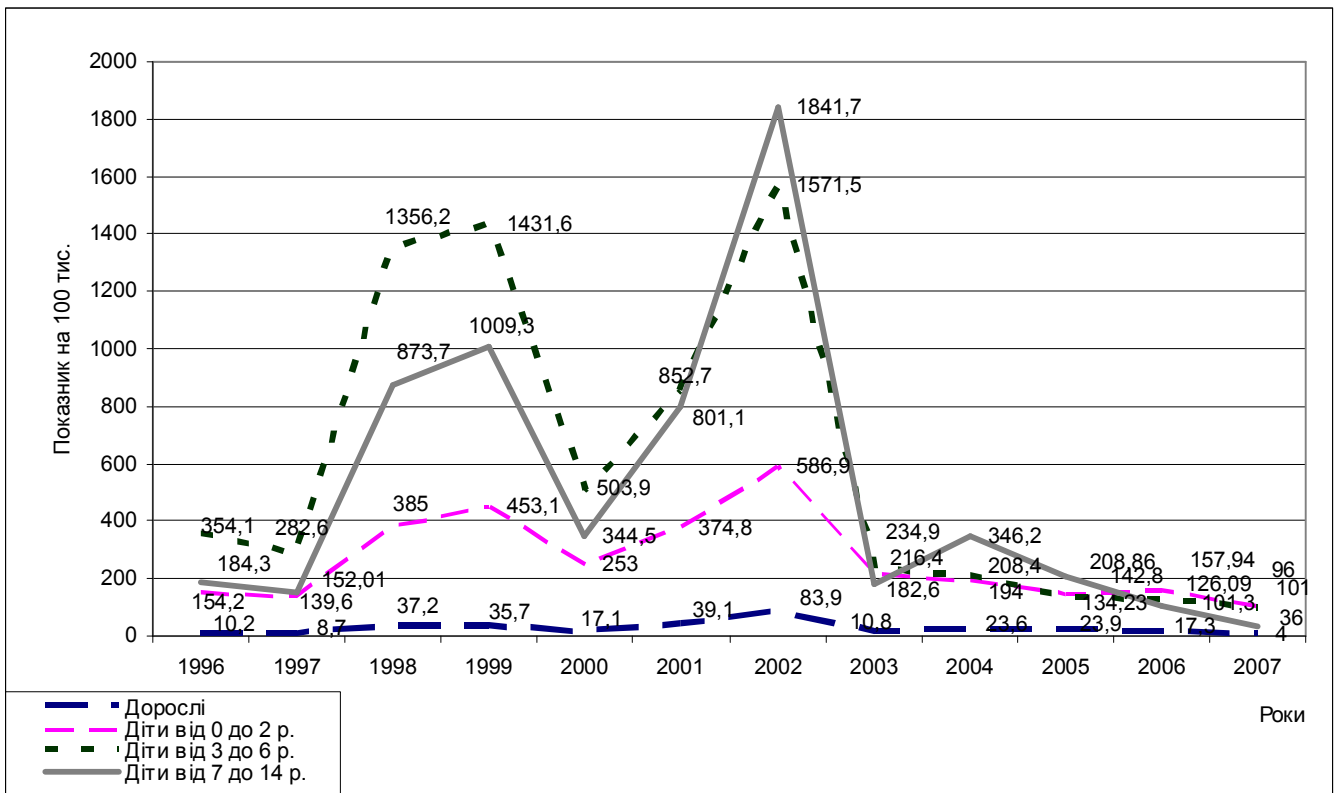
У 2001 р. через дефіцит краснушної вакцини менше 32 % дітей віком до 2 років, менше 20 % дітей 6 років і менше 2 % 15-річних дівчат було вакциновано в деяких областях України. На цьому фоні у 2002 р. продовжилося епідемічне підвищення захворюваності.

У 2002 р. показники охоплення протикраснушними щепленнями підвищилися до 86,1 % серед дітей другого року життя та до 60,2 % – серед 6-річних, а частка щеплених 15-річних дівчат залишилася на рівні 2001 р. – 49,1 %. Ці заходи, а також природне проепідемічування під час останнього епідемічного підйому, сприяли зниженню рівня захворюваності на краснушну інфекцію у 2003 р. в Україні в 7,9 разу – до показника 41,9 на 100 тис. населення. Слід зазначити, що зниження рівня захворюваності відбулося в усіх вікових групах. Значніше зниження показників захворюваності зареєстроване серед дітей 7-14 та 3-6 років (у 10 і 6 разів відповідно).

Тільки у 2003 р., згідно з даними МОЗ, охоплення щепленнями дітей віком до 2 років досягло рекомендованого ВООЗ рівня, перевищивши 96 %. Крім того, було ревакциновано 91,7 % дітей 6-річного та 68,3 % дівчат 15-річного віку.

Високий рівень охоплення щепленнями проти краснухи у 2004-2006 рр. (98,9-99,3 % вакцинованих у віці до 2 років, 98,8-99,2 % ревакцино-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Захворюваність на краснуху в Україні у різних вікових групах за період 1996-2006 рр. (на 100 тис. населення відповідного віку).

ваних у 6 років, 81,8-96,6 % вакцинованих 15-річних дівчат) позитивно вплинув на кількісні та якісні характеристики епідемічного процесу при краснузі. Так, темп зниження захворюваності на краснуху в 2005, 2006 та 2007 рр. в Україні становив 29,6, 32,1 і 61,4 %, інтенсивні показники зменшилися до 47,2, 32,1 та 12,4 на 100 тис. населення відповідно. Після проведення в 2002-2003 рр. масових щеплень захворюваність значно знизилась і становила серед дітей до 14 років від 301 до 62 на 100 тис., а серед дорослих – від 24 до 4 на 100 тис.

В умовах планової специфічної профілактики (2003-2007 рр.) для краснухи залишається характерною висока захворюваність міського населення – інтенсивні показники коливаються в межах від 446,4 до 55,2 на 100 тис., серед дітей до 14 років – від 2299,1 до 279,6 на 100 тис. відповідного контингенту, а серед дорослих – від 107,7 до 14,2 на 100 тис. населення. Захворюваність на краснуху у сільській місцевості в Україні за той же період коливалась від 117,7 до 14,8 на 100 тис. населення,

серед дітей до 14 років – від 483,9 до 66,4 на 100 тис., а серед дорослого населення – 34,1-3,8 на 100 тис.

Високий рівень захворюваності на краснуху спостерігається у великих містах (Київ, Севастополь, Одеса) та густонаселених регіонах країни (Донецька, Запорізька, Миколаївська, Черкаська області). Це пояснюється великою щільністю населення у містах, що полегшує передачу збудника. Суттєву роль також відіграє і більш повна реєстрація всіх випадків краснухи у містах порівняно із сільською місцевістю.

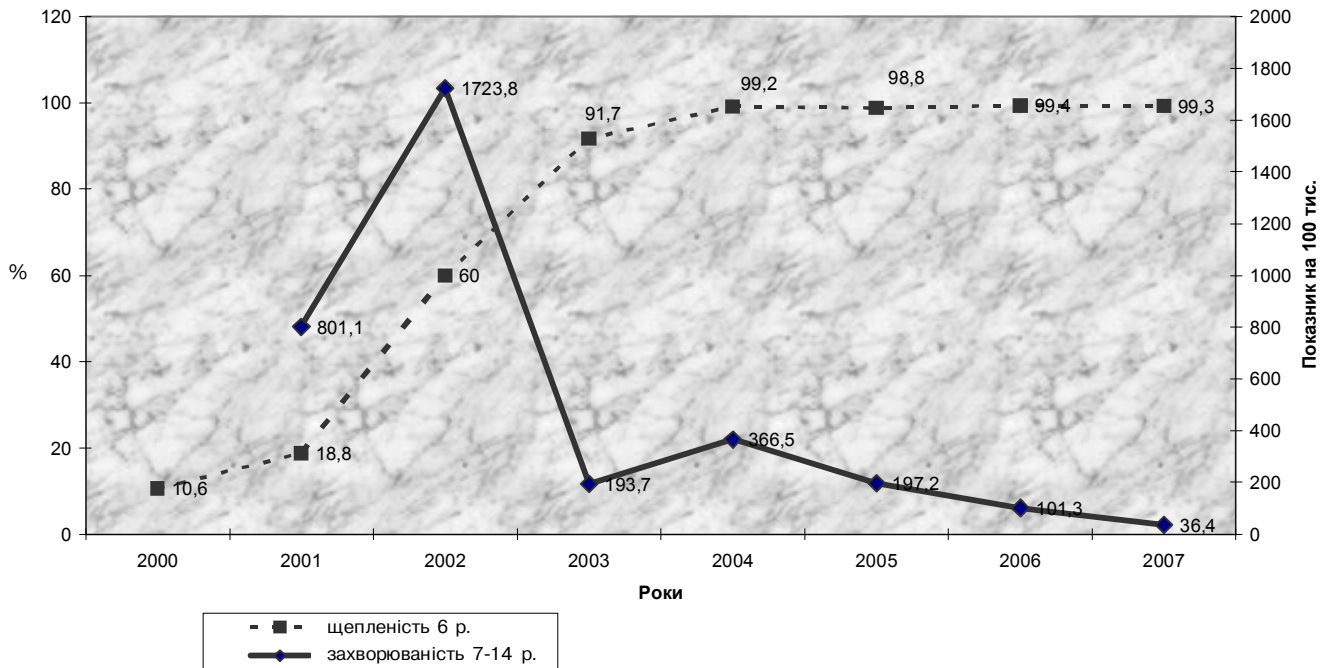
Таким чином, результати проведеного аналізу свідчать про позитивний вплив вакцинопрофілактики краснухи на кількісні та якісні показники епідемічного процесу лише починаючи з 2003 р., коли охоплення двома дозами краснушної вакцини дитячого населення України перевищило 95 % (мал. 2).

З метою з'ясування впливу на рівень імунітету терміну, що минув після щеплення, було вивчено рівень імунітету через 1-2 роки та 3-5 років після

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вакцинації. Для цього були проаналізовані результати напруженості протикраснушного імунітету в

505 дітей у віковій групі від 2 до 6 років, щеплених вакцинами «Пріорикс» та «Тримовакс».



Мал. 2. Охоплення щепленнями проти краснухи в Україні дітей віком 6 років і захворюваність на цю інфекцію дітей в 7-14 років.

Антитіла проти вірусу краснухи мали 96,24 % обстежених дітей, а показник середньоарифметичного (СА) вмісту протикраснушних антитіл становив $183 \pm 4,23$. У більшості щеплених, ча-

стка яких дорівнювала 87,92 %, визначався високий рівень протикраснушного імунітету, у 8,32 % дітей зареєстровано середній рівень специфічних антитіл (табл. 2).

Таблиця 2

Напруженість протикраснушного імунітету у дітей в Україні залежно від терміну з часу щеплення

Група	Термін з часу вакцинації (роки)	Кількість обстежених		Рівень протикраснушного імунітету								СА антитіл в цілому по групі
				Відсутній <10 IU/ml		Низький 10-15 IU/ml		Середній 15-50 IU/ml		Високий 50 IU/ml і вище		
		абс.	%	абс.	%±m	абс.	%	абс.	%±m	абс.	%±m	
I	1-2	300	59,4	8	2,67±0,73	0	0	23	7,67±1,54	269	89,67±1,76	188±5,50
II	3-5	205	40,6	11	5,37±1,57	0	0	19	9,27±2,03	175	85,37±2,47	176±6,56
Всього	1-5	505	100,0	19	3,76±0,85	0	0	42	8,32±1,23	444	87,92±1,45	183±4,23

Слід зазначити, що лише у 19 осіб імунітету проти краснушної інфекції не було, при цьому їх частка становила 3,76 %. Серед обстежених осіб діти з низьким рівнем післявакцинного імунітету не виявлялися.

Обстеження дітей у більш віддалені періоди після щеплення не виявило суттєвого зниження показників напруженості протикраснушного імунітету протягом 5 років.

В обстежених осіб II групи з високим рівнем протикраснушних антитіл встановлено зниження їх частки. Проте ця різниця не була вірогідною. Частка дітей із середнім рівнем антитіл збільшилася.

Таким чином, збереження напруженості протикраснушного імунітету у вакцинованих осіб у віддалені періоди після щеплення свідчить про високу імунологічну ефективність вакцин («Пріо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рикс» та «Тримовакс»), що використовуються в сучасних умовах для профілактики краснушної інфекції в Україні.

На основі даних серологічного дослідження було вивчено зв'язок захворюваності на краснуху та стану популяційного імунітету проти цієї інфекції серед різних вікових груп населення України за 2007 р. Для визначення ступеня захищеності

в різних вікових групах населення було досліджено 926 сироваток крові методом імуноферментного аналізу.

Аналіз показав, що найменш захищеними від захворюваності на краснуху є діти від 0 до 2 років (53,8 %). У цій віковій групі також спостерігається і найвищий показник захворюваності (101,02 на 100 тис. осіб даної вікової групи) (табл. 3).

Таблиця 3

Захворюваність на краснуху та стан популяційного імунітету серед різних вікових груп населення України

Вікова група, роки		Всього захворілих (показник на 100 тис.)	Всього досліджено сироваток на наявність IgG	Не виявлено IgG	Кількість незахищених (%)
Діти	від 0 до 2 років	101,02	39	21	53,8
	від 3 до 6 років	96,63	20	4	20,0
	від 7 до 14 років	36,37	16	2	12,5
Дорослі		4,09	851	114	13,4
Разом		12,45	926	141	15,2

Це може бути зумовлено тим, що у цю групу входять діти до 1 року, які ще не охоплені щепленнями проти краснухи і мають недостатній рівень материнських захисних антитіл.

Наступною групою з високим рівнем захворюваності (96,63 на 100 тис.) є діти віком від 3 до 6 років. Кількість незахищених серед них дорівнює 20 %, проте, за статистичними даними МОЗ, показник охоплення щепленнями дітей цієї вікової групи в 2007 р. складає 98,4 %. Серед дітей від 7 до 14 років серонегативними були 12,5 %, при цьому показник захворюваності визначався на рівні 36,37 на 100 тис. осіб цього віку.

Найменш ураженими на краснуху були дорослі (показник захворюваності 4,09 на 100 тис.). Серед них було лише 13,4 % серонегативних осіб, що можна пояснити накопиченням у цьому віці кількості перехворілих на краснуху, тобто осіб з високим захисним рівнем проти цієї інфекції.

Порівняно з країнами Європи і США, в Україні протягом останніх років спостерігався значно вищий рівень захворюваності на краснуху. Так, у 2007 р. в Україні було зареєстровано хворих на краснуху більше 6 тис. осіб, в той час як у США – 11 осіб, у Великобританії – біля 40, в Канаді – 1 особа. Це можна пояснити, передусім, тим, що щеплення проти краснухи в розвинутих країнах були розпочаті на 25 років раніше, а подруге, більш свідомим і відповідальним ставленням до щеплень як батьків, так і медичних працівників.

Висновки

1. Провідну роль у розвитку епідемічного процесу при краснусі відіграє дитяче населення: частка дітей віком до 14 років (2004-2007 рр.) становила 54-71,9 % в загальній структурі захворілих. Показники захворювання дітей у багато разів вищі, ніж серед дорослих.

2. Показники захворюваності (2006-2007) серед міського населення перевищують аналогічні показники серед сільського в 2-3 рази, серед дітей до 14 років – в 3-4 рази.

3. Рівень протикраснушного імунітету у вакцинованих осіб зберігається у віддалені періоди (5 років) після щеплення, що свідчить про високу імунологічну ефективність вакцин («Пріорікс» та «Тримовакс»), які використовуються в сучасних умовах для профілактики краснушної інфекції в Україні.

4. Моніторинг за станом охоплення щепленнями проти краснухи в окремих вікових групах і рівнем захворюваності дозволяє отримати об'єктивні та інформаційні дані щодо прогнозування активності епідпроцесу та сприяє удосконаленню епіднагляду.

Література

1. Наказ МОЗ України № 14 від 25.01.96 р. «Про затвердження календаря профілактичних щеплень».
2. Наказ МОЗ України № 276 від 14.10.2000 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні».
3. Стан захворюваності та профілактики краснухи в м. Києві / Кисляк І.І., Кракович А.В., Бакуліна Г.В. та ін. // Ди-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тячі інфекції: Укр. міжвідомча збірка. – 2002. – Вип. 29. – С. 142-148.

4. Сошенко І.І., Біломеря Т.А. Результати вивчення реактогенності вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи (ТРІМОВАКС) у Донецькій області // Дитячі інфекції. – 2000. – Вип. 27. – С.139-144.

5. Изучение реактогенности вакцины «PRIORIX» / Л.М. Чудная, Н.А. Пеньковская, Е.И. Полищук и др. // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 109-111.

6. Нормативний документ «Здоров'я – XXI: Основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні ВООЗ», 2000 р.

CHARACTERISTICS OF RUBELLA INFECTION IN UKRAINE

L.M. Chudna, I.L. Marychev, K.V. Pavlyna, S.I. Bryzhata, L.S. Krasnyuk, O.M. Alayeva

SUMMARY. *The investigation of rubella morbidity in Ukraine in general and in separate age groups was carried out. The authors analyzed the influence of vaccinoprophylaxis according to the quantitative and qualitative rates of epidemic process. The level of immune response against rubella was studied depending on term and time of vaccination.*

Key words: rubella, morbidity, immunity.

© Андрейчин М.А., Усачова О.В., Круть Ю.Я., 2009
УДК 618.33/36-018-07:618.3-06:[616.98:578.825.12+578.825.11]

М.А. Андрейчин, О.В. Усачова, Ю.Я. Круть

ДЕЯКІ КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНІ ПАРАЛЕЛІ УРАЖЕННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСАМИ ТА ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ I, II ТИПІВ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Запорізький державний медичний університет

Представлені результати гормонального та ультразвукового обстеження 111 вагітних, інфікованих цитомегаловірусом або вірусами герпесу I, II типів, залежно від рівня специфічних IgG крові. Показано вплив персистуючої ЦМВ-інфекції на функціонування фетоплацентарного комплексу за відсутності такого впливу герпетичної інфекції, зумовленої вірусами герпесу I, II типів.

Ключові слова: цитомегаловіруси, віруси герпесу I, II типів, вагітні, фетоплацентарний комплекс.

Медико-соціальна проблема герпесвірусних інфекцій зумовлена тим, що вони належать до надзвичайно поширених інфекційних захворювань, мають широкий спектр клінічних ознак (від безсимптомних форм до тяжких уражень нервової системи та вісцеральних органів) і можуть передаватися плоду й новонародженому під час пологів з подальшим розвитком тяжких уродже-

них форм хвороби. Серед герпесвірусів найбільш поширеними є віруси герпесу I, II типів (ВПГ-1, ВПГ-2) та цитомегаловірус (ЦМВ). Дані літератури свідчать про те, що біля 80 % дорослого населення інфіковані ВПГ-1, а ВПГ-2 інфіковано 10 % жінок і 15 % чоловіків [1, 2]. У різних країнах частота інфікування ЦМВ коливається від 45 до 98 % [1, 3, 4]. Інфікування ВПГ-1 зазвичай відбувається у перші 3 роки життя дитини [2, 5], а в країнах, що розвиваються, до 35 % дітей інфікуються ЦМВ протягом першого року життя [1, 6].

З інфікуванням ЦМВ та іншими герпесвірусами, хронічним перебігом цих інфекцій або їх реактивацією та реінфекцією пов'язують патологічний перебіг вагітності, що обумовлено ураженням як окремих структур плаценти, так і самого плоду [7, 8]. Особливо небезпечними є внутрішньоутробні форми герпесвірусних інфекцій. Так, інфікуються ЦМВ 1,0-1,5 % плодів, у 10 % яких у подаль-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шому виявляються ураження нервової системи (мікроцефалія, затримка розумового розвитку, судоми), органу зору (хоріоретиніт), слуху (майже до повної глухоти), печінки й селезінки (гепатоспленомегалія, гепатит, тромбоцитопенія) тощо [1, 2, 9]. Внутрішньоутробна та перинатальна герпетична інфекція, спричинена ВПГ-1/2, може бути причиною перинатальної летальності, передчасних пологів і ранньої інвалідизації (глухота, сліпота, судоми, парези та паралічі, гепатоспленомегалія, розумова відсталість) [2, 5].

Серед головних механізмів, що відповідають за формування адекватних для нормального розвитку плоду умов, важливою є діяльність фетоплацентарного комплексу. У зв'язку з високою частотою несприятливих перинатальних наслідків фетоплацентарна дисфункція є однією із суттєвих проблем сучасної перинатології. Так, у структурі перинатальної захворюваності та смертності гіпоксичні стани плоду складають 21-45 %, а частота синдрому затримки розвитку плоду коливається в межах 5-40 % від загальної кількості пологів [10, 11]. При персистуючій ЦМВ-інфекції у вагітних велика вірогідність розвитку плацентиту з ураженням як материнської, так і плодової частини плаценти. При цьому суттєвих змін функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних із герпетичною інфекцією I-II типів не відмічається [8, 11].

Крім того, ЦМВ-інфекція розглядається як один з факторів розвитку антифосфоліпідного синдрому. Персистенція вірусу обумовлює утворення аутоантитіл до фосфоліпідних комплексів, що знаходяться в ендотелії судин плаценти. При цьому має місце множинне тромбоутворення з подальшою гіпоплазією плаценти та порушенням її функції [7, 11, 12]. Результатом фетоплацентарної дисфункції є порушення кровообігу у плаценті та формування вираженої тканинної гіпоксії. В умовах такої гіпоксії підвищується активність реплікації персистуючих вірусів і створюються умови для накопичення їх у тканинах плаценти, тобто підвищується вірогідність інфікування плоду.

Таким чином, високі рівні інфікування ЦМВ та іншими герпесвірусами жінок фертильного віку, різна вірогідність ураження структурних компонентів фетоплацентарного комплексу та плоду цими збудниками з розвитком тяжких уроджених та неонатальних форм інфекції свідчать про актуальність подальшого вивчення клініко-патогенетичних механізмів перебігу захворювання у вагітних.

Мета роботи – порівняльний аналіз деяких клініко-гормональних механізмів ураження фетоплацентарного комплексу вагітних, інфікованих цитомегаловірусом і вірусами герпесу I, II типів.

Пацієнти і методи

Для реалізації мети роботи було обстежено 111 жінок у різних термінах вагітності. Серед них 31 була в першому триместрі, 60 – у другому і 20 – у третьому триместрі вагітності. У крові всіх обстежених за допомогою імуноферментного аналізу визначали рівні кортизолу, інсуліну, плацентарного лактогену та хоріонічного гонадотропіну, а також концентрацію антицитомегаловірусних і протигерпетичних I, II типів IgG і наявність специфічного до герпесвірусів IgM. Крім того, всім вагітним проводили ультразвукове дослідження плоду та компонентів плодового яйця.

Як показав аналіз специфічного до герпесвірусів (ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2) профілю, інфікованими вірусами герпесу I, II типів були 92,6 % обстежених вагітних, а цитомегаловірусами – 91,9 %. При цьому імунологічні ознаки гострого інфекційного процесу у вигляді позитивних IgM до герпесвірусів I, II типів були у 8,8 % обстежених, тоді як до цитомегаловірусів – лише у 2,7 %. Слід зауважити, що у 56,7 % вагітних титр IgG до цитомегаловірусів був високим (в 10 і більше разів перевищував референтні значення). У 44,1 % обстежених жінок був також значним рівень антигерпетичних (I, II типів) IgG. Такі високі показники специфічних антитіл асоціюються з персистентною та рецидивною формами хронічних вірусних інфекцій.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз гормонального статусу вагітних у різних термінах залежно від рівня специфічних до герпесвірусів імуноглобулінів (табл. 1) показав, що загальною тенденцією було підвищення вмісту «стресових гормонів» (кортизолу та інсуліну) у крові жінок, які мали високі титри анти-ЦМВ IgG. Тобто, персистентні форми цитомегаловірусної інфекції, особливо з ознаками активного інфекційного процесу, асоціювалися з формуванням хронічного стресу та порушенням адаптаційно-компенсаторних механізмів вагітних. Найбільш значущими ці зміни були в третьому триместрі, коли навантаження на організм жінки найбільше. Слід зауважити, що подібних гормональних зсувів у вагітних, в яких було відмічено високі рівні специфічних до герпесвірусів I, II типів IgG крові, відмічено не було. Тобто, хронічна вірусна інфекція, зумовлена вірусами звичайного герпесу, не впливала на «стресовий гормональний профіль» вагітних.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

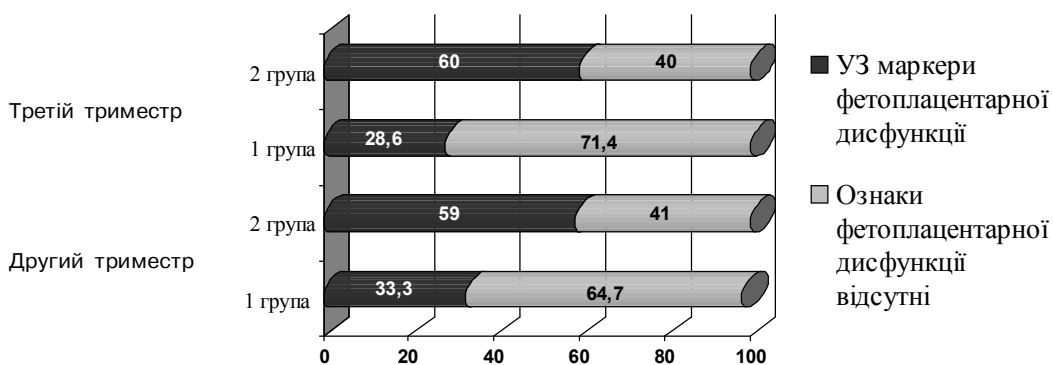
Гормональний статус вагітних залежно від рівня специфічних до цитомегаловірусів та вірусів герпесу I, II типів імуноглобулінів класу G

№	Серологічний профіль		n	Кортизол (ng/ml)	Інсулін (mkME/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)
1-16-ий тиждні вагітності							
1.	Низькі та негативні спец. IgG	до ЦМВ	12	177,4±49,1	7,5±1,7	2,3±1,1	517,0±85,6
		до ВПГ	6	190,8±66,9	9,3±3,7	1,8±0,7	560,1±45,4
2.	Високі спец. IgG	до ЦМВ	17	200,8±70,2	8,6±3,4	1,8±0,5	533,9±75,6
		до ВПГ	14	198,5±67,1	7,2±2,0	2,1±0,6	528,5±100,1
17-28-ий тижднів вагітності							
3.	Низькі та негативні спец. IgG	до ЦМВ	21	291,3±57,3	11,9±4,7	3,5±1,0	396,9±75,4
		до ВПГ	18	305,4±60,5	14,8±8,8	3,6±1,2	433,6±100,2
4.	Високі спец. IgG	до ЦМВ	21	299,6±70,2	14,7±10,4	4,8±2,7	455,9±8,6
		до ВПГ	12	306,2±89,5	16,2±13,8	5,8±3,4	410,9±102,6
29-40-ий тижднів вагітності							
5.	Низькі та негативні спец. IgG	до ЦМВ	10	185,4±57,9	8,5±2,9	1,9±0,7	539,2±73,1
		до ВПГ	8	395,9±164,8	12,9±2,9	4,8±1,8	395,7±105,9
6.	Високі спец. IgG	до ЦМВ	10	363,8±75,6*	16,9±5,7*	6,8±2,8*	298,8±56,8*
		до ВПГ	8	416,0±51,8	13,2±5,7	7,9±2,5*	345,3±101,1

Примітка: * – $p \leq 0,05$ відносно серонегативних пацієнтів і вагітних з низьким рівнем специфічних IgG

За даними УЗ дослідження (мал. 1), патологічні зміни фетоплацентарного комплексу реєструвалися з різною частотою в групах вагітних, які були серонегативними до ЦМВ чи мали низькі показники титрів цього Ig (1 група), та такими, в яких відмічені його високі рівні (2 група). Так, серед жінок, які були у другому триместрі вагітності і належали до 1-ї групи, УЗ ознаки патологічних

змін відмічені в 33,3 % проти 59,0 % вагітних 2-ї групи. Ще більш суттєвими відмінностями за цим показником були зареєстровані в третьому триместрі вагітності (28,6 проти 60,0 % відповідно). УЗ маркерами ураження фетоплацентарного комплексу були: у 12,1 % обстежених ознаки раннього старіння плаценти, у 12,9 % – зміни товщини плаценти, у 12,7 % – багатоводдя і у 10,6 % – маловоддя.



Мал. 1. Частота реєстрації УЗ ознак фетоплацентарної дисфункції (%) у вагітних залежно від рівня анти-ЦМВ IgG (1-а група – негативні чи низькі; 2-а група – високі).

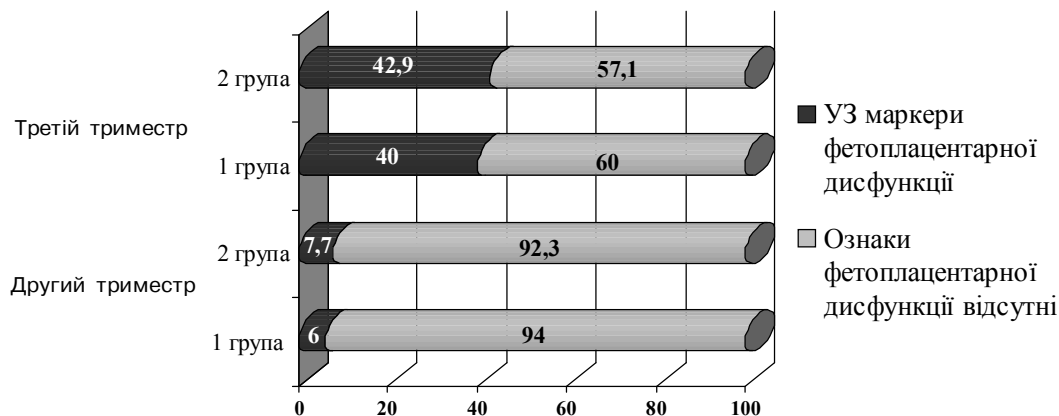
Що ж до герпесвірусної інфекції I та II типів (мал. 2), то в інфікованих цими вірусами жінок всіх термінів вагітності суттєвих відмінностей відносно частоти УЗ маркерів фетоплацентарної дисфункції

залежно від вмісту специфічних IgG відмічено не було. Так, частота УЗ показників цієї патології в групах жінок другого триместру вагітності, які мали високий вміст протигерпетичних Ig, та таких, що

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мали його низький рівень чи були серонегативними до герпесвірусів, була майже однаково низькою і дорівнювала 7,7 проти 6,0 % відповідно. Із зростанням терміну вагітності підвищувалась

і частота реєстрації УЗ маркерів фетоплацентарної дисфункції, але цей процес мав однакові темпи як у 1-й, так і в 2-й групах обстежених (у третьому триместрі – у 40,0 % 1-ї групи і 42,9 % – 2-ї).



Мал. 2. Частота реєстрації УЗ-ознак фетоплацентарної дисфункції (%) у вагітних залежно від рівня IgG до вірусів простого герпесу (1-а група – серонегативні чи низькі рівні; 2-а група – високі рівні).

Враховуючи те, що рівні хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену характеризують функціональний стан фетоплацентарного комплексу, в подальшій роботі ми вдалися до вивчення вмісту цих гормонів. У третьому триместрі вагітності (табл. 1) відмічалось зниження концентрації хоріонічного гонадотропіну крові жінок з високими показниками анти-ЦМВ IgG – $(298,8 \pm 56,8)$ проти $(539,2 \pm 73,1)$ mIU/ml у серонегативних та вагітних з низькими титрами анти-ЦМВ IgG ($p < 0,05$), що вказувало на зниження функціо-

нальної активності трофобласту плаценти. При цьому рівень плацентарного лактогену крові вагітних в цьому ж терміні був значно вищим у жінок з серологічними маркерами персистуючої та рецидивної ЦМВ інфекції – $(6,8 \pm 2,8)$ проти $(1,9 \pm 0,7)$ mg/l; ($p < 0,05$). Такий дисбаланс «плацентарних гормонів» (високий рівень плацентарного лактогену при зниженому забезпеченні хоріонічним гонадотропіном), на нашу думку, вказує на напруження фізіологічних механізмів функціонування фетоплацентарного комплексу.

Таблиця 2

Кореляційні взаємозв'язки між титрами IgG проти цитомегаловірусу і вірусів герпесу I і II типів та рівнем гормонів крові вагітних

№	Група вагітних	IgG/кортизол	IgG/інсулін	IgG/плац. лактоген	IgG/хоріон. гонадотроп.
1-16-ий тижнів					
1.	Низькі та негативні IgG до ЦМВ	-0,58	–	-0,27	–
	Низькі та негативні анитигерпет. IgG	–	-0,47	–	–
2.	Високі IgG до ЦМВ	+0,36	–	–	-0,42
	Високі анитигерпет. IgG	-0,71	+0,67	–	–
17-28-ий тижнів					
3.	Низькі та негативні IgG до ЦМВ	-0,36	-0,22	+0,29	-0,22
	Низькі та негативні анитигерпет. IgG	-0,30	+0,60	+0,70	–
4.	Високі IgG до ЦМВ	+0,25	–	+0,23	+0,36
	Високі анитигерпет. IgG	-0,35	-0,59	–	–
29-40-ий тижнів					
5.	Низькі та негативні IgG до ЦМВ	-0,38	-0,84	–	-0,38
	Низькі та негативні анитигерпет. IgG	-0,57	+0,30	-0,87	-0,99
6.	Високі IgG до ЦМВ	–	+0,42	+0,52	+0,47
	Високі анитигерпет. IgG	+0,70	+0,30	+0,40	-0,75

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подібна тенденція щодо рівня плацентарного лактогену крові вагітних у третьому триместрі була відмічена і в групі жінок, які мали високі титри анти-ВПГ IgG. При цьому ці зміни були менш суттєвими, ніж серед вагітних, інфікованих ЦМВ, і не супроводжувалися статистично значущим зниженням рівня хоріонічного гонадотропіну. Тобто, у більшості вагітних з проявами рецидивної герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ, зміни у функціонуванні фетоплацентарного комплексу були компенсованими.

У таблиці 2 наведені дані про напрямок та силу кореляції між рівнем IgG до цитомегаловірусів і ВПГ з концентрацією деяких гормонів плазми крові вагітних різних термінів. Дані таблиці свідчать про різноспрямованість зв'язків між показниками активності специфічного інфекційного процесу (титр специфічних IgG) і рівнем «стресових гормонів» (кортизолу та інсуліну) в усі терміни вагітності у жінок, інфікованих ЦМВ та ВПГ. При цьому напрямки доволі сильних зв'язків у цих групах частіше є протилежними. Все це вказує на різницю гормонального забезпечення («стресовими гормонами» та такими, що є індикаторами функціонування фетоплацентарного комплексу) у вагітних з проявами активної форми ЦМВ-інфекції та захворювання, викликаного ВПГ.

Висновки

1. Підвищення рівня кортизолу та інсуліну крові вагітних з високими показниками антицитомегаловірусних Ig вказує на наявність хронічного стресу у вигляді персистуючої ЦМВ інфекції, що призводить до порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів та ускладнює перебіг вагітності. При цьому у вагітних із активною герпетичною інфекцією I, II типу подібних змін не відмічено.

2. При персистуючій ЦМВ інфекції у вагітних в третьому триместрі відмічається напруження фізіологічних механізмів забезпечення функціонування фетоплацентарного комплексу, показниками чого є дисбаланс «плацентарних гормонів» (високий рівень плацентарного лактогену при зниженому забезпеченні хоріонічним гонадотропіном) та висока частота УЗД маркерів фетоплацентарної дисфункції. У більшості ж вагітних із серологічними проявами рецидивної герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ, зміни у функціонуванні фетоплацентарного комплексу були компенсованими.

Література

1. Тютюнник В.Л., Орджоникідзе Н.В., Зыряева Н.А. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 9-11.
2. Johnson K.E. Overview of Torch infections / UpToDate, 2002.
3. Ершов Ф.И., Касьякова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об этиологии, клинике, диагностике и терапии) // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, №4. – С. 2-5.
4. Cytomegalovirus, pregnancy and occupational risk / Boussemart T., Baudon J.J., Garbarg-Chenon A., Costil J. // Arch. Pediatr. – 1998. – V. 5, N 1. – P. 24-26.
5. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции // Дюдюн А.Д., Полтон Н.Н., Полишко Т.Н. и др. // Здоровье мужчины. – 2007. – № 1. – С. 118-121.
6. Pattern of Eptipe – Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples / Obriadina A., Ulanova T., Sviridova N. et al. // The 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. – Paris, 2003.
7. Корчинська О.О. Особливості формування фетоплацентарної недостатності у вагітних, інфікованих цитомегаловірусом // Наук. віс. Ужгород. ун-ту. Сер. медицина. – 2003. – Вип. 19. – С.74-77.
8. Левкович М.А., Дударева М.В. Иммунологические аспекты плацентарной недостаточности при урогенитальной инфекции // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI конгресса педиатров России (Москва, 5-8.02.2007 г.). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 393.
9. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии: Пособие для врачей / Под ред. проф. Серова В.Н. – Москва, 2000. – 40 с.
10. Киш Е.И., Бурмистрова Т.И., Пилясова А.А. Ультразвуковые и морфологические маркеры внутриутробного инфицирования // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI конгресса педиатров России (Москва, 5-8.02.2007 г.). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 302.
11. Poma P.A. Effects of obstetrician characteristics on cesarean delivery rate: A community hospital experience // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 180, N 6. – P. 89-94.
12. Бобровицька А.І., Шевцова Н.В., Линчанська Г.М. Особливості морфологічних змін у плаценті при народженні дітей від матерів з акушерською, екстрагенітальною та інфекційно-запальною патологією // ПАГ. – 2001. – № 4. – С. 128-131.

SOME CLINICAL AND HORMONAL PARALLELS OF INJURY OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN INFECTED BY CYTOMEGALOVIRUS AND 1ST, 2ND TYPES OF HERPES-VIRUS

M.A. Andreychyn, O.V. Usachova, Yu.Ya. Krut

SUMMARY. The results of hormonal and ultrasonic examination of 111 pregnant women infected by cytomegalovirus or 1st, 2nd types of herpes-viruses

depending on the level of specific immunoglobulins G of theirs blood are represented. It is shown the influence of persisting CMV-infection on functioning of fetoplacental complex without the herpetic

infection conditioned by 1st, 2nd types of herpes-viruses.

Key words: cytomegalovirus, 1st, 2nd types of herpes-viruses, pregnant women, fetoplacental complex.

© Колектив авторів, 2009

УДК 616.36-002+577.115+616-099+615.244

Б.М. Дикий, О.Я. Пришляк, О.Є. Кондрин, Л.І. Бударкевич, О.І. Кушнір
СТАН МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ,
ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ
ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

Івано-Франківський національний медичний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня

Встановлено, що у хворих на гепатит В (ГВ) відмічається високий рівень ендогенної інтоксикації (за величиною MCM_{254}) та надмірна напруженість системи антиоксидантного захисту (за активністю церулоплазміну). Додаткове призначення «Берлітіону» до комплексу базового лікування краще, ніж препарати стандартної терапії, обумовлює нормалізацію активності церулоплазміну, зменшує титри MCM_{254} , володіє мембрано-стабілізуючою дією.

Ключові слова: гострий гепатит В, церулоплазмін, мікросомальне окислення.

Гепатит В є однією з найбільш поширених інфекцій людини. За даними ВООЗ, у світі більше 1/3 населення інфіковані вірусом ГВ. Гострий ГВ – це найнебезпечніша нозологічна форма вірусного гепатиту, летальність від якої складає 1-4 %. Приблизно в 5-10 % випадків відбувається хронізація інфекційного процесу з розвитком хронічного ГВ, а в подальшому – з формуванням цирозу і первинного раку печінки, які можуть стати безпосередньою причиною смерті [1, 2].

Підходи до лікування гострих вірусних гепатитів впродовж XX сторіччя зазнавали різноманітних змін. У лікувальній тактиці широко застосовувались і глюкокортикостероїди, і витяжки з печінки (вітогепат, сирепар), і масивна терапія вітамінами групи В, і надмірне захоплення медиками імуномодуляторами і т.ін. [2, 3]. Накопичені дані і власний досвід вказали не лише на неефективність, але й небезпеку такого підходу. Чисельність властивих ГВ

клінічних форм, часто розвиток на його тлі різноманітної хронічної патології, у тому числі й травного каналу, зростаюча кількість поєднаних за етіологією вірусних гепатитів потребують обов'язкової індивідуалізації тактики лікування. Крім того, лікування повинно коригувати патогенетичні зсуви, які є при гострому ГВ [4]. На даний час базисна терапія не завжди сприяє нормалізації функцій печінки хворих, що обумовлює пошук і призначення інших медикаментозних середників, які б сприяли реконвалесценції, а не затягуванню та хронізації ГВ.

Метою дослідження було вивчення стану мікросомального окислення ліпідів, рівня ендогенної інтоксикації та активності церулоплазміну у хворих на гострий ГВ і впливу препарату берлітін на вказані показники.

Пацієнти і методи

Було обстежено 46 хворих на гострий ГВ. Діагноз хвороби встановлювали за даними анамнезу, скарг, об'єктивних змін і додаткових лабораторних показників. Підтверджували діагноз за наявності anti-HBcor IgM та позитивної ПЛР на визначення DNA HBV. Усі хворі були розділені на три групи залежно від тяжкості хвороби: 12 пацієнтів – із легким ступенем, 19 – із середньотяжким і 15 – із тяжким. Крім того, хворі кожної з груп були розділені на дві підгрупи: пацієнти, які отримували базисне лікування (внутрішньовенно 500 мл 5 % розчину глюкози, мезим-форте та поліфепан), та пацієнти, яким додатково призначали берлітін по 1 таблетці на день всередину впродовж 15 днів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вміст молекул середньої маси (МСМ) у крові визначали за методикою Габрієляна М.І. (довжина хвилі 254) [5], активність церулоплазміну в крові – за модифікованою методикою Г.О. Бабенка [6], мікросомальне окислення ліпідів (МО) – за періодом напіввиведення антипірину в слині. Обстеження проводили до та після 15-тиденного курсу лікування хворих. Статистичну обробку

результатів здійснювали з використанням стандартного пакету «Statistica 5».

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на гострий ГВ виявили значні зміни концентрації МСМ₂₅₄ у сироватці крові, активності церулоплазміну у розпал хвороби (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні МСМ₂₅₄ та активність церулоплазміну у сироватці крові хворих на гострий ГВ (М±m)

Ступінь тяжкості хвороби	МСМ ₂₅₄ , ум.од.	Церулоплазмін, ум.од.
легкий (n=12)	0,248±0,005*	36,97±1,01*
середній (n=19)	0,265±0,006*	38,99±0,30*
тяжкий (n=15)	0,325±0,005*	41,05±0,27*
Контроль (здорові), n=30	0,227±0,002	29,01±0,43

Примітка (тут і далі). * – $p < 0,05-0,001$ порівняно з контролем.

Як видно з даних, наведених у таблиці, у хворих на гострий ГВ значно підвищувались рівні МСМ₂₅₄ та активність церулоплазміну у крові залежно від тяжкості хвороби. Так, вміст МСМ₂₅₄ у пацієнтів з легким ступенем ГВ склав 0,248±0,005, із середнім – 0,265±0,006 і з тяжким – (0,325±0,005) ум.од. ($p < 0,001$). Підвищення активності церулоплазміну відбувалось у міру тяжкості патологічного процесу – у хворих з легким ступенем ГВ вона становила 36,97±1,01, із середнім – 38,99±0,30, і з тяжким – (41,05±0,27) ум.од. ($p < 0,001$).

Відомо, що МСМ₂₅₄ – це пул білків середньої молекулярної маси (500-5000 D), продуктів як нормального, так і спотвореного метаболізму. Підвищення їх концентрації обумовлює так званий синдром «метаболічної інтоксикації», який патохімічно характеризується посиленням розпаду білків, активацією процесів окисного фосфорилювання та анаеробного гліколізу. Клінічними проявами згаданого синдрому є: підвищена втома, нездужання, зниження апетиту, астения [7]. Тому наростання рівнів МСМ₂₅₄ є свідченням необхідності проведення адекватної терапії, спрямованої на нормалізацію обмінних процесів.

Водночас, церулоплазмін – це мідьвмісний глікопротеїн α -2-глобулінової фракції сироватки, який має поліфункціональні властивості. Зокрема, транспортує іони міді, бере участь в обміні заліза, регуляції еритропоезу, належить до білків гострої фази запалення [8]. Останні, як відомо, є чинниками неспецифічної резистентності організму, беруть участь у первинному захисті організму від тіл і речовин, що несуть сторонню генетичну інформацію. Крім того, активність церулоплазміну

зростає за умови оксидативного стресу, який має місце при запаленні [9].

Зростання активності згаданого металоферменту у хворих на ГВ (із прямою залежністю від тяжкості хвороби) є доказом надмірної активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яка стається при будь-якому запальному процесі.

У всіх хворих виявлено подовження періоду напіввиведення антипірину в 1,5-2 рази залежно від тяжкості патологічного процесу ($p < 0,05$). Це свідчить про пошкодження ліпідної оболонки мембрани клітин, одним з чинників якого є оксидативний стрес при гострому інфекційному процесі.

При динамічному спостереженні в процесі лікування виявили позитивні зміни вказаних патогенетичних порушень: нормалізувалася активність церулоплазміну у групі хворих на ГВ, яким додатково призначали берлітін. Зокрема, згаданий показник у хворих на ГВ із легким ступенем знизився від 37,60±1,02 до 29,13±0,59 ум.од. ($p < 0,001$), при середньому ступеню – від 37,89±0,72 до 29,44±0,68 ум.од. ($p < 0,001$), при тяжкому – від 41,0±0,92 до 29,72±0,65 ум.од. ($p < 0,001$). Зазначений факт може бути доказом потужної антиоксидантної активності берлітіону.

У той час, як стандартна терапія жодного достовірного впливу на рівні МСМ₂₅₄ у крові хворих на ГВ не мала, додаткове вживання берлітіону нормалізувало згаданий показник, що є свідченням протизапальної дії препарату.

Стосовно періоду напіввиведення антипірину, то у хворих, які отримували стандартне лікування, нормалізація показника МО відбувалась через 1-3 міс. після виписування зі стаціонару. У 47 % хворих, які додатково отримували берліті-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

он, період напіввиведення антипірину нормалізувався вже через 15-20 днів від початку лікування ($p < 0,05$).

Висновки

1. У хворих на ГВ встановлено високий рівень ендогенної інтоксикації (за концентрацією MCM_{254}) та надмірну напруженість системи антиоксидантного захисту (за активністю церулоплазміну).

2. Додаткове призначення «Берлітону» до комплексу базового лікування краще, ніж препарати стандартної терапії, обумовлює нормалізацію активності церулоплазміну, зменшує вміст MCM_{254} , володіє мембрано-стабілізуючою дією.

Література

1. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 424 с.
2. Anna S.F., Bpian L., Mc Mahon J. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations AASL D Practice Guideline // Hepatology. – 2004. – V. 39, N 3. – P. 1-5.
3. Возіанова Ж.І. Вірусні гепатити // Інфекційні і паразитарні хвороби. – К.: «Здоров'я», 2001. – Т. 1. – С. 566-633.
4. Громашевська Л.Л. Особенности биохимических исследований при вирусных гепатитах В и С: прошлое, настоящее, будущее // Лаб. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 3-11.
5. Габриэлян Н.И., Гудим В.И. Определение содержания среднемолекулярных пептидов // Лабор. дело. – 1985. – № 3. – С. 145-151.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 370 с.

7. Громашевська Л.Л. «Середні молекули» як один з показників метаболічної інтоксикації в організмі // Лаб. діагностика – 1997. – № 1. – С. 11-16.

8. Гусева С.А., Петрушева А.О., Гончаров Я.П. Церулоплазмин: физико-химические свойства, функции в организме, клиническое применение // Укр. журнал гематол. і трансфузіол. – 2004. – № 4. – С. 46-51.

9. Ремизова М.И., Гербут К.А., Петрова И.А. Содержание церулоплазмина в крови при геморрагическом шоке и его инфузионной терапии // Гематол. и трансфузіол. – 2000. – № 5. – С. 21-23.

CONDITION OF MICROSOMAL LIPID OXIDATION, ENDOGENOUS INTOXICATION AND CERULOPLASMIN ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS B

В.М. Dyky, О.Ya. Pryshlyak, О.Ye. Kondryn, L.I. Buderkevych, O.I. Kushnir

SUMMARY. Patients with viral hepatitis B are marked to have a high level of endogenous intoxication (according to the MMM_{254} quantity) and excessive exertion of antioxidant protection system (according to ceruloplasmin activity). The additional prescription of «Berlition» to the complex of basic treatment is better than a standard therapy as it causes normalization of ceruloplasmin activity, decreases titres of MMM_{254} and improves the state of lipid spectrum of hepatocyte membranes.

Key words: acute hepatitis B, ceruloplasmin, microsomal oxidation.

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.981.459(575.1)

Н.О. Комілов, Е.І. Мусабаєв, А.С. Нематов, А.Н. Мустанов, Д.А. Шермухамедова РОЛЬ ХРЕБЕТНИХ ТВАРИН У ЦИРКУЛЯЦІЇ ВІРУСУ КРИМСЬКОЇ-КОНГО ГЕМОРАГІЧНОЇ ГАРЯЧКИ В ПРИРОДНИХ ОСЕРЕДКАХ ІНФЕКЦІЇ НА ТЕРИТОРІЇ УЗБЕКИСТАНУ

Центр профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій Міністерства охорони здоров'я
Республіки Узбекистан, науково-дослідний інститут вірусології (м. Ташкент)

Представлені результати досліджень 6244 проб гризунів, 1925 проб сироватки великої рогатої худоби і 498 проб сироватки крові дрібної рогатої худоби.

Показані відмінності в біоструктурі осередків Кримської-Конго геморагічної гарячки (ККГГ) залежно від регіонів, відмінності в ступені ураженості хре-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

бетних тварин збудником інфекції та підтверджена активізація епізоотичного процесу ККГГ.

Ключові слова: Кримська-Конго геморагічна гарячка, природні осередки, хребетні тварини.

За визначенням Є.Н. Павловського, природний осередок хвороби – ділянка географічного ландшафту з певним біогеоценозом. Біогеоценоз характеризується вираженими біотопами і наявністю тварин-носіїв збудника хвороби і його донорів для кровосисних членистоногих, які стають переносниками збудника до сприйнятливих тварин [1].

Безперервний епізоотичний процес забезпечує існування природного осередку. При ККГГ цей процес безперервний і функціонує в певних умовах географічного середовища, тобто у межах осередку різного типу. Паразитарна система природного осередку ККГГ належить до систем складного тричленного типу: збудник (вірус), переносник (кліщі), теплокровні тварини (дикі й домашні) [2].

Метою роботи було вивчення біоструктури осередків ККГГ для прогнозування змін рівня їх активності і визначення ступеня ризику зараження населення.

У зв'язку з тим, що основним резервуаром вірусу ККГГ у природі є дикі гризуни, які є потенційними годувальниками статевонезрілих фаз розвитку іксодових кліщів в осередках інфекції [3-5], у 5 регіонах Республіки Узбекистан були досліджені дрібні гризуни на наявність антигену (АГ) вірусу ККГГ. Свійські тварини є основними годувальниками багатьох видів кліщів на різних стадіях їх розвитку, тому вони досліджені на наявність як АГ вірусу ККГГ, так і антитіл (АТ) до нього в тих же регіонах.

Матеріали і методи

Територія Узбекистану розділена на 5 географічних регіонів. Східний регіон включає території Андижанської, Наманганської і Ферганської областей, північно-східний – Ташкентської, Сирдар'їнської і Джизгакської областей, центральний – Самаркандської, Бухарської і Навоїської областей, південний – Сурхандар'їнської і Кашкадар'їнської областей, північно-західний – Хорезмської області та Республіки Каракалпакстан.

У 1988-2007 рр. зібрані: 6244 проби органів гризунів таких видів – велика, полуденна, червонохвоста і гребінчаста піщанки, тонкопалий ховрах, хатня миша та інші гризуни, зокрема їжак вухатий; 2283 проби сироваток крові великої рогатої худоби (ВРХ); 1075 проб сироваток крові дрібної рогатої худоби (ДРХ). Застосовані методи – реакція непрямой гемаглютинації (РНГА) з

використанням еритроцитарного імуноглобулінового діагностикуму до вірусу ККГГ (виробництво КазНДІЕМІХ), імуноферментний аналіз (ІФА) з використанням тест-системи «Вектор-Крим-КГГ-антиген (РФ, Новосибірська область)», реакція дифузної преципітації в агарі (РДПА), реакція зв'язування комплементу (РЗК), зараження 2-3-денних новонароджених білих мишей (НБМ).

Результати досліджень та їх обговорення

У східному регіоні досліджено 99 проб органів гризунів, в 5 з них виявлений АГ вірусу ККГГ (5,05 %). Із 2952 проб органів гризунів, зібраних у центральному регіоні, в 62 виявлений АГ вірусу ККГГ (2,1 %), у південному регіоні з 1974 проб в 36 (1,8 %) виявлений АГ, тут же був ізольований на НБМ 1 штам вірусу ККГГ із проб органів їжака вухатого. У 21 пробі з 1219 (1,7 %) з північно-західного регіону виявлений АГ вірусу.

Отримані дані показують різний ступінь ураженості гризунів вірусом ККГГ. Найменший ступінь ураженості збудником виявлений у північно-західному (1,7 %) і південному (1,8 %) регіонах, найвищий – у східному регіоні (5,05 %) і проміжне місце займає центральний регіон (2,1 %).

Різноманітність та велика кількість видів гризунів і ступінь їх ураженості вірусом ККГГ є важливим чинником при визначенні інтенсивності епізоотичного процесу щодо цієї інфекції у конкретному регіоні. Виходячи з цього, були вивчені видовий склад гризунів і ступінь їх ураженості вірусом ККГГ (табл. 1).

Таблиця 1

Видовий склад гризунів і ступінь їх ураженості вірусом ККГГ (1988-2007 рр.), %

Регіон	Вид гризунів						
	Велика піщанка	Полуденна піщанка	Червонохвоста піщанка	Гребінчаста піщанка	Тонкопалий ховрах	Хатня миша	Інші гризуни
Східний	40,0	40,0	-	20,0	-	-	-
Центральний	83,0	10,0	2,0	-	-	3,0	2,0
Південний	-	19,0	51,0	-	3,0	8,0	19,0
Північно-західний	47,0	19,0	24,0	5,0	-	-	5,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з таблиці, найбільш ураженими видами гризунів є велика, полуденна і червонохвоста піщанка, низька ураженість виявлена у тонкопалого ховраха і хатньої миші. Проміжне місце за ступенем ураженості вірусом ККГГ займають гребінчаста піщанка й інші гризуни. Відмітною особливістю регіонів є відмінність видів гризунів, уражених вірусом ККГГ. Так, для східного, центрального і північно-західного регіонів характерна ураженість великих піщанок (40, 83, 47 % відповідно), для південного – червонохвостої піщанки (51 % з числа обстежених). Отже, індикаторними видами гризунів відносно ККГГ у природних осередках досліджених регіонів є велика і червонохвоста піщанка.

Резервуаром вірусу ККГГ у природі, крім дрібних гризунів, є молоді особини свійських тварин (ВРХ і ДРХ), в яких при первинному інфікуванні розвивається вірусемія. Її напруженості зазвичай достатньо для зараження іксодових кліщів, що харчуються на цих тваринах [5, 6]. Дорослі тварини, які набули імунітет до вірусу ККГГ унаслідок первинного інфікування, стають тупиком інфекції.

Свійські тварини є годувальниками дорослої фази іксодових кліщів. Виняток становлять кліщі *B. annulatus*, усі фази яких паразитують на свійських тваринах. Про контакт тварин з вірусом ККГГ можна судити за виявленням не лише АГ вірусу ККГГ, але й специфічних АТ до нього в сироватці їх крові. Частота позитивних знахідок у тварин антитіл до збудника ККГГ неоднакова в різні роки і залежить від чисельності та вірусифорності кліщів, а також від контакту з останніми [2].

Свійських тварин досліджували як для визначення імунного фону щодо вірусу ККГГ (як один з показників циркуляції вірусу), так і для виявлення АГ цього вірусу (як один з показників ступеня напруженості епізоотичної ситуації в осередку).

На виявлення АТ до вірусу ККГГ досліджено 2283 проби сироваток ВРХ і 1943 проби – на виявлення АГ вірусу ККГГ. Високий імунний фон у ВРХ виявлений у південному (1,5 %), східному (1,4 %) і центральному (1,3 %) регіонах, у північно-східному регіоні при дослідженні 480 проб антитіл до вірусу ККГГ не виявлено, проміжне місце займає північно-західний регіон (0,9 %) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати досліджень сироваток крові ВРХ і ДРХ на ККГГ (1988-2007 рр.) (%), $M \pm m$

Регіон	ВРХ		ДРХ	
	АГ	АТ	АГ	АТ
Східний	7,8 $\pm$ 1,7	1,4 $\pm$ 0,7	13,3 $\pm$ 8,7	–
Північно-східний	4,2 $\pm$ 0,6	–	–	–
Центральний	6,2 $\pm$ 1,4	1,3 $\pm$ 0,7	19,6 $\pm$ 1,8	5,1 $\pm$ 1,1
Південний	1,5 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,6	–	0,6 $\pm$ 0,3
Північно-західний	17,3 $\pm$ 2,6	0,9 $\pm$ 0,2	10,0 $\pm$ 2,7	6,2 $\pm$ 1,6

Найвища ураженість ВРХ вірусом ККГГ виявлена в північно-західному (17,3 %), східному (7,8 %) і центральному (6,2 %) регіонах, найменша – в північно-східному (4,2 %) і південному (1,5 %) регіонах.

При дослідженні ДРХ на виявлення АТ до вірусу ККГГ найвищий імунний фон виявлений у північно-західному (6,2 %) і центральному (5,1 %) регіонах, найменший – у південному регіоні (0,6 %). У 3 з 4 досліджених регіонів отримані високі показники ураженості ДРХ вірусом ККГГ: 13,3 % – у східному, 19,6 % – у центральному і 10,0 % – у північно-західному. У південному регіоні не виявлено ДРХ, ураженої вірусом ККГГ.

Свійські тварини (ВРХ і ДРХ) служать індикатором для встановлення факту циркуляції вірусу ККГГ. Результати серологічних досліджень сироваток їх крові дають можливість оцінити інтен-

сивність циркуляції вірусу, судити про його ареал, ступінь ураженості осередків і зони їх можливого епідемічного прояву [2]. За даними Кучина В.В. (1972), встановлено кореляцію між величинами імунного прошарку у тварин і захворюваністю людей [7].

Висновки

1. Виявлена активна роль диких і свійських тварин у циркуляції вірусу ККГГ в його природних осередках, показаний різний ступінь їх ураженості збудником і відмінності в біоструктурі осередків ККГГ.

2. Отримані дані свідчать про активізацію епізоотичного процесу в східному, центральному, північно-західному і північно-східному регіонах Узбекистану, де можна прогнозувати епідемічний прояв унаслідок виявленого високого ступеня ризику зараження людей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Павловский Е.Н. Природно-очаговые инфекции. – М.: Медгиз, 1960. – 326 с.
2. Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. Крымская геморрагическая лихорадка. – М., 2005. – 269 с.
3. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка. – М.: АТ и СО, 2007. – 304 с.
4. Serological evidence of Crimean-Congo haemorrhagic fever viral infection among camels imported into Egypt / Morrill J.C., Soliman A.K., Imam I.Z. et al. // J. Trop. Med. Hyg. – 1990. – V. 93, N 3. – P. 201-204.
5. Shephard A.J., Leman P.A., Swanepol R. Viremia and antibody response of small african and laboratory animals to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection // J. Trop. Med. Hyg. – 1989. – V. 45, N 5. – P. 201-204.
6. Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Львов Д.К. Крымская геморрагическая лихорадка // Вестник Росс. акад. естеств. наук. – 2002. – № 2. – С. 38-46.
7. Кучин В.В. Изучение экологии вируса Крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области по серологическим данным: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 1972. – 32 с.

THE ROLE OF VERTEBRAL ANIMALS IN CIRCULATION OF CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER VIRUS IN THE NATURAL FOCUS OF INFECTION ON THE TERRITORY OF UZBEKISTAN

N.O. Komilov, E.I. Musabayev, A.S. Nematov, A.N. Mustanov, D.A. Shermukhamedova

SUMMARY. The results of research of 6244 tests of rodents, 1925 serum tests of big cattle and 498 blood serum tests of small cattle are represented. The difference in biostructure of the Crimean-Congo hemorrhagic fever foci depending on the regions, difference in the infectioning level of the vertebral animals with pathogene is shown, and the activation of the epizootic process of the Crimean-Congo hemorrhagic fever is proved.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, natural foci, vertebral animals.

© Колектив авторів, 2009
УДК 616- 036.22:579.841.95(477)

Т.В. Герасименко, Л.Я. Могілевський, З.А. Хабло, І.Т. Русев, А.Г. Стопчанська ОСОБЛИВОСТІ ЕПІЗООТИЧНОГО ТА ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСІВ ТУЛЯРЕМІЇ В ЗОНІ ПОЛІССЯ

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова

Представлені результати аналізу епізоотичного та епідемічного процесів туляремії на території зони Українського Полісся за період з 1945 до 2007 рр. 34,7 % територій у зоні Полісся визнані природно-осередковими на підставі ретроспективних даних про реєстрацію захворювань людей у межах одного сезону, без виділення збудника або його антигену з навколишнього середовища в процесі тривалого епізотологічного моніторингу. У 83,2 % випадків на територіях, де був виявлений збудник або його антиген, позитивні знахідки за весь період спостереження виявляли тільки протягом 1 року. У 50,2 % природних осередків туляремії, які встановлені в зоні Полісся, захворювання людей на туляремію ніколи не реєстрували. Встановлено, що залученню нових територій в епідемічний процес, як правило, передують

масове розмноження гризунів в ензоотичних зонах з наступною їхньою міграцією за межі цих зон. Показано, що інтенсивність епізоотичного процесу, як і існування природних осередків туляремії, залежить від багатьох процесів, у тому числі від антропогенного впливу на їх ландшафтно-біоценотичну структуру, і може призводити як до зниження, так і до зростання їх епізоотичного, а, отже, і епідемічного потенціалу. Представлені результати аналізу ефективності імунізації різних контингентів населення проти туляремії.

Ключові слова: туляремія, епідемічний процес, епізоотія, Полісся.

В останнє десятиріччя у світі спостерігається чітка тенденція до активізації природних осередків

туляремії. Вперше в Європі виділені патогенні штами збудника туляремії американського (неарктичного) підвиду [1]. Характерною рисою останніх років є стійка тенденція до зростання захворюваності на туляремію серед міського нещепленого населення [2-4].

В Україні також відбулися зміни в інтенсивності епідемічного процесу з туляремії в різних клімато-географічних зонах. Так, якщо з 1997 по 2001 рр. найбільшу кількість хворих на туляремію в країні виявляли в Степовій зоні (89,1 % від усіх захворювань), то з 2002 по 2007 рр. інфекція набула більшого поширення в зоні Полісся (51,2 % від усіх захворювань у цей період). Встановлення причин і факторів, які призвели до таких змін в епідемічному процесі, дозволить вивчити невідомі до цього часу механізми, що впливають на його інтенсивність, і визначити шляхи удосконалення епідеміологічного нагляду за туляремією в країні.

Матеріали і методи

Матеріалами для вивчення й аналізу послужили архівні дані та звіти відділів особливо небезпечних інфекцій обласних санітарно-епідеміологічних станцій України за період з 1945 по 2007 рр., карти епідеміологічного обстеження осередків, форми обліку щеплень, екстрені повідомлення на хворих з туляремією, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень. У роботі використовували методи епідеміологічного та епізоотологічного обстеження й аналізу, бактеріологічного, зоолого-паразитологічного та статистичного дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення

У зону Полісся входять північні райони 6 областей України (Волинської, Житомирської, Рівненської, Київської, Чернігівської, Сумської).

На цей час ензоотичні з туляремії території визначені в 45 районах в околицях 681 населеного пункту. Найбільша їх кількість (62,8 %) була визначена у післявоєнний період з 1945 до 1964 р., тобто їх давність становить 45-60 років. Встановлено, що на територіях з осередками заплавно-болотного типу знаходяться 66,5 % від усіх населених пунктів, розташованих в ензоотичних зонах Полісся, на територіях з осередками лісового типу – 27,5 %, у зоні луго-польових осередків знаходяться 2,3 %. В 3,7 % тип осередку не встановлений.

Проведений аналіз показав, що планомірна епізоотологічна робота з виявлення природних осередків туляремії в зоні Полісся почала проводитись тільки з другої половини 50-х років – після

організації відділів особливо небезпечних інфекцій в обласних санепідемстанціях. Тому підставою для визнання територій ензоотичними з туляремії в цей час була реєстрація захворювань серед людей, а їх ензоотичність не підтверджувалася ні виділенням збудника, ні виявленням його антигену у довкіллі. У зв'язку з цим, 34,7 % територій вважаються природно-осередковими тільки на підставі реєстрації на них у минулому захворювань у людей. На 50,2 % територій, які були оголошені природно-осередковими на підставі виділення збудника з об'єктів довкілля або виявлення його антигену, захворювання людей ніколи не виникали. На 15,1 % територій природна осередковість була підтверджена як реєстрацією хворих, так і виділенням збудника туляремії від носіїв, переносників або виявленням його антигену з об'єктів навколишнього середовища.

У період нагляду виділення збудників чи їх антигенів протягом 1 року спостерігали на 83,2 % ензоотичних територій, впродовж 2 років – на 13,0 %, 3-4 років – на 3,4 % і 6-10 років – тільки на 0,9 % територій.

Епізоотичну активність протягом більше 1 року періоду нагляду проявляли 11,9 % осередків заплавно-болотного типу, 8,5 % осередків лісового типу і 31,2 % осередків луго-польового типу. При цьому 62,8 % з природних осередків були виявлені понад 40 років тому, і за весь наступний період спостереження не проявляли себе повторними епізоотичними ускладненнями. Таким чином, більшість природних осередків туляремії у Поліссі мають на цей час низьку епізоотичну активність.

Широке епідемічне поширення туляремії наприкінці 40-х років ХХ століття було зумовлено масовим розмноженням гризунів у зв'язку з особливо сприятливими кліматичними умовами і незадовільними умовами землеробства в післявоєнний період. Розселення інфікованих тварин із природних осередків призвело до тимчасового поширення інфекції на територіях, де не було екологічних умов для формування стійких резервуарів і стабільної циркуляції збудника. У несприятливій для збудника екопаразитарній системі швидко відбулась загибель інфікованих гризунів і припинилась подальша передача збудника. Позитивний вплив на зниження інтенсивності епізоотичного процесу, а на деяких територіях і на повну його ліквідацію, у цей час мали і соціальні фактори, пов'язані з активним впливом на навколишнє середовище. Зміні природних ландшафтів сприяли масштабна меліорація, яка почалась на Поліссі у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

50-ті роки (вирублення лісів, культивування земель, а також механізація та хімізація сільськогосподарського виробництва). Ці зміни разом із масовим відстрілом і відловом основних носіїв збудника туляремії – водяних щурів, вплинули на основу існування осередку – його структуру та склад біоценозів і стали основними факторами, які сприя-

ли оздоровленню цих територій. Так, кількість штамів, виділених у період 1975-2000 рр., зменшилась у 2 рази порівняно з періодом 1950-1975 рр. При цьому, в Київській області збудників від носіїв, переносників і з об'єктів довкілля не виділяли з 1970 р., а у Житомирській – взагалі жодного разу за весь аналізований період (табл. 1).

Таблиця 1

Виділення культур збудника туляремії (носії, переносники й інші об'єкти навколишнього середовища) у зоні Полісся (1945-2007 рр.).

Область	Роки													
	1945-1949	1950-1954	1955-1959	1960-1964	1965-1969	1970-1974	1975-1979	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2007	Усього
Чернігівська	0	1	0	0	2	4	4	11	12	14	15	29	2	94
Волинська	0	0	18	55	33	0	0	0	0	0	0	0	3	109
Житомирська	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Рівненська	0	0	0	0	0	0	0	3	0	7	0	0	0	10
Київська	0	5	10	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	22
Сумська	0	0	3	3	0	0	0	1	0	0	0	5	14	26
Усього	0	6	31	58	35	11	4	15	12	21	15	34	19	261

Починаючи з 2000 р., знову відбулось загострення епізоотичного процесу у Волинській, Чернігівській і Сумській областях. Воно поширилось на «вільні» до цього часу території. У Чернігівській області за період 2001-2004 рр. визначені нові ензоотичні території навколо 40 населених пунктів 11 районів (Новгород-Сіверський, Бахмацький, Городянський, Козелецький, Коропський, Корюківський, Куликовський, Менський, Сосницький, Чернігівський, Щорський) на підставі результатів епізоотологічного моніторингу і виділення культур від носіїв, переносників і позитивної серології. Захворювання серед людей тут у цей період не реєстрували. У Волинській області (2000-2005 рр.) нові ензоотичні території визначені у 6 населених пунктах 3 районів (Любешівський р-н – с. Шлапань, Люботин, Горки, Межгайці; Камінь-Каширський р-н – с. Тоболи; Луцький р-н – с. Чаруків) і в м. Луцьку. Нові ензоотичні території у Сумській області були визначені після виникнення епідемічних ускладнень у цей період в 6 населених пунктах 2 районів (Шосткінський р-н – с. Пирогівка, Глазово, Богданівка, Коротченкове, м. Шостка; С.-Будський р-н – с. Очкіно, Боровичі).

Епізоотичні ускладнення з поодинокими випадками захворювань серед людей, на нашу думку, пов'язані з розвалом колгоспної системи й

економічним занепадом у сільськогосподарському виробництві. Як результат, багато орних земель обробляються недостатньо ефективно, а окремі взагалі роками не обробляються. Різко знизились масштаби обробки ґрунту пестицидами, що створило сприятливі умови для розмноження біоти й оптимального середовища для відновлення стійких популяцій потенційних носіїв збудника туляремії в зоні, а також, що цілком природно – їхніх паразитів – іксодових, гамазових кліщів і бліх. Викладене є ще одним прикладом впливу соціальних факторів на інтенсивність епізоотичного процесу.

Слід зазначити, що через відсутність єдиних методів і критеріїв кількісної оцінки епізоотичного потенціалу ензоотичних територій, кордони природних осередків і конкретні місця підвищеного ризику зараження людей збудником інфекції до теперішнього часу не встановлені. Це, у свою чергу, не дозволяє встановити та оцінити достатність обсягів, спрямованість, і головне – ефективність проведення тих або інших профілактичних і протиепідемічних заходів на ураженій території.

Захворювання людей на туляремію за період з 1945 по 2007 рр. реєстрували в усіх областях Полісся (табл. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Захворюваність на туляремію в зоні Полісся (1945-2007 рр.).

Область	Роки													
	1945- 1949	1950- 1954	1955- 1959	1960- 1964	1965- 1969	1970- 1974	1975- 1979	1980- 1984	1985- 1989	1990- 1994	1995- 1999	2000- 2004	2005- 2007	Усього
Чернігівська	1777	102	75	54	3	2	0	3	0	0	5	0	1	2022
Волинська	0	115	497	14	0	0	1	0	0	0	0	4	4	635
Житомирська	62	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63
Рівненська	21	0	335	3	0	0	1	1	0	7	0	0	0	368
Київська	14	57	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	80
Сумська	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	10	14
Усього	1874	274	916	71	4	2	2	4	0	7	5	8	15	3182

Перші 50 випадків туляремії серед населення цієї зони були офіційно зареєстровані в 1944 р. у Київській області. В 1945 р. велика епідемія (1 518 хворих) виникла в Чернігівській області, і в цьому ж році спалах туляремії був зареєстрований в Житомирській області. У Рівненській і Волинській областях захворювання вперше були зареєстровані в 1949 і в 1950 рр. відповідно.

Захворювання людей на туляремію виявляли на 49,8 % територій Поліської зони, визнаних природно-осередковими. Реєстрували захворювання в 53,2 % осередків заплавно-болотного типу, в 68,7 % осередків луго-польового типу і в 38,0 % осередків лісового типу. У 89,4 % осередків заплавно-болотного типу і в усіх осередках лісового і луго-польового типу епідемічні ускладнення спостерігали в межах тільки одного року. Повторні епідемічні загострення в інші роки за період моніторингу спостерігали тільки у 10,6 % осередків заплавно-болотного типу. При цьому не встановлено жодного осередку з більш ніж триразовим повторенням епідемічного процесу.

Найбільша епідемічна активність природних осередків відмічена з 1945 по 1960 рр. на територіях Чернігівської, Волинської і Рівненської областей, де зареєстровано 96,3 % випадків захворювань. Найбільш ураженою була Чернігівська область, де виявлено 63,5 % захворювань Поліської зони. Випадки туляремії тут виявляли протягом 21 року періоду спостереження. У Волинській області 12 разів у різні роки спостереження зареєстровано 20,0 % від усієї захворюваності зони. На третьому місці – Рівненська область, де зареєстровано 11,6 % захворювань від усієї зони протягом 9 років періоду спостереження. З 1960 р. у

цих областях періодично реєструються спорадичні випадки туляремії.

На територіях Житомирської і Київської областей за період спостереження виявлено 4,8 % хворих Полісся. При цьому, в Житомирській області після невеликого спалаху, який відбувся в 1945 р., було зареєстровано лише 1 випадок захворювання в 1955 р. З урахуванням того, що за весь період спостереження тут ніколи не виділяли збудників туляремії, цілком закономірно постає питання про доцільність визначення цих територій як ензоотичних. Аналогічний висновок можна зробити і по Київській області, де випадки туляремії серед людей не реєструються з 1956 р., а збудники туляремії не виділяли з 1972 р.

На цей час певний інтерес викликає ситуація, яка склалася у поліських районах Сумської області. До 2000 р., незважаючи на періодичну епізоотичну активність ензоотичних територій, захворювання серед людей тут не реєстрували. Починаючи з 2000 р., на фоні чергової епізоотії серед мишоподібних гризунів, було зареєстровано 17 випадків туляремії, з яких 88,2 % виникли на територіях, які до цього часу були «вільними» від туляремії. Циркуляція збудника була підтверджена також серед мишоподібних гризунів і кровосисних членистоногих, що живуть у природі та домівках.

Хворіли в основному міські жителі (84,6 %), які приїжджали на відпочинок і риболовлю в сільську місцевість. Зараження відбувались через ушкоджені шкірні покриви (62,0 %) при контакті з контамінованою гризунами водою. Це підтверджено виділенням збудника з 76,5 % досліджених проб води з річок Клевень, Обести, Десни, Бичіхи, Івот-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ки, Шостки, Знобовки і Улиці, що протікають по території Кролевецького, Глухівського, Шосткінського, Ямпільського і С. Будського районів. Певну роль у передачі збудника мали й укуси гедзів.

Аналіз соціально-демографічного складу хворих на туляремію за період починаючи з 1958 по 2006 рр. свідчить, що захворювання рівномірно розподілилися між жінками (49,2 %) і чоловіками (50,8 %). 75,3 % припадало на хворих у віці від 20 до 60 років. Серед захворілих 84,8 % становили колгоспники, зайняті на польових роботах. Загальна питома вага захворювань серед дитячого населення до 15 років становила 15,4 % від усіх зареєстрованих випадків, у тому числі серед дітей дошкільного віку – 6,5 %. У той же час слід зазначити, що за період з 1959 по 2006 рр. захворювання серед дітей до 14 років склали 3,0 %, у тому числі серед дітей дошкільного віку – 1,0 %. Таким чином, починаючи з 1959 р., захворюваність на туляремію серед дитячих контингентів значно знизилася.

До 1963 р. 88,7 % заражень відбувалося під час польових робіт (збирання зернових, льону, сіна, випас худоби та ін.). Умови зараження визначали і сезонність виникнення захворювань, які, як правило, носили літньо-осінній характер. 81,5 % людей заражались, в основному, при покусках інфікованими кровосисними двокрилими. Таким чином, провідна роль у підтримці епідемічної активності природних осередків туляремії належала гедзям, комарам, іксодовим кліщам *Dermacentor pictus* і *Ixodes ricinus* та іншим кровосисним комахам. Рідше (в 13,6 % випадків) зараження відбувалося через воду, забруднену виділеннями хворих гризунів. Спостерігали також випадки зараження при промислі ондатри.

Якщо з 1958 до 1964 рр. зараження реєстрували, в основному, у 91 % випадків серед колгоспників, які були зайняті на сільськогосподарських роботах на ензоотичних територіях, то в наступні роки на цей контингент припадало тільки 19,5 %. У той же час різко зросла кількість заражень, які відбулись в умовах рекреаційного відпочинку (купання, риболовля і т. ін.) – з 3,9 до 34,8 %.

Важливим фактором цілеспрямованого впливу на біологічну підсистему епідемічного процесу при інфекційних захворюваннях, за загальним визнанням, є вакцинопрофілактика. Саме масова імунізація проти туляремії, яку почали проводити у 1948-1949 рр., дозволила значно скоротити захворюваність населення на туляремію у наступні 2 роки і запобігти подальшому епідемічному

поширенню інфекції в країні. У післявоєнні часи, враховуючи епідемічну ситуацію, що склалася на той час, проведення масової імунізації населення проти туляремії було одним з важливіших заходів боротьби з цією інфекцією. Масова імунізація населення продовжувалась і після цього періоду ще протягом 30 років. Щорічно щепилось більше 2 млн людей. З початку 90-х років минулого сторіччя, в силу різних причин, кількість щеплень скоротилась приблизно в 7 разів. При цьому захворюваність на територіях, віднесених до ензоотичних, зберігалась на спорадичному рівні.

Аналогічна ситуація має місце і в зоні Полісся. На початок 90-х років на території Полісся охоплення різних контингентів імунізацією проти туляремії перебувало на рівні 91,0-97,0 %. Після 1996 р. цей показник поступово знижувався і до 2007 р. становив у цілому на території Полісся 8,0 %, а на ензоотичних територіях – 14,0 %. При цьому, на території Житомирської області повністю припинена імунізація проти туляремії з 1999 р., а в Київській області – з 2001 р. без шкоди для епідемічної кон'юнктури.

Привертає увагу, що в Сумській і Волинській областях у 2000-2007 рр. імунізацію населення з груп ризику проводили, в основному, при виникненні епідемічних ускладнень на територіях, які раніше були «вільними» від туляремії. Одночасно на ензоотичних територіях, встановлених у минулі роки, епідемічна ситуація залишалася благополучною і без проведення щеплень. Це побічно свідчить про необхідність перегляду поглядів на застосування імунопрофілактики туляремії на ензоотичних територіях. У сучасних соціальних і економічних умовах, на наш погляд, найбільш адекватною та епідемічно виправданою слід вважати імунізацію контингентів населення з груп професійного ризику, а також населення, яке мешкає або перебуває на неблагополучних територіях з активним, стабільним проявом епізоотичного процесу та яке в силу різних обставин має високий ризик зараження.

Висновки

1. Відсутність у 50,2 % природних осередків туляремії Поліської зони захворювань людей свідчить про їх незначну епідемічну активність.

2. Виявлення збудника або його антигену у доквіллі на 83,2 % ензоотичних територій тільки протягом одного календарного року в період спостереження (1945-2007 рр.) свідчить про їхню низьку епізоотичну активність.

3. Реєстрація на 34,7 % територій у зоні Полісся захворювань людей у межах тільки одного сезону, без наступного виділення збудника або його антигену з навколишнього середовища у процесі тривалого епізоотологічного контролю, може свідчити про тимчасове занесення інфекції на ці території з існуючих стабільних природних осередків. Це є підставою для перегляду ензоотичності таких територій.

4. Наявність випадків захворювання на туляремію без подальшого виявлення збудника туляремії або його антигену з об'єктів довкілля у процесі тривалого епізоотологічного спостереження не є аргументом для визнання цих територій ензоотичними.

5. Аналіз епідемічної та епізоотичної ситуації з туляремії в Поліських районах Житомирської і Київської областей дозволяє зробити висновки про теперішню відсутність у них ензоотичних територій.

6. Імунізація населення проти туляремії епідеміологічно виправдана і показана тільки в умовах значних епізоотичних ускладнень, здатних втягнути в епідемічний процес колективні фактори і шляхи передачі збудника.

Література

1. Онищенко Г.Г. Современные проблемы особо опасных инфекций в России и в мире // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 3. – С. 21-26.
2. Про епідемічну ситуацію в Сумській області / Псарьов В.М., Христинко Г.І., Подопрігора Р.І. та ін. // Мат. наук.-практ. конф. з питань особливо небезпечних інфекцій, біологічної безпеки та протидії біологічному тероризму. – Іллічівськ, 21-23.09.2005. – С. 150-152.
3. Розлиті епізоотії в Сумській області в 2000-2005 рр. / Псарьов В.М., Подопрігора Р.І., Христинко Г.І. та ін. // Там само. – Іллічівськ, 21-23.09.2005. – С. 152-154.
4. Марков А. Туляремия возвращается? // СЕС: профілактична медицина. – 2007. – № 5. – С. 90-91.

PECULIARITIES OF TULAREMIA EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL PROCESSES IN THE ZONE OF POLISSYA

T.V. Herasymenko, L.Ya. Mohilevsky, Z.A. Khablo,
I.T. Rusiev, A.H. Stopchanska

SUMMARY. *The results of epizootic and epidemiological analysis of tularemia on the territory of Ukrainian Polissya for the period from 1945 to 2007 and characteristic of epizootic and epidemiological capacity of enzootic areas are shown. Basing on the epizootic and epidemiological processes expression analysis showed that to flood and swamp foci type 66,5 % enzootic territories can be attributed, the forest type foci – 27,5 %, to meadow-field type – 2,3 %. At 3,7 % the cases the type of foci is not detected. 34,7 % areas in Polissya area are declared as natural foci on the basis of retrospective data by the registration of human morbidity in a single season, without selection of agent or antigen isolation in the environment in the process of long-term epizootic monitoring. In 83,2 % cases in areas where agent or antigen was found, the positive findings for the entire period of observation were revealed only within 1 year. In 50,2 % natural tularemia foci, which are set in Polissya area, affection by tularemia was never registered. It is found that the including of new territories into the epidemic process is usually preceded by the mass reproduction of rodents in enzootic areas following their migration from these areas. It was shown that the intensity of epizootic process, as well as the existence of natural tularemia foci depends on many processes, including the anthropogenic impact on biocenosis, and it can result both in reduction and increase of their epizootic and epidemic potential. The results of analysis of the effectiveness of various contingents' immunization against tularemia are given.*

Key words: tularemia, epidemic process, epizooty, Polissya.

Г.Р. Базарова, А.С. Нематов, Е.І. Мусабаєв, А.П. Анісімов, З. Ахмадбек кізі

ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНИХ ШТАМІВ ЗБУДНИКА ЧУМИ, ВИДІЛЕНИХ У КИЗИЛКУМСЬКОМУ ПРИРОДНОМУ ОСЕРЕДКУ

Центр профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій МОЗ Республіки Узбекистан,
НДІ вірусології МОЗ РУз (Ташкент),
Державний науковий центр прикладної мікробіології і біотехнології Росспоживнагляду
(Москва, Російська Федерація)

Представлені результати вивчення потреби збудника чуми в амінокислотах і мікробіологічні властивості штамів *Yersinia pestis*, виділених у 2007 р. на території центральної і північної ділянок Кизилкумського природного осередку. На підставі одержаних даних, всі вивчені штами чумного мікроба мали загальні та індивідуальні потреби в амінокислотах. За температури 28 °C всі штами були залежні від чотирьох амінокислот: цистеїну, фенілаланіну, треоніну і метіоніну. Кількість амінокислот, необхідних для росту *Y. pestis* за температури 37 °C, становить від 7 до 9. Додаткові потреби за температури 37 °C у валіні, ізолейцині, лейцині, глютаміновій кислоті, проліні, лізині і тирозині були характерні для всіх досліджених штамів, а в орнітіні або аргініні – були властиві тільки частині з штамів, виділених як у центральній, так і північній ділянках Кизилкумського природного осередку чуми.

Ключові слова: збудник чуми, потреба в амінокислотах.

Збудник бубонної і легеневої чуми *Yersinia pestis* був відкритий А. Yersin в 1894 р. Чума – системне захворювання, що передається блохами в природних популяціях гризунів. Висока летальність від захворювання є особливістю, пов'язаною з передачею чуми інфікованими блохами, вимушеними покидати мертвого гризуна у пошуках нового хазяїна-прогосподувальника, переносячи *Y. pestis* в організм чергового гризуна. Два інших представники роду *Yersinia* – ентеропатогенні *Y. pseudotuberculosis* і *Y. enterocolitica* – спричиняють схильні до затяжного перебігу захворювання травного каналу середньої тяжкості, що забезпечують тривале виділення патогенів з фекальними масами в довкілля і подальше аліментарне зараження нових господарів. Одного з них – *Y. pseudotuberculosis* – прийнято вважати прабатьком

Y. pestis. Дивергенція цих бактерій відбулася 1 500-20 000 років тому. Утворення нового виду і подальша внутрішньовидова мінливість призвели до формування широкого спектру внутрішньовидових груп *Y. pestis* (біоварів, підвидів, екотипів, плазмідоварів, генотипів і т.ін.), відмінних за плазмідним складом, живильними потребами і ферментативною активністю, спектром чутливих до них ссавців і вірулентністю [1-3]. Амінокислотні потреби варіюють не тільки у штамів з різних природних осередків [1, 4, 5], але й зростають за збільшення температури культивування з 28 ° до 37 °C [4]. До тепер мікроеволюція *Y. pestis* пристосувала цей патоген до циркуляції в популяціях більше ніж 200 видів диких гризунів, а передача здійснюється не менше ніж 80 видами бліх [2, 3, 6]. Найбільша внутрішньовидова різноманітність виявлена в прадавніх азіатських природних осередках чуми, для яких характерна різноманітність гризунів – основних господарів *Y. pestis* [2].

На відміну від ентеропатогенних ерсиній збудник чуми – природний ауксотроф. Тому амінокислоти, необхідні для росту і розмноження чумного мікроба, складають основу трофічних зв'язків господаря і збудника. Визначення характеру цих зв'язків вимагає вивчення ролі кожної з незамінних амінокислот у процесах росту і розмноження чумного мікроба [5, 7]. Класичний метод визначення потреби мікроба в амінокислотах вимагає використання як основи вуглеводно-сольового синтетичного середовища і послідовного додавання амінокислот і/чи виключення їх до моменту визначення мінімального набору амінокислот, здатного забезпечити ріст бактерій [1]. Очевидно, що такий метод, заснований на вивченні дії величезної кількості комбінацій чинників росту – надмірно трудомісткий.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Заміна основи вуглеводно-сольового синтетичного середовища на звичайне багате живильне середовище, але із зниженням на ~25 % вмістом амінного азоту, який недостатній для підтримки росту поліауксотрофів, дозволяє досягти їх росту при додаванні в живильний субстрат навіть однієї із спектру незамінних амінокислот, необхідних для росту чумного мікроба, і дозволяє значно зменшити обсяг досліджень.

Метою дослідження було вивчення гетерогенності популяції штамів збудника чуми, виділених в Кизилкумському природному осередку в 2007 р., за потребою їх в амінокислотах при температурі 37 °С.

Матеріали і методи

У 2007 р. від великих піщанок (*Rhombomys opimus*) або їх бліх (*Xenopsylla gerbilli*) було виділено 21 культуру *Y. pestis* на території центральної (штами № 1031-1041) і північної (штами № 1042-1051) ділянок Кизилкумського природного осередку. Мікробіологічні властивості виділених культур вивчали в лабораторії національної колекції бактерій збудників І-II груп інфекцій Центру профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан.

Дослідження проводили методом вивчення характеру дії амінокислот на ріст чумного мікроба з використанням звичайних щільних живильних середовищ, але з пониженням вмістом продуктів гідролізу білка. Як основу використовували живильний агар *Nutrient agar Himedia M001* (*HiMedia laboratories Pvt. Ltd.*, Індія), до складу якого входять: пептичний перевар тваринної тканини 5,0 г/л, натрію хлорид 5,0 г/л, м'ясний екстракт 1,5 г/л, дріжджовий екстракт 1,5 г/л і агар 15,0 г/л, рН 7,2±0,2 із вмістом амінного азоту в межах 119-123 мг% замість звичайних 154-160 мг%.

Концентрація амінного азоту була підібрана з таким розрахунком, щоб при посіві досліджуваного штаму бактеріологічною петлею на секторі пластинки агару не було росту за температури 37 °С. В окремих випадках ріст спостерігали тільки на першому штриху посіву. Оцінку залежності росту від амінокислот при 28 °С проводили на тому ж живильному середовищі. Вивчення потреби кожного штаму чумного мікроба в амінокислотах проводили за такою методикою.

У живильний агар додавали тільки одну з амінокислот у концентрації 4-5 мг/100 мл. Досліджувані штами засівали бактеріологічною петлею на сектори пластинки агару. Контроль – посів штамів на живильний агар без амінокислот. Культивування посівів проводили при 37 ° або 28 °С впродовж 3 діб. Підрахунок результатів за наявністю вираженої або слабкої стимуляції росту чумного мікроба здійснювали протягом цього часу інкубації.

Визначення основних фенотипних характеристик досліджених штамів проводили згідно з «Настановою з вивчення свіжовиділених штамів збудника чуми» [1].

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті досліджень встановлено, що всі штами були типовими для Кизилкумського природного осередку [8] за своїми культурально-біохімічними властивостями, потребою в амінокислотах при 28 °С (метіонін, треонін, фенілаланін і цистеїн) і наявністю ознаки пігментсорбції (Pgm) на середовищі Джексона-Берроуза.

Для штамів *Y. pestis* № 1031-1034 стимулюючу дію на ріст відзначено для 8 амінокислот. У першу добу ріст колоній відзначали на середовищах з цистеїном, треоніном, метіоніном і лізином. На середовищі з додаванням фенілаланіну відзначали точковий ріст колоній мікробів. На другу добу ріст спостерігали і на середовищі з валіном. На третю добу рясний ріст спостерігали на середовищах з цистеїном, фенілаланіном, треоніном, метіоніном, глутаміновою кислотою, лізином і лейцином. Додавання аргініну не стимулювало росту.

Ріст штамів № 1035-1041 стимулювали 8 амінокислот. У першу добу ріст колоній був помітний на середовищах з фенілаланіном, цистеїном, треоніном, проліном, метіоніном і лізином, на другу добу – на середовищі з аргініном, на третю добу рясний ріст – на середовищах з проліном, метіоніном, лізином, фенілаланіном, треоніном, цистеїном, аргініном і орнітином.

Для штамів № 1042-1047 стимулюючу дію на ріст відзначено у 7 амінокислот. У першу добу ріст колоній відзначали на середовищах з треоніном, цистеїном, проліном, метіоніном і фенілаланіном, на другу добу – ріст на середовищі з лізином, на третю добу рясний ріст – на середовищах з треоніном, проліном, метіоніном, фенілаланіном, лізином, ізолейцином і цистеїном. Додавання орнітину не стимулювало росту.

Ріст штамів № 1048-1051 стимулювали 9 амінокислот. На першу добу ріст колоній був помітний на середовищах з цистеїном, фенілаланіном, треоніном, метіоніном і лейцином. На середовищі з додаванням тирозину відзначали точковий ріст колоній чумного мікроба. На другу добу – ріст на середовищі з валіном і глутаміновою кислотою. На третю добу – рясний ріст на середовищах з цистеїном, фенілаланіном, треоніном, метіоніном, глутаміновою кислотою, валіном, тирозином, лейцином і аргініном. Результати дослідження узагальнені в таблиці 1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Ріст *Y. pestis* за температури 37 °С на живильних середовищах, що містять амінокислоти

Ділянка осередку	№ штамів	Доби	Ріст на середовищах з амінокислотами:												
			глютамінова кислота	ізолейцин	пролін	метіонін	лізин	фенілаланін	орнітин	лейцин	валін	цистеїн	тирозин	аргінін	треонін
центральна	1031-1034	1	–	*	*	+	+	+	*	–	–	+	*	–	+
		2	–	*	*	+	+	+	*	–	+	+	*	–	+
		3	+	*	*	+	+	+	*	+	+	+	*	–	+
	1035-1041	1	*	*	+	+	+	+	–	*	*	+	*	–	+
		2	*	*	+	+	+	+	–	*	*	+	*	+	+
		3	*	*	+	+	+	+	+	*	*	+	*	+	+
північна	1042-1047	1	*	–	+	+	–	+	–	*	*	+	*	*	+
		2	*	–	+	+	+	+	–	*	*	+	*	*	+
		3	*	+	+	+	+	+	–	*	*	+	*	*	+
	1048-1051	1	–	*	*	+	*	+	*	+	–	+	+	–	+
		2	+	*	*	+	*	+	*	+	+	+	+	–	+
		3	+	*	*	+	*	+	*	+	+	+	+	+	+

Примітки: (+) – наявність росту; (–) – відсутність росту; (*) – не вивчали.

Вивчення більше 5 000 штамів збудників чуми, виділених в Кизилкумському природному осередку під час епізоотій 1952-1988 рр., показало, що їх ріст за температури 28 °С залежав від метіоніну, треоніну, фенілаланіну і цистеїну, а у деяких культур відзначали додаткову потребу в аргініні [5, 8]. За даними наших досліджень, всі штами, виділені в 2007 р., виявилися типовими за даною ознакою для Кизилкумського природного осередку – володіли ауксотрофністю по чотирьох перших з вказаних вище амінокислот.

Оцінка поліауксотрофності штамів *Y. pestis* з Середньоазіатських пустинних осередків (включаючи Кизилкумський) за температури 37 °С, проведена У.Т. Арипкаєвою [4] з використанням 31 штаму, виділеного до 1979 р., показала, що всі вивчені штами додатково потребували валіну та ізолейцину. Для штамів з Кизилкумського природного осередку, на відміну від ізолятів з Муюнкумського осередку, не була властива за температури 37 °С додаткова потреба в лейцині. На жаль, інша інформація по штамів з Кизилкумів у цьому короткому повідомленні не наводиться.

За нашими даними, кількість амінокислот, необхідних для росту різних штамів *Y. pestis* за 37 °С, варіювала від 7 до 9. Результати наших досліджень узгоджуються з даними У.Т. Арипкаєвої [4]

відносно додаткових потреб у досліджених кизилкумських штамів у валіні та ізолейцині, проте нами виявлена також залежність росту від лейцину, раніше характерна тільки для муюнкумських штамів. Вперше виявлені у всіх досліджених кизилкумських штамів додаткові потреби за температури 37 °С у глютаміновій кислоті, проліні, лізині й тирозині. Додаткові потреби в орнітині або аргініні були властиві тільки частині з досліджених штамів, виділених як у центральній, так і північній ділянці цього осередку чуми. Необхідні подальші дослідження потреб в амінокислотах розширеного набору штамів *Y. pestis*, циркулюючих на всіх ділянках Кизилкумського природного осередку, для з'ясування можливості використання цих даних для диференціації окремих еколого-географічних груп збудника чуми.

Особливості штамів чумного мікроба, а саме лейцинозалежність і властивості капсульного антигену F1, були узяті за підґрунтя районування осередків чуми. Ми прийшли до висновку, що в осередках, що вивчаються, циркулюють лейцинзалежні (Leu-) і лейциннезалежні (Leu+) штами, які природно залежать від генетичних процесів, на стан яких, у першу чергу, впливає навколишнє середовище. Природно, що ознака лейцинзалежності повністю пов'язана з наявністю амінокислоти

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лейцину. Це може служити зручною ознакою для вивчення епізоотії чуми. Лейцинзалежність – стабільна властивість і, як правило, ця ознака не зникає при тривалому зберіганні культур, неодноразовому пасажі через організм деяких видів лабораторних тварин [4]. При проведенні дослідів відзначена висока частота переходу лейцинзалежності до лейциннезалежності. Ймовірно, середовище існування мікроорганізму робить великий вплив на збереження і прояв його властивостей.

Капсульний антиген чумного мікроба F1 є помітною структурою мікробної клітини, яка бере активну участь у патогенезі інфекційного процесу. Амінокислоти для синтезу і продукції F1 є основним будівельним матеріалом. Порівняльний аналіз впливу амінокислот на продукцію й активність F1 дозволяє визначити критерії диференціації чумного мікроба.

Вивчення штамів, виділених у природі, має велике теоретичне і практичне значення, оскільки дозволяє стежити за напрямом мутагенезу, досліджувати можливість укорінення культур із новими виниклими властивостями. Особливий інтерес становлять штами із зміненою вірулентністю і потребою факторів живлення.

Проведені дослідження з вивчення впливу амінокислот на утворення лейцинзалежності та активності F1 чумного мікроба з різних осередків дають підставу для проведення районування природних осередків за циркулюючими і нециркулюючими Leu штамми, а також чумного мікроба з капсульним антигеном F1 для проведення санітарно-епідеміологічних заходів і здійснення практичного вивчення активності епізоотичного процесу. Ці ж чинники мають велике значення для обліку чисельності носіїв і переносників, для проведення регулярної дезінсекції і дератизації, а також санітарно-освітньої роботи серед медичного персоналу і населення при розробці критеріїв епідеміологічного районування природних осередків. Враховуючи ландшафтно-географічні особливості, властивості штамів чумного мікроба, характер перебігу епізоотії, чисельність і видовий склад носіїв і переносників, розроблено нову схему епізоотологічного районування територій природних осередків чуми.

Висновок

Всі вивчені штами збудника чуми, виділеного на території центральної і північної ділянок Кизилкумського природного осередку, мали загальні та індивідуальні потреби в амінокислотах. За темпе-

ратури 28 °C всі штами були залежні від цистеїну, фенілаланіну, треоніну і метіоніну. Кількість амінокислот, необхідних для росту *Y. pestis* за температури 37 °C, становить від 7 до 9. Додаткові потреби за температури 37 °C у валіні, ізолейцині, лейцині, глютаміновій кислоті, проліні, лізині і тирозині були характерні для всіх досліджених штамів, а в орнітині або аргініні – були властиві тільки частині з штамів.

Література

1. Наставление по изучению свежевыделенных штаммов возбудителя чумы / Классовский Л.Н., Степанов В.М., Мартиневский И.Л. и др. – Алма-Ата, 1972. – 36 с.
2. Anisimov A.P., Lindler L.E., Pier G.B. Intraspecific diversity of *Yersinia pestis* // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – V. 17. – P. 434-464.
3. Carniel E. Evolution of pathogenic *Yersinia*, some lights in the dark // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – V. 529. – P. 3-12.
4. Арыпкаева У.Т. Потребности в факторах роста при 37° у бактерий чумы из разных природных очагов СССР // Проблемы особо опасных инфекций. – 1979. – Вып. 3 (67). – С. 64-65.
5. Степанов В.М. Факторы питания и их роль в проявлении вирулентности и иммуногенности возбудителя чумы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Саратов, 1975. – 39 с.
6. Атчабаров Б.Б., Сулейменов Б.М., Тугамбаев Т.И. Экологические аспекты изменчивости чумного микроба // Организация эпиднадзора при чуме и меры ее профилактики: Матер. межгосуд. научн.-практ. конф. – Алма-Ата, 1992. – С. 183-186.
7. Burrows T.W., Jillett W.A. The nutritional requirements of some *Pasteurella* species // J. Gen. Microbiol. – 1966. – V. 45. – P. 333.
8. Мельников И.Ф., Раджапов Т.Р. Биологические свойства штаммов возбудителя из природного очага Кызылкумов // Медицинский журнал Узбекистана. – 1990. – № 2. – С. 67-70.

FEATURES OF MODERN YERSINIA PESTIS STRAINS ISOLATED IN KYZYLKUM NATURAL PLAGUE FOCUS

H.R. Bazarova, A.S. Nematov, E.I. Musabayev, A.P. Anisimov, Z. Akhmadbek kizi

SUMMARY. Amino acid requirements and general microbiological characteristics of *Yersinia pestis* strains isolated in central and northern parts of Kyzyl-Kum natural plague focus in 2007 were studied. According to our data all strains under study have both common and individual amino acid requirements. While culturing at 28 °C, all strains had common requirements for cysteine, phenylalanine, threonine and methionine. Number of amino acids necessary for bacterial growth at 37 °C varies from 7 to 9. Additional amino acid requirements

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

at 37 °C in valine, isoleucine, leucine, glutamic acid, proline, lysine, and tyrosine were typical for all strains under study, while requirements in ornithine or arginine inhered only in part of strains isolated in

both central and northern parts of Kyzyl-Kum natural plague focus.

Key words: yersinia pestis pathogene, amino acid requirements.

© Чемич М.Д., Андрейчин М.А., Захлебаєва В.В., 2009
УДК 616.935:613.636:616.15

М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, В.В. Захлебаєва

ІНТЕГРАТИВНІ ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ШИГЕЛЬОЗІ

Сумський державний університет, Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено хворих на типовий шигельоз з різними ступенями тяжкості та клінічними формами. Основним етіологічним чинником були S. sonnei і S. flexneri. Серед клінічних форм частіше реєстрували гастроентероколітну та ентероколітну. Вік хворих коливався від 24 до 38 років. Встановлено залежність інтегративних показників ендogenous інтоксикації організму та гематологічних показників від ступеня тяжкості шигельозу. Рекомендовано їх використання як об'єктивного критерію тяжкості.

Ключові слова: шигельоз, клініка, інтегративні показники ендogenous інтоксикації, гематологічні зміни.

Патогенез шигельозу (Ш) складний і вивчений ще недостатньо. Інфікування людини відбувається лише пероральним шляхом. Намагання ввести збудник іншим способом не привело до розвитку патологічного процесу. Вважається, що в патогенезі Ш не може бути єдиного провідного механізму [1]. Очевидно, в одному випадку вирішальною є здатність шигел проникати у цитоплазму епітеліальних клітин і розмножуватися у ній, в іншому ж така інвазія не має вагомого значення. У той же час не можна виключити ролі сенсibiliзації й алергічних реакцій у розвитку процесу, які спричиняють тканинні зміни, що не пов'язані безпосередньо з присутністю живих шигел в ураженій тканині.

Інтенсивність проникнення ліпополісахаридів у системний кровообіг корелює зі ступенем пору-

шення бар'єрної функції травного тракту, яка значною мірою забезпечується колонізаційною резистентністю кишечника [2]. У патогенезі інфекційних хвороб важливу роль відіграє зростання ендogenous інтоксикації організму, зокрема значне підвищення рівня середніх молекул (СМ). При Ш вміст СМ у крові швидко підвищується в розпал хвороби і знижується з послабленням симптомів хвороби. Встановлено сильну кореляцію між вмістом СМ і проявами колітного синдрому, а також з гарячковим та інтоксикаційним синдромами [1].

Закономірним для Ш є пригнічення компонентів мікробіцидної системи крові. Різке зниження метаболічної активності нейтрофілів передрікає високу вірогідність загострення хвороби і розвиток затяжних форм. Збереження поглинальної і перетравлювальної здатності лейкоцитів має вирішальне значення в інактивації та дезінтеграції шигел [3].

Без сумніву, важливе значення належить і дії токсинів, ентеротоксичний ефект яких виявлений на моделі ізольованої петлі кишечника. Знайдено і рецептор цього токсину на мембранах ентероцитів [1]. Ендотоксин клітинної стінки шигел, що є комплексом фосфоліпідної фракції (ліпід А), кон'югований з полісахаридами, має пряму цитопатичну дію і сильно стимулює секрецію ендogenous медіаторів клітинами-мішенями, до яких належать передусім ендотеліальні клітини судин, гранулоцити, тромбоцити, макрофаги [4, 5].

Симптоми інтоксикації, біль у черевній ділянці на початку Ш багато в чому зумовлені дією ендотоксину, що виділяється при руйнації шигел, а також пірогенних субстанцій і біогенних амінів. Причому основною ланкою патогенезу є ліпід А, введення якого тваринам призводить до розвитку ендотоксичного шоку. Сироватка, що містить моноклональні антитіла проти ліпиду А, дає виражений профілактичний і лікувальний ефект [1]. Антибіотики, що руйнують шигели, сприяють його звільненню і посиленню інтоксикації у хворих – у цьому одна з причин відмови від їх широкого застосування.

Важливою ланкою патогенезу інфекційних хвороб є розвиток синдрому інтоксикації, ступінь якого найчастіше визначає тяжкість і перебіг захворювання [6-8]. Для комплексної оцінки тяжкості і контролю ступеня інтоксикації пропонують використовувати лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), визначення рівня токсинемії в парамеційному тесті, концентрації шигельозного О-антигену в реакції агрегат-гемоглутинації та інші тести [9, 10]. Показано певний зв'язок між ступенем інтоксикації, рівнем О-антигенемії і тяжкістю Ш [1]. У хворих із затяжною формою Ш та, особливо, з явищами дисбактеріозу кишечника показники парамеційного тесту залишалися тривалий час високими, що свідчить про тривалу дію токсичних продуктів.

Мета роботи – вивчити зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації організму та гематологічних показників при шигельозі у сучасних умовах.

Пацієнти і методи

Проаналізовано історії хвороб та частково обстежено хворих на спорадичний шигельоз (СШ). Для постановки діагнозу Ш використовували наступні критерії: обов'язкове порівняння даних клінічного обстеження, яке вказує на інфекційну природу захворювання, з епід-анамнезом і результатами бактеріологічних і серологічних досліджень; виділення шигел у перші дні захворювання, до початку етіотропної терапії, і зникнення збудників у період реконвалесценції; серологічні дані – діагностичні титри антитіл до антигенів шигел і наростання їх у реакції непрямой гемоглутинації в динаміці захворювання; відсутність клінічних, лабораторних і анамнестичних даних, які вказують на наявність дисферментозу або алергічну природу кишкового захворювання, а також виключення інших бактерійних і вірусних гострих кишкових інфекцій, протозойної і глистяної інвазії.

Хворим на Ш проведені загальноклінічні лабораторні обстеження: клінічний аналіз крові (аналізатор *Cobas Micros*), біохімічний аналіз крові (аналізатор *Cobas E-Mira*). Крім того, проводили визначення гематокриту (Ht), об'єму еритроцитів (MCV), вмісту гемоглобіну (MCH) та концентрації гемоглобіну (MCHC) в еритроцитах. Розраховували інтегративні показники ендогенної інтоксикації – ЛІІ, гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), лімфоцитарний індекс (Лімф).

Результати клінічного спостереження і досліджень були піддані статистичній обробці. Для проведення обчислень використовували програму Microsoft Excel [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Проаналізовано 2314 історій хвороб та частково обстежено хворих на СШ. Серед обстежених переважали жінки (55,8 %). Основним етіологічним чинником була *S. sonnei* і лише у третій частині хворих виділяли *S. flexneri*. Серед клінічних форм переважали гастроентероколітна та ентероколітна. Коліт та гастроентерит виявлялись рідко.

Госпіталізація хворих відбувалась в основному на 1-2-й день від початку захворювання при тяжкому ступеню Ш, при середньому – на 2-3-й, при легкому – на 3-4-й день. Виявлена залежність терміну госпіталізації від ступеня тяжкості (при тяжкому ступеню $p < 0,05$ відносно легкого та середнього ступенів).

Усі хворі отримували загальноприйняте лікування з врахуванням ступеня тяжкості та клінічної форми. Регідратацію проводили переважно перорально або в комбінації з парентеральним введенням сольових розчинів. Розрахунок необхідної кількості рідини та електролітів проводили з використанням розроблених нами номограм [12, 13].

Вивчаючи залежність частоти виявлення клінічної симптоматики від ступеня тяжкості в обстежених хворих, встановлено, що всі без винятку хворі скаржились на наявність діареї. Скарги на біль у гіпогастрії, домішки слизу в калі виявлялись однаково часто у хворих із легким і середньотяжким перебігом Ш та найчастіше при тяжкому ступеню. Кількість хворих зі скаргами на біль в епігастрії та мезогастрії, біль голови, слабкість, запаморочення, домішки крові в калі збільшувалась прямопропорційно до ступеня тяжкості.

Із виявлених об'єктивних симптомів у всіх пацієнтів встановлено підвищення температури тіла, тахікардію та біль у животі при пальпації. Спаз-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мовану сигмоподібну кишку пальпували з однаковою частотою у більшості хворих як при легкому, так і при середньому ступеню тяжкості Ш, але найчастіше виявляли при тяжкому перебігу хвороби. Кількість хворих із збільшеними розмірами печінки та ознаками зневоднення залежала від ступеня тяжкості та була найбільшою при тяжкому перебігу Ш. При копроцитоскопії домішки слизу виявляли у більшості хворих незалежно від ступеня тяжкості, тоді як домішки лейкоцитів і еритроцитів найрідше знаходили при легкому, а найчастіше при тяжкому ступеню Ш.

Встановлено прямопропорційну залежність клінічної симптоматики від ступеня тяжкості Ш ($P < 0,05-0,01$), за винятком систолічного показника АТ, який був на одному рівні як при легкому, так і при середньому ступеню тяжкості. При тяжкому перебігу цей показник був значно нижчим, ніж при легкому та середньому, та й відсоток хворих із систолічним показником АТ нижче 100 мм рт.ст. був найбільшим при цьому ступеню ($p < 0,05$). Прояви іншої симптоматики чітко відповідали ступеню тяжкості Ш.

Кількість лейкоцитів та відсотковий склад формuli крові при легкому ступеню не відрізнялись від норми, за винятком відсоткового вмісту паличкоядерних, який був вищим від норми. При середньому ступеню тяжкості Ш усі показники, за винятком еозинofilів, змінювались порівняно з нормою. Кількість лейкоцитів, паличкоядерних, сегментоядерних збільшувалась, а вміст моноцитів і лімфоцитів – зменшувався. Більшість цих змін при середньому ступеню була достовірною і при легкому перебігу. При тяжкому ступеню Ш також спостерігали подібні зміни. Але слід відзначити, що кількість лейкоцитів при цьому ступеню була вдвічі, а паличкоядерних – у шість разів вищою за норму. Відбувалось різке зниження вмісту лімфоцитів, практично в усіх хворих встановлено анеозинofilію.

ШОЕ також відрізнялась від норми, але її зміни не залежали від ступеня тяжкості. Так, при легкому ступеню Ш ШОЕ склала ($10,97 \pm 1,33$) мм/год при нормі ($4,09 \pm 0,33$), при середньому – ($12,33 \pm 0,51$), при тяжкому – ($11,02 \pm 1,18$) мм/год ($p < 0,05$).

Гематологічні показники набували також змін при Ш. Так, вміст еритроцитів збільшувався при всіх ступенях тяжкості: при легкому він склав ($4,18 \pm 0,06$) Т/л при нормі ($4,04 \pm 0,03$) Т/л, при середньому – ($4,16 \pm 0,04$) Т/л, при тяжкому – ($4,24 \pm 0,08$) Т/л ($p < 0,01$), збільшення не залежало

від ступеня тяжкості. Кількість тромбоцитів або не відрізнялась від норми (при легкому ступеню ($185,38 \pm 6,45$) Г/л при нормі ($200,45 \pm 5,32$) Г/л), або була нижчою (середній ступінь – ($185,55 \pm 4,85$) Г/л, тяжкий – ($181,84 \pm 6,84$) Г/л, $p < 0,05$).

Гематологічні показники при СШ набували таких змін: середній об'єм еритроцитів зменшувався незалежно від статі хворого, вміст гемоглобіну в еритроцитах збільшувався, ці зміни також не залежали від статі. Відбувалось збільшення концентрації гемоглобіну в еритроцитах, але у жінок цей показник був нижчим, ніж у чоловіків. Стосовно гематокриту – він підвищувався в усіх хворих, більше в чоловіків. Загальна концентрація гемоглобіну в крові підвищувалась порівняно з нормою, за винятком жінок.

Проводячи подібні порівняння MCV, MCH, MCHC, гемоглобіну з показниками норми для чоловіків і жінок, отримуємо інші дані. Так, зменшення MCV не залежало від статі, MCH значно збільшувався у жінок ($p < 0,01$), залишаючись у нормі в чоловіків – норма ($29,90 \pm 0,30$) ПГ/мл у жінок, ($32,10 \pm 0,40$) ПГ/мл – у чоловіків. Збільшення MCHC відбувалось незалежно від статі – норма ($313,29 \pm 2,15$) г/л у жінок, ($325,71 \pm 1,76$) г/л у чоловіків. Показники гемоглобіну значно перевищували норму в жінок ($p < 0,01$), а в чоловіків не відрізнялись від неї – норма ($118,27 \pm 1,81$) г/л у жінок, ($137,44 \pm 1,63$) г/л у чоловіків. Слід звернути увагу на те, що подібні зміни відбувались і при легкому перебігу СШ. MCV зменшувався при всіх клінічних формах незалежно від них. MCH збільшувався незалежно від форми СШ, за винятком ентероколіту, при якому він залишався в нормі. MCHC збільшувався незалежно від клінічної форми хвороби. Значне збільшення гематокриту відбувалось лише при колітній формі легкого ступеня. Концентрація гемоглобіну в крові збільшувалась лише при ентероколіті.

Вивчаючи інтегративні показники ендогенної інтоксикації (табл. 1), у всіх хворих виявляли підвищення ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК і зменшення Ілімф. Перші були значно вищі у хворих жіночої статі (ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК), а Ілімф – істотно нижчий. Підвищення ЛІІ, ГПІ відбувалось при всіх ступенях тяжкості, тоді як ІЗЛК при легкому ступеню СШ не відрізнявся від норми. Ілімф не знижувався при легкому ступеню ентероколітної форми. Встановлена чітка прямопропорційна залежність показників ендогенної інтоксикації (ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК) від ступеня тяжкості хвороби та зворотна залежність Ілімф, який найбільше знижувався при тяжкому перебігу СШ.

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації при СШ в гострому періоді із врахуванням ступеня тяжкості та клінічної форми ($M \pm m$)

Показник	Усі, n=2314			Легкий ступінь, n=817			Середній ступінь, n=1174			Тяжкий ступінь, n=323					
	Усі хворі	Чоловіки	жінки	Усі хворі	коліт	гастро- ентероколіт	Усі хворі	коліт	ентероколіт	гастро- ентероколіт	Усі хворі	коліт	ентероколіт	гастро- ентероколіт	
ЛШ	1,91± 0,05	1,64± 0,06	2,19± 0,11**	1,26± 0,03	1,28± 0,03	1,15± 0,08	1,25± 0,07	1,99± 0,08***	1,40± 0,05***	2,0± 0,10***#	2,84± 0,11***	3,20± 0,13#	2,85± 0,16#	4,99± 0,19**	4,83± 0,23#
ГПІ	2,29± 0,05	1,94± 0,09	2,66± 0,13**	1,37± 0,04	1,41± 0,03	1,16± 0,09	1,38± 0,09	2,39± 0,09***	1,56± 0,06***	2,45± 0,11***	3,58± 0,13***	4,19± 0,16#	3,67± 0,19#	6,89± 0,24**	6,26± 0,28#
ІЗЛК	3,78± 0,07	3,34± 0,13	4,34± 0,21**	1,58± 0,09	1,60± 0,08	1,49± 0,09	1,75± 0,11	4,04± 0,26***	3,90± 0,21***	3,38± 0,16***	5,00± 0,18***	5,44± 0,22#	5,01± 0,18#	5,61± 0,19#	6,31± 0,29#
Іміф	0,29± 0,03	0,33± 0,02	0,25± 0,03**	0,50± 0,03	0,50± 0,02	0,56± 0,04	0,41± 0,02	0,23± 0,02***	0,26± 0,04***	0,24± 0,02***	0,23± 0,03***	0,14± 0,01#	0,14± 0,01#	0,14± 0,01#	0,12± 0,02#

Примітки: * – достовірна різниця відносно норми; ** – відносно даних у чоловіків; **жирний курсив** – відносно даних усіх обстежених своєї групи; *** – відносно даних відповідних клінічних форм легкого ступеня; # – відносно даних відповідних клінічних форм середнього ступеня; • – відносно даних інших клінічних форм відповідного ступеня тяжкості ($p < 0,05-0,01$)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зіставляючи показники інтоксикації при різних клінічних формах легкого ступеня не виявлено будь-яких особливостей, тобто відбувались помірні зміни – підвищення ЛПІ, ГПІ та зниження Ілімф, які не залежали від клінічної форми.

При середньому ступені тяжкості СШ простежується чітка залежність усіх показників, за винятком Ілімф, від клінічної форми. Так, найменші зміни відбувались при колітній формі, поступово збільшуючись при ентероколіті та досягаючи максимуму при гастроентероколіті.

Тяжкий перебіг СШ супроводжувався також подібними змінами, лише з тією різницею, що при ентероколіті та гастроентероколіті показники досягали максимальних змін і не залежали від клінічної форми, за винятком ІЗЛК, який послідовно збільшувався.

Вивчаючи гематологічні показники в гострому періоді СШ, встановлено наступне: об'єм еритроцитів зменшувався однаково при всіх ступенях тяжкості, незалежно від клінічної форми та етіології ($p < 0,01$). Вміст гемоглобіну в еритроциті при легкому ступені збільшувався при коліті та гастроентероколіті в усіх обстежених без врахування етіології; у хворих на СШ Зонне відбувались подібні зміни, причому гастроентероколітна форма супроводжувалась значним збільшенням вмісту гемоглобіну порівняно з нормою, з показниками усіх хворих та даними усіх хворих із гастроентероколітною формою СШ легкого ступеня ($p < 0,01$).

ЛПІ та ГПІ збільшувались порівняно з нормою при всіх ступенях тяжкості та клінічних формах СШ ($p < 0,01$). Також виявлені зміни цих показників порівняно з даними щодо усіх хворих (зменшення або збільшення відповідно до ступеня тяжкості). Слід відзначити, що при коліті середнього ступеня тяжкості вони були нижчими, а при гастроентероколіті – вищими, ніж показники усіх хворих на СШ відповідної етіології. Подібні зміни спостерігались при тяжкому ступені лише серед усіх хворих та при СШ, викликаному *S. sonnei*: нижчі – при коліті, вищі – при ентеро- та гастроентероколіті. Виявлена залежність ступеня збільшення ЛПІ та ГПІ від ступеня тяжкості при СШ незалежно від етіології ($p < 0,01$). Не було залежності ЛПІ при середньотяжкому ентероколіті, коліті, тяжкому гастроентероколіті (*S. flexneri*); ГПІ – при середньотяжкому коліті (*S. sonnei* та *S. flexneri*), при тяжкому гастроентероколіті (*S. flexneri*); залежності змін ЛПІ та ГПІ від етіології при легкому та середньому ступенях тяжкості СШ. При тяжкому перебігу СШ виявлена залежність ЛПІ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

від етіології лише у разі коліту (*S. sonnei*) та гастроентероколіту (*S. flexneri*), ГПІ – при коліті (*S. sonnei*, *S. flexneri*), гастроентероколіті (*S. sonnei*, *S. flexneri*), ентероколіті (*S. flexneri*). У більшості обстежених це було зниження вказаних показників порівняно з усіма хворими відповідних форм СШ, за винятком ГПІ при гастроентероколіті (*S. sonnei*), де він збільшувався.

ІЗЛК при легкому ступені не відрізнявся від норми, за винятком гастроентероколіту (*S. sonnei*) та коліту (*S. flexneri*), при яких він був вищим. При середньотяжкому СШ ІЗЛК значно перевищував показники легкого ступеня ($p < 0,01$) та лише при гастроентероколіті перевищував середні дані, отримані від усіх хворих. Не було залежності цього показника від етіології захворювання при легкому та середньому ступені тяжкості СШ. При тяжкому ступені хвороби ІЗЛК був вищим від даних середнього ступеня – усі хворі та пацієнти на СШ Зонне, за винятком коліту при останньому та практично всіх клінічних форм СШ Флекснера. Виявлено також залежність показника ІЗЛК при тяжкому ступеню СШ від етіології, на що вказують нижчі значення показників при СШ Флекснера.

Ілімф залежав від ступеня тяжкості за даними, отриманими від усіх хворих та при СШ Зонне і Флекснера ($p < 0,01$), за винятком останнього при тяжкому перебігу. Залежності Ілімф від етіології не було.

Таким чином, залежності змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації при легкому та середньому ступеню тяжкості СШ від етіології не виявлено, при тяжкому перебігу така залежність встановлена лише при деяких клінічних формах.

Значне місце в розвитку хвороби посідають токсини збудників, які спричиняють ураження клітин та їх мембран, індукцію цАМФ, розлади моторної функції кишечника, порушення всмоктувальної і травної функції, патоморфологічні зміни слизової оболонки усього травного каналу [1]. Накопичення в організмі хворих токсичних речовин ендогенного походження, утворення надлишку біологічно активних речовин є наслідком і причиною порушення обмінних процесів у клітинах, фактором розвитку та генералізації синдрому ендогенної інтоксикації [6]. Інтоксикаційний синдром супроводжується і спричиняє підвищений розпад тканин, посилення катаболізму, порушення мікроциркуляції. Значні втрати води та електролітів поглиблюють спричинене інфекційним агентом порушення периферичного кровообігу [1].

Безумовно, тяжкість і тривалість синдрому інтоксикації при хворобі визначаються концентрацією і терміном циркуляції у крові ендотоксинів збудника. Порушення мікроциркуляції у хворих частково зумовлені згущенням крові, підвищенням її в'язкості і супроводжуються збільшенням гематокриту, закупоркою капілярів форменими елементами, тромбозом, набряком, крововиливами. Для комплексної оцінки тяжкості, контролю ступеню інтоксикації і порушень мікроциркуляції слід використовувати інтегративні показники ендогенної інтоксикації та гематологічні показники, які чітко відображають ефективність проведеної терапії.

Висновки

1. Яскравість клінічної симптоматики відповідала загальноновідомим параметрам перебігу СШ і не залежала від статі хворих. Встановлено пряму, статистично достовірну залежність частоти та інтенсивності клінічної симптоматики від ступеня тяжкості СШ.

2. Встановлена чітка прямопропорційна залежність змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації (ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК) від ступеня тяжкості хвороби та зворотна залежність Ілімф. При середньому ступеню тяжкості СШ простежувалась чітка залежність показників, за винятком Ілімф, від клінічної форми.

3. Не виявлено залежності змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації при легкому та середньому ступеню СШ від етіології, при тяжкому перебігу така залежність встановлена лише при гастроентероколіті.

4. СШ супроводжувався зменшенням MCV, збільшенням MCH, MCHC, гематокриту, вмісту гемоглобіну незалежно від ступеня тяжкості та клінічної форми хвороби. Гематокрит та гемоглобін крові хворих на СШ збільшувались незалежно від етіології Ш. Об'єм еритроцитів зменшувався незалежно від ступеня тяжкості, клінічної форми та етіології захворювання.

Література

1. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
2. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн. микробиол. – 1999. – № 6. – С. 102-105.
3. Оценка микробицидной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови у больных острой дизентерией / Горобченко А.Н., Малов В.А., Грачев С.В. и др. // Инф. хвороби в практиці терапевта. – Харків, 2001. – С. 66-67.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. The tumor necrosis factor-inducing of lipopolisaccharide and ironic acid polymers is increased when they covalently linked to particles / Berntzen G., Flo T.H., Medvedev A. et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1998. – V. 5, N 3. – P. 355-361.

5. Lin Y., Zhang X., Hou F. The effects of removing circulated TNF immunoadsorption on renal changes in rabbits with endotoxin Shock // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih. – 1997. – V. 77, N 5. – P. 359-362.

6. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журн. микробиол. – 2002. – № 2. – С. 83-89.

7. Шахмарданов М.З., Бондаренко В.М., Исаева Н.П. Важность ликвидации инфекционного очага и синхронизированной коррекции нарушенной микрофлоры кишечника у больных шигеллезами // Там же. – 1998. – № 6. – С. 71-73.

8. Fink M.P., Mythen M.G. The role of gut-derived endotoxin in the pathogenesis of multiple organ dysfunction // Endotoxin in Health and Disease / H. Brade et al. (ed.). – N.Y.: Basel, 1999. – P. 855-864.

9. Волянська Л.А. Параклінічні критерії оцінки синдрому ендогенної інтоксикації при гострій дизентерії // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 1. – С. 44-46.

10. Cohen J. The detection and interpretation of endotoxemia // Intens. Care Med. – 2000. – V. 26, Suppl. 1. – P. 51-56.

11. Чемич М.Д., Бутко В.А. Використання сучасних комп'ютерних технологій при дослідженні клініко-лабораторних та епідеміологічних особливостей гострої дизентерії // Вісник СумДУ. – 2001. – № 12(33). – С. 163-168.

12. Деклараційний пат. Україна, (11) 55290 А, (51) 7 A61B10/00. Спосіб визначення об'єму регідrataції та корекції гіпокаліємії при гострих кишкових інфекційних захворюваннях // Чемич М.Д., Любчак В.О., Сніцарь А.О. Надрук. 17.03.2003; Бюл. № 3. – 10 с.

13. Чемич М.Д., Андрейчин М.А., Любчак В.О. Спосіб визначення об'єму регідrataції та корекції гіпокаліємії при гострих кишкових інфекційних захворюваннях: Інформаційний лист. – МОЗ України, Київ: Укрмедпатентінформ. – 2005. – № 149. – 4 с.

HUMAN ENDOGENOUS INTOXICATION INTEGRATIVE RATES AND HEMATOLOGIC CHANGES AT SHIGELLOSIS

M.D. Chemych, M.A. Andreychyn, V.V. Zakhlebayeva

SUMMARY. The authors examined patients with typical shigellosis of different degree of severity and clinical forms. The chief causative agents were *S. sonnei* and *S. flexneri*. Gastroenterocolitis and enterocolitis were often revealed as clinical forms of disease. The middle patients' age varied from 24 to 38. The authors studied clinical picture, changes of endogenous intoxication integrative rates and hematological rates in different degree of severity of disease. They established the dependence of these changes on the degree of severity of shigellosis. It is recommended to use endogenous intoxication integrative rates as objective criterion of severity.

Key words: shigellosis, clinical picture, integrative rates of endogenous intoxication, hematological changes.

© Валецький Ю.М., Крамаревич В.Р., 2009
УДК 616.24-002.5-085.2/3-036.8:612.68.001.6

Ю.М. Валецький, В.Р. Крамаревич

ГІСТОЛОГІЧНА ВЕРИФІКАЦІЯ ЕКСУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

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

Проаналізовано результати гістологічного дослідження біопсійного матеріалу плеври, отриманого шляхом проведення торакоскопії у 117 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, у яких мав місце ексудативний плеврит. У 82,1 % досліджуваних отримано гістологічні дані, характерні для туберкульозу плеври, у 17,9 % – таких ознак не було, а мали місце ознаки неспецифічного запального процесу.

Ключові слова: туберкульоз легень, ексудативний плеврит, гістологічна верифікація, плевральний випіт.

Останні роки спостерігається збільшення як загальної кількості плевральних випотів, так і збільшення їх частки в структурі фтизіо-пульмонологічної патології [1-4].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У більшості плевральний випіт є ускладненням інших патологій, а не безпосередньо проявом хвороби плеври. Загальновідомими, у більшості випадків, є труднощі диференційної діагностики його етіології. Особливо ця проблема стає гострою у пацієнтів старших вікових категорій та за наявності кількох патологічних станів, які потенційно можуть бути причиною плевального випоту. Якщо за допомогою сучасних стандартів ексудат від трансудату відрізнити, зазвичай, не є проблемою, то їх безпосередню причину встановити досить часто буває складно і потребує значних зусиль і наявності певного матеріально-технічного оснащення та належної кваліфікації медичного персоналу. За даними літератури, біля 15-20 % плевральних випотів залишаються невстановленої етіології [5-10]. Ось чому і зусилля багатьох науковців спрямовані на пошук нових, високо-ефективних методів і методик для верифікації етіології плевального випоту.

Торакоскопія та гістологічне дослідження біопсійного матеріалу плеври, безумовно, є одними з найбільш інформативних способів встановлення етіології плевральних випотів, а особливо – поєднання цих двох методів.

Мета дослідження – провести аналіз результатів гістологічного дослідження біопсійного матеріалу плеври у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, в яких був ексудативний плеврит.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 117 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з ексудативним плевритом, яким було виконано торакоскопію з метою санації плевральної порожнини. Одночасно проведено біопсію з патологічно змінених ділянок плеври.

Результати досліджень та їх обговорення

Хворі були госпіталізовані у хірургічне відділення Волинського обласного протитуберкульозного диспансеру в 2004-2007 рр. Діагноз у всіх спостережуваних осіб був встановлений при зверненні. У всіх пацієнтів діагноз туберкульозу легень був верифікований шляхом виявлення КСП у харкотинні методом прямої бактеріоскопії чи культуральним методом або клініко-рентгенологічно. Вік хворих коливався від 18 до 69 років, у середньому $(32,0 \pm 3,5)$ року. Чоловіків було 82 (70,1 %), жінок – 35 (29,9 %). Міських мешканців було 56 (47,9 %), сільських – 61 (52,1 %). Вогнищевий туберкульоз мав місце у 45 (38,5 %) пацієнтів, інфільтративний – у 37 (31,6 %), дисемінований – у 35 (29,9 %) (табл. 1). Фаза розпаду відмічалась у 31 (26,5 %) хворого. У всіх спостережуваних ексудативний плеврит був однобічним: у 66 (56,4 %) локалізувався у правому гемітораксі, а в 51 (43,6 %) – в лівому. Клінічний перебіг ексудативного плевриту (початок хвороби, аналіз ексудату, його кількість,

Таблиця 1

Частота клінічних форм туберкульозу в досліджуваних хворих

Рік	Клінічні форми туберкульозу						Разом	
	вогнищевий		інфільтративний		дисемінований			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2004	7	6,0	8	6,8	15	12,8	30	25,6
2005	8	6,8	9	7,7	9	7,7	26	22,2
2006	16	13,7	16	13,7	7	6,0	39	33,4
2007	14	12,0	4	3,4	4	3,4	22	18,8
Всього	45	38,5	37	31,6	35	29,9	117	100,0

Таблиця 2

Частота гістологічної верифікації туберкульозу

Рік	Гістологічна верифікація «+»		Гістологічна верифікація «-»		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%		
2004	26	22,2	4	3,4	30	25,6
2005	23	19,7	3	2,6	26	22,3
2006	35	29,9	4	3,4	39	33,3
2007	12	10,3	10	8,5	22	18,8
Всього	96	82,1	21	17,9	117	100,0

ефект від проведеної специфічної протитуберкульозної терапії) та візуальний вигляд плеври у всіх пацієнтів нагадував картину туберкульозу.

У 96 (82,1 %) досліджуваних отримано гістологічні дані, характерні для туберкульозу плеври (табл. 2), а у 21 (17,9 %) – таких ознак не було, а мали місце ознаки неспецифічного запального процесу зі змішаною лейкоцитарною інфільтрацією (у 19 – 16,2 %) та ознаки запалення з лімфоцитарною інфільтрацією (у 2 – 1,7 %).

Висновки

1. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, в яких був ексудативний плеврит, гістологічно верифікувати туберкульоз плеври вдалось у 82,1 % випадків, хоча даних за іншу причину гідротораксу в досліджуваних пацієнтів не виявлено.

2. Припускаємо, що 82,1 % є гранично допустимою можливістю верифікації туберкульозу плеври гістологічним методом, навіть за наявності легеневого туберкульозу.

3. Відсутність гістологічних даних за туберкульоз плеври не може заперечити туберкульозну етіологію плевриту.

4. Висновок про етіологію ексудативного плевриту можна робити тільки на основі комплексного обстеження хворого, включаючи не лише дані гістологічного дослідження плеври, а й клініко-рентгенологічні й лабораторні дані та шляхом проведення диференційної діагностики з плевритами іншого походження.

5. Причини відсутності гістологічних ознак туберкульозу плеври у хворих на туберкульоз легень у поєднанні з ексудативним плевритом потребують подальшого вивчення.

Література

1. Лискина И.В. Малоинвазивные хирургические процедуры в диагностическом алгоритме при синдроме плеврального выпота неясного генеза (клинико-морфологические со-

поставления) // Укр. мед. часопис. – 2005. – Т. 47, № 3. – С. 25-30.

2. Фещенко Ю.И., Лискина И.В., Опанасенко Н.С. Распространенность плевральных выпотов различной этиологии среди населения Украины // Журнал АМН України. – 2004. – Том 10, № 3. – С. 486-497.

3. Marel M. Epidemiology of pleural effusion // Eur. Respir. Mon. – 2002. – V. 22. – P. 146-156.

4. Новые возможности в диагностике экссудативных плевритов неясной этиологии / Лискина И.В., Суслов Е.И., Опанасенко Н.С., Куц В.В. // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – №1. – С. 47-50.

5. Дужий И.Д. Заболевания плевры, диагностические, хирургические и терапевтические аспекты. – К.: Здоровье, 1997. – 432 с.

6. Дужий И.Д. Клінічна плеврологія. – К.: Здоров'я, 2001. – 384 с.

7. Дужий І.Д., Крамаревич В.Р. Торакоскопічна санація плевральної порожнини як важливий фактор оптимізації процесу лікування туберкульозних плевритів // Вісник Сумського державного університету. – Суми, 2004. – С. 100-102.

8. Гетьман В.Г. Клінічна торакоскопія. – К.: Здоров'я, 1995. – 286 с.

9. Парфры Х., Чайлверс Э.Р. Заболевания плевры: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2003. – № 1. – С. 28-34.

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

HISTOLOGICAL VERIFICATION OF EXCUDATE PLEURITIS IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

Yu.M. Valetsky, V.R. Kramarevych

SUMMARY. The results of histological research of biopsy material of pleura, obtained at thoracoscopy in 117 patients with the first diagnosed lung tuberculosis were analyzed. In 82,1 % examined patients histological information was specific for tuberculosis of pleura. In 17,9 % – such signs were absent, but the signs of non-specific inflammatory process took place.

Key words: lung tuberculosis, excudate pleuritis, histological verification, pleural exudate.

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

СПЕЦИФІЧНІ УРАЖЕННЯ ГОРТАНІ ТА БРОНХІВ У ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведені дані про частоту, характер специфічних уражень гортані та бронхів у хворих на легеневиий туберкульоз, їх вплив на ефективність лікування і функціональний стан легенево-серцевого апарату.

Ключові слова: туберкульоз легень, гортані, бронхів, ефективність лікування.

В теперішні роки туберкульоз є найзагрозливішою хворобою для всього людства. Сучасна епідемія туберкульозу набула глобальних масштабів, у тому числі і в Україні [1]. В умовах епідемії туберкульозу спостерігається тяжкий його перебіг, у структурі захворювання збільшилася кількість дисемінованих, інфільтративних форм і казеозних пневмоній, значно зросло число хворих з резистентними формами туберкульозу, а також з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом [2-7]. Сучасний клінічний патоморфоз туберкульозу є частою причиною його діагностики в за давних формах [4]. Перебіг туберкульозу легень, як і ефективність лікування, значною мірою залежать від його ускладнень, зокрема таких як туберкульоз бронхів і гортані.

Мета роботи – вивчити особливості клініки, діагностики, функцію легенево-серцевого апарату та ефективність лікування у хворих на туберкульоз легень, ускладнений специфічним ендобронхітом і ларингітом.

Пацієнти і методи

Дослідження гортані проводилося у 1500 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) з використанням непрямой ларингоскопії, у 27 осіб – і фібрларингоскопії. Стан бронхіального дерева вивчали при фібробронхоскопії у 561 хворого, з яких у 454 пацієнтів був вперше виявлений, у 54 – рецидив і у 53 обстежених – хронічний туберкульоз легень. Крім специфічних досліджень (ларингоскопії і фібробронхоскопії) використовували клінічні, рентгенологічні, лабораторні, пневмотахометричні, електрокардіографічні, математичні та статистичні методи дослідження з визначенням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Із загальної кількості обстежених хворих (1500) туберкульоз гортані констатовано у 2,1 % пацієнтів, серед яких переважали особи чоловічої статі (85,4 %), жителі сільської місцевості (83,6 %), курці (60,0 %) і ті, що вживали алкоголь (58,2 %). Серед клінічних форм туберкульозу легень переважала дисемінована (76,4 %), рідше – інфільтративна (20,0 %) і фіброзно-кавернозна (3,6 %). Порожнини розпаду спостерігали у 83,6 %, мікобактерії туберкульозу виділяли 92,7 % хворих. На фоні значної туберкульозної інтоксикації, легенево-гортанної та серцевої симптоматики відмічено зниження резистентності організму, що проявлялося меншою туберкуліновою чутливістю, оскільки проба Манту (з 2 ТО) у 26,1 % хворих була сумнівною і негативною.

Загалом, у хворих на туберкульоз легень, ускладнений специфічним ларингітом, спостерігався тяжкий клінічний перебіг захворювання порівняно з пацієнтами без цього ускладнення. Горлова симптоматика проявлялася захрипністю голосу – у 83,6 %, болем у горлі – у 50,9 %, дисфагією – у 18,2 % пацієнтів. Інфільтративна форма туберкульозу гортані констатована у 80,0 % хворих, рідше виразкова – у 20,0 % осіб. Характер реакції в більшості пацієнтів (у 74,5 %) був продуктивний і лише у 25,5 % осіб – ексудативний. Порівняно частіше спостерігалось комбіноване ураження вестибулярного і середнього відділів гортані (у 63,6 %). Ураження середнього відділу гортані відмічено у 34,6 % хворих. На стороні вираженого легеневого чи деструктивного процесу ураження гортані спостерігалось у 87,3 % пацієнтів.

27,3 % хворих скаржились на розлади з боку серцево-судинної системи. Тахікардія спостерігалась у 52,7 % осіб. Відмічено достовірне зниження середнього динамічного тиску ($83,00 \pm 1,67$) мм рт. ст. порівняно з хворими без ураження гортані ($88,23 \pm 1,38$) мм рт. ст., а також систолічного об'єму крові, відповідно ($49,50 \pm 1,24$) і ($53,00 \pm 1,16$) мл ($p < 0,05$). В осіб з туберкульозним ларингітом було

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

суттєвіше зниження життєвої ємності легень (ЖЄЛ), відповідно $(64,00 \pm 2,35)$ і $(71,00 \pm 2,22)$ % ($p < 0,01$), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) – $(60,00 \pm 2,66)$ і $(72,00 \pm 2,44)$ %, максимальної вентиляції легень (МВЛ) – $(70,00 \pm 3,62)$ і $(82,00 \pm 2,43)$ %, проби Тіффно $(70,00 \pm 2,56)$ і $(76,00 \pm 1,36)$ % відповідно ($p < 0,05$). Наведені дані свідчать про значні, переважно обструктивно-рестриктивні порушення вентиляції, що зумовлені легенеvim і гортанним процесом.

Зміни ЕКГ проявлялись переважно гіпоксією і дифузними змінами міокарда, перевантаженням правої половини серця внаслідок вираженої туберкульозної інтоксикації, спазму легеневих судин.

В результаті загальноприйнятої антимікобактерійної терапії, із застосуванням місцевого лікування у хворих на ВДТБЛ, ускладнений специфічним ларингітом, загоєння порожнин розпаду настало у 65,2 %, припинення бактеріовиділення у 92,2 % пацієнтів. Закриття каверн у хворих без ураження гортані було у 73,9 % ($p < 0,05$). До цього ж, у хворих на туберкульоз легень і гортані видужання відбулося із значнішими залишковими змінами в легенях.

Таким чином, для хворих на туберкульоз легень, ускладнений специфічним ларингітом, властивий тяжкий перебіг із значною туберкульозною інтоксикацією і порушенням функціонального стану легенево-серцевого апарату, а також нижча ефективність лікування. Видужання частіше супроводилось значними залишковими змінами в легенях, що в кінцевому підсумку у деяких пацієнтів проявлялось перевантаженням правої половини серця.

Стосовно другої частини нашого дослідження – вивчення стану бронхіального дерева у хворих з різними типами і формами туберкульозного процесу. З'ясувалося, що у хворих на ВДТБЛ і з рецидивами (РТБЛ) ендоскопічна картина була доволі схожою. Зокрема, у пацієнтів з ВДТБЛ специфічний ендобронхіт констатовано у 24,0 %, неспецифічний – у 22,0 % хворих; в осіб з рецидивами – відповідно у 20,8 і 20,8 %. В той же час, у хворих на хронічний туберкульоз легень (ХТБЛ) туберкульоз бронхів виявлено у 53,7 % осіб. Неспецифічні ендобронхіти майже однаково часто спостерігалися при різних типах туберкульозу – відповідно у 21, 20 і 22 % хворих.

Загалом, специфічні ендобронхіти частіше спостерігалися при первинних (у 32,4 %), дисемінованих (у 33,3 %) та інфільтративних (у 25,0 %) формах,

проте найчастіше при хронічних формах туберкульозу легень (53,7 %).

У хворих на туберкульоз легень, ускладнений специфічним ендобронхітом, туберкульозна інтоксикація, хрипи, легенево-серцеві порушення, зміни з боку гемограми були значнішими, ніж у пацієнтів при нормальному стані бронхіального дерева. Крім цього, у них частіше спостерігалася хіміорезистентність, непереносність препаратів і, як результат, нижча ефективність лікування.

Для коректного і достеменного аналізу вивчали клініко-рентгенологічну картину, функцію легенево-серцевого апарату та ефективність лікування у хворих лише однієї клінічної форми – вперше діагностованого інфільтративного туберкульозу легень залежно від стану бронхіального дерева. Із загальної кількості (268) хворих на інфільтративний туберкульоз легень осіб чоловічої статі було 73 %, жіночої – 27 %, віком від 17 до 72 років. Мікобактерії туберкульозу виділяли 72 %, порожнини розпаду спостерігалися у 75 % хворих. За результатами бронхологічного дослідження, специфічний ендобронхіт виявлено у 25 % і неспецифічний – у 25,4 % пацієнтів. У 49,6 % осіб патологічних змін у бронхах не відмічено. За характером патоморфологічних змін, туберкульоз бронхів проявлявся в таких формах: інфільтративній – у 77,6 %, виразковій – у 4,5 %, норицевій – у 6,0 % і рубцевій – у 11,9 % пацієнтів. Специфічні ендобронхіти локалізувалися переважно на стороні поширеного, деструктивного легеневого процесу. Туберкульозний ендобронхіт частіше спостерігався в осіб віком понад 30 років (у 61,2 %). Неспецифічні ендобронхіти проявлялися, в основному, у формі катаральних, рідше – катарально-гнійних, гіпертрофічних і атрофічних ендобронхітів.

Початок захворювання у більшості хворих на туберкульоз легень з ендобронхітами неспецифічного і специфічного характеру був гострим і підгострим, порівняно з пацієнтами без бронхіальної патології.

У хворих на туберкульоз легень і специфічний ендобронхіт скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи спостерігалися у 49,3 % пацієнтів, з неспецифічним ендобронхітом – у 44,1 %, за відсутності патологічних змін у бронхах – у 21,1 % осіб ($p < 0,05$).

У хворих з ураженням бронхів, передусім неспецифічного характеру, порівняно з пацієнтами без ураження бронхів, відмічалось почастишання пульсу, підвищення артеріального і середньодинамічного тиску ($p > 0,05$). Ударний $(52,63 \pm 1,47)$ і

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хвилинний ($4444,83 \pm 159,12$) мл об'єм крові були достовірно ($p < 0,05$) меншими лише у хворих із специфічним ендобронхітом, у порівнянні з пацієнтами без ураження бронхів, відповідно ($58,05 \pm 0,98$) і ($4838,38 \pm 103,08$) мл. Це свідчить про більш виражені зміни серцевого м'яза внаслідок туберкульозної інтоксикації та гіпоксії. При цьому спостерігався підвищений периферійний опір ($176,75 \pm 8,70$) кПахс/л, внаслідок включення компенсаторних механізмів (вазоконстрикції) на зниження хвилинного об'єму крові. При нормальному бронхіальному дереві периферійний опір становив ($155,77 \pm 4,41$) кПахс/л. Однак, вазоконстрикція підвищенням периферійного судинного опору зумовлює подальше перевантаження, ушкодження серця та прогресування серцевої недостатності.

Порушення функції зовнішнього дихання у хворих з бронхіальною патологією спостерігалось частіше і було більш вираженим. У хворих на ВДТБЛ, ускладнений специфічним ендобронхітом, достовірно ($p < 0,05$) були знижені ФЖЄЛ ($74,06 \pm 1,62$) %, ОВФ₁ – ($60,11 \pm 1,12$) %, індекс Тіфно – ($68,12 \pm 1,53$) % і МВЛ – ($72,05 \pm 1,98$) %, порівняно з пацієнтами без патологічних змін у бронхіальному дереві – відповідно ФЖЄЛ ($79,05 \pm 1,15$) %, ОВФ₁ – ($65,17 \pm 0,96$) %, індекс Тіфно – ($71,88 \pm 1,13$) % і МВЛ – ($76,55 \pm 1,04$) %. Це є доказом того, що хворим з ендобронхітом специфічного характеру властиві більш виражені порушення ФЗД, переважно за обструктивним типом.

За результатами ЕКГ констатоване достовірно ($p < 0,05$) вкорочення інтервалів Q-T, R-R у хворих з ураженням бронхів, що зумовлено почастішанням серцевих скорочень. Також спостерігалось зниження сумарного вольтажу $R_1 + R_2 + R_3$ і $T_1 + T_2 + T_3$, почастішання випадків з депресією сегмента S-T_{V1} і S-T_{V6}, що є доказом погіршення метаболізму серцевого м'яза і його скоротливої здатності. Відмічено зміщення електричної осі вправо, схильність до перевантаження правої половини серця.

Отже, для хворих на ВДТБЛ, ускладнений специфічним чи неспецифічним ендобронхітом, властиві виражені порушення функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи. Ці зміни характеризувалися порушеннями бронхіальної прохідності, зниженням вентиляційної здатності легень, гіпоксією та дифузними змінами в міокарді й перевантаженням правої половини серця.

Серед хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень порожнини

розпаду виявлені у 75,0 %, мікобактерії туберкульозу виділяли 71,6 % пацієнтів, зокрема, із специфічним ендобронхітом відповідно – у 66,7 і 82,1 %, з неспецифічним – у 83,8 і 70,6 %, без патології бронхів – у 75,2 і 66,9 % хворих. Важливо і те, що у пацієнтів з туберкульозом бронхів і при найменшому відсотку порожнин розпаду частіше виявлялися мікобактерії туберкульозу.

В результаті комплексної антимікобактерійної терапії порожнини розпаду загоїлися у 75,6 %, знебацелення наступило у 90,6 % осіб. Загоєння каверн і знебацелення у хворих з нормальним бронхіальним деревом констатовано відповідно у 77 і 90 %, у пацієнтів з неспецифічним ендобронхітом – у 75,4 і 93, 8 %, а в осіб з туберкульозом бронхів – у 72,7 і 89,1 %. До того ж, строки загоєння порожнин розпаду і знебацелення у хворих із специфічним ендобронхітом були більш тривалими, ніж у пацієнтів з неспецифічним ендобронхітом і, передусім, у осіб без патології бронхів.

Важливе значення, окрім знебацелення і загоєння каверн, має характер залишкових змін після основного курсу лікування. З'ясувалося, що у пацієнтів, у яких легеневий процес був ускладнений туберкульозом бронхів, видужання частіше супроводжувалося вираженими залишковими змінами в легенях, порівняно з особами без бронхіальної патології, відповідно у 31,3 і 13,5 % ($p < 0,05$). В подальшому це частіше проявлялося рецидивами, а також негативно відображалось на функціональному стані легенево-серцевого апарату.

Висновки

1. У хворих на туберкульоз легень специфічний ларингіт спостерігався у 2,1 % пацієнтів, серед яких значно переважали особи чоловічої статі, жителі сільської місцевості, а також курці та алкоголіки. Частіше ураження гортані було при дисемінованій, рідше при інфільтративній та фіброзно-кавернозній формі туберкульозу легень.

2. Специфічні ендобронхіти частіше виявлялися при первинних, дисемінованих та інфільтративних формах туберкульозу легень і, передусім, хронічних. У хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень специфічні ендобронхіти констатовано у 25,0 %, неспецифічні – у 25,4 % пацієнтів.

3. У хворих з ураженням гортані чи бронхів, переважно специфічного характеру, значніші явища туберкульозної інтоксикації, порушення функції

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зовнішнього дихання і серцево-судинної системи. У них рідше загоювалися порожнини розпаду і в пізніші строки, як і знебацилення. Репаративні процеси завершувалися значними залишковими змінами, що при певних умовах може бути сприятливим фоном для розвитку хронічного легеневого серця.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Організація протитуберкульозної допомоги населенню: Виробниче видання. – К.: Здоров'я, 2006. – 656 с.
2. Ткаченко Т.Е., Хамбуров Х.Д., Ткаченко Н.А. Выраженность клинических признаков туберкулёзного процесса у впервые выявленных больных // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2006. – № 9. – С. 31-37.
3. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії / Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 2. – С. 49-53.
4. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Кутишенко М.С. Симптоми захворювання та рентгенологічні зміни в легенях під час діагностування туберкульозу легень у пацієнтів з позитивним мазком мокротиння в умовах епідемії туберкульозу // Там само. – 2007. – № 4. – С. 5-8.

5. Процюк Р.Г. Особенности перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Там само. – 2007. – № 4. – С. 9-13.

6. Lodenkemper R., Sagebiel D., Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2002. – V. 20, Suppl. 36. – P. 66-67.

7. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with the HIV epidemic / Corbett E.I., Watt C.J., Walker N. et al. // Arch. Intern. Med. – 2003. – V. 163. – P. 1009-1021.

SPECIFIC DEFEATS OF LARYNX AND BRONCHIAL TUBES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

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

SUMMARY. The article adduces the data on frequency, character of specific defeats of larynx and bronchial tubes in patients with pulmonary tuberculosis, their influence on efficiency of treatment and functional state of cardio-pulmonary apparatus.

Key words: tuberculosis of lungs, larynx, bronchi, efficiency of treatment.

© Бабакулов А.Ш., Хамраєв Ш.Ш., Ходжаєв Ш.Ш., 2009
УДК 617.576-617.577-001-002.3-06:616-084

А.Ш. Бабакулов, Ш.Ш. Хамраєв, Ш.Ш. Ходжаєв

РЕЗУЛЬТАТИ БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ З ВІДКРИТИМИ М'ЯКОТКАНИННИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ КИСТІ І ПАЛЬЦІВ

Республіканський спеціалізований центр хірургії крупних суглобів і кисті,
Ташкентська медична академія (Республіка Узбекистан)

Проведено бактеріологічне дослідження мікрофлори рани 127 хворих з відкритими м'якотканинними пошкодженнями кисті і пальців, яким здійснювали хірургічну обробку в трьох видах. Результати досліджень показали, що після хірургічної обробки ріст мікрофлори відзначався у 33,3 % хворих першої групи (ім проводили хірургічну обробку рани за загальноприйнятою тактикою), у 8 % представників другої групи (отримували первинну хірургічну обробку з вакуумуванням рани) і лише у 3,3 % пацієнтів третьої групи, які додатково отримували ще й антисептичний розчин «Цитеал».

Ключові слова: кисть і пальці, відкриті пошкодження, вакуумування, цитеал.

Лікування відкритих пошкоджень кисті і пальців залишається одним з актуальних розділів екстреної травматології. Складність вирішення цієї проблеми зумовлена в першу чергу особливістю анатомо-фізіологічної будови і функцією органа [1-4].

За даними літератури, серед всіх пошкоджень опорно-рухової системи на травми кисті припадає від 19,1 до 46,6 % випадків. Незалежно від широ-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кого профілактичного використання різних антибіотиків, при недостатній первинній хірургічній обробці ранова інфекція ускладнює перебіг відкритих пошкоджень кисті й пальців у 4-21 % хворих, досягаючи 65 % при тяжкій травмі [2-4].

Тенденція до збільшення частоти ускладнень при пошкодженнях кисті й пальців, що нерідко призводять до серйозних функціональних порушень, вимагає, у свою чергу, більш ефективних способів профілактики гнійно-запального і рубцево-злукового процесу.

Мета дослідження – вивчення і вироблення комплексної системи хірургічного лікування хворих з відкритими м'якотканинними пошкодженнями кисті та пальців, яка включає заходи профілактики розвитку гнійно-запального процесу і сприяє повноцінному проведенню реконструктивно-відновних операцій.

Пацієнти і методи

У відділенні екстреної травматології Ташкентської медичної академії і в Республіканському спеціалізованому центрі хірургії суглобів і кисті за період з 2005 по 2008 рр. під нашим спостереженням перебувало 127 хворих з відкритими м'якотканинними пошкодженнями кисті й пальців. Серед оперованих хворих чоловіків було 104 (81,9 %), жінок – 23 (18,1 %). Більшість хворих (77,9 %) у момент травми були в молодому і працездатному віці від 15 до 40 років.

Усі пацієнти були розподілені на три клінічні групи. Першій групі, яка складалась з 43 осіб, проводилась хірургічна обробка за загальноприйнятою тактикою. Другій групі (38 хворих) проводилась первинна хірургічна обробка з вакуумуванням. Третій групі хворих (46) додатково до всього вище перерахованого застосовувався антисептичний розчин «Цитеал».

Загальноприйнятий метод первинної хірургічної обробки не може бути повністю здійснений відносно рівно-забитих ран, що мають велику зону пошкодження м'яких тканин і глибокі порожнини. Скільки б рана не очищалася милом, щіткою, струменем води й антисептиками, усунути мікрофлору і видалити з рани сторонні тіла, фрагменти вільно лежачих тканин неможливо.

Враховуючи це, нами було вирішено зробити деякі корективи в плані первинної хірургічної обробки, які могли б розкрити можливості ширшого підходу до одночасних первинно-відновних операцій. Вважаємо, що найприйнятнішим способом, зі всіх раніше запропонованих, є метод вакуумування ран.

Використаний нами апарат є модифікацією вакуумної помпи ВН-461. Він складається з помпи, приймача рідини, двох шлангів і декількох наконечників різної

форми і величини. Негативний тиск, створюваний помпою, значно знижує кількість або повністю усуває мікрофлору ран.

Вивчаючи дані літератури, ми зіткнулися з рядом спірних питань з приводу механічного очищення порожнини ран за допомогою вакуум-насоса.

Так, за даними Е.Г. Локшиної [5], для якнайкращої аспірації вмісту рани необхідно дотримувати дистанцію 2-3 мм від поверхні рани, оскільки при безпосередньому приляганні наконечника до тканин утворюється закупорка просвіту наконечника м'якими тканинами, і видалити вміст буде складно. За даними Л.Г. Клопова та ін., наконечник повинен безпосередньо прилягати до тканин, тільки при цьому створюється негативний тиск і усувається мікрофлора [6-8]. Ми вважаємо найоптимальнішим проведення вакуумування в три етапи: I – механічне очищення, II – визначення ступеня життєздатності тканин, III – створення негативного тиску.

В нашому арсеналі є декілька наконечників різної величини і форми. Для механічного очищення рани наконечник з ложкоподібним кінцем встановлювали в шланг вакуум-відсмоктувача. За допомогою цього наконечника відсмоктували і вишкрібали краї і дно рани. Одночасно асистент зрошував рану розчинами антисептика. Антисептик необхідно вводити в порожнину рани під струменем, щоб розрідити вміст рани. При осумкованих ранах або при ушкодженнях, де потрібен найделікатніший підхід, використовували наконечник малого розміру. Вищезгадані наконечники застосовували з механічною метою, тобто для витягання вмісту рани. В таких випадках, на нашу думку, необхідно притримувати наконечник на відстані від поверхні рани або періодично занурювати інструмент в рану.

Для визначення ступеня життєздатності підозрілих тканин застосовували наконечник малого розміру. Тканини за наявності ознак життєздатності кровили і набували яскраво-червоного забарвлення. Тканини, в яких не було ознак життєздатності, не зазнавали змін і після вакуумування виглядали блідими й сіклися. Посічені краї ран були досліджені морфологічно. Дослідження показало, що всі підозрілі тканини, які сіклися після визначення ступеня життєздатності за допомогою вакуум-відсмокткування, виявилися нежиттєздатними.

Для створення негативного тиску застосовували інший наконечник, кінець якого нагадує сопілку (кратероподібна форма). Для створення негативного тиску наконечник щільно приставляли до тканин. При пошкодженнях кисті й пальців застосовували низько дозований вакуум, тривалість якого при свіжих ранах повинна становити 15-20 хв.

Третій групі хворих, яка складалась з 46 осіб, вакуумування проводили з одночасним промиванням роз-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

чином «Цитеал». Принципи хірургічної обробки другої і третьої груп відрізняються тільки у використанні різних антисептичних розчинів.

Піноутворювальний розчин «Цитеал» завдяки трьом компонентам (хлоргексидин, гексамідин діізотіонат, хлоркрезол) має: бактеріостатичну дію на грампозитивні і грамнегативні бактерії, бактерицидну – на *P. aeruginosa*, фунгістатичну – на гриби роду *Candida*.

Препарат ефективний в біологічних середовищах (гній, кров, серозна рідина), утворює піну з приємним запахом і не подразнює шкіру. Він зберігає терапевтичний ефект протягом 18 год. При обробці хірургіч-

них ран він повинен застосовуватися в розведеному вигляді з фізіологічним розчином 1:10.

Результати досліджень та їх обговорення

З метою контролю ефективності вищезазначених видів первинної хірургічної обробки проводили бактеріологічне дослідження до і після операції. Досліджено 80 хворих, всього вивчено 160 бактеріологічних посівів.

При цьому у 10 осіб (12,5 %) росту мікрофлори до первинної обробки ран не було зафіксовано (табл. 1).

Таблиця 1

Склад мікрофлори, виділеної з рани хворих до і після лікування
(абс./% від кількості виділених штамів)

Мікроорганізм	Група хворих					
	1-а (n=43)		2-а (n=38)		3-я (n=46)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>S. epidermidis</i>	6/20,7 %	1/12,5 %	11/42,3 %	–	4/14,8 %	–
<i>S. aureus</i>	2/6,8 %	–	3/11,5 %	–	4/14,8 %	–
<i>S. haemolyticus</i>	7/24,1 %	2/25 %	4/15,4 %	–	10/37,0 %	–
<i>S. saprophyticus</i>	–	–	1/3,9 %	–	4/14,8 %	–
<i>E. coli</i>	5/17,2 %	3/37,5 %	2/7,6 %	–	3/11,2 %	–
<i>P. mirabilis</i>	–	–	1/3,9	–	–	–
<i>Enterobacter sp.</i>	1/3,6 %	–	–	–	–	–
<i>Klebsiella sp.</i>	1/3,6 %	–	–	–	–	–
<i>P. aeruginosae</i>	1/3,6 %	1/12,5 %	1/3,9 %	1/50 %	1/3,7 %	1/100 %
<i>Candida sp.</i>	6/20,7 %	1/12,5 %	3/4,5 %	1/50 %	1/3,7 %	–
Всього виділено	29	8	26	2	27	1

Частка стафілококів, виділених з рани у першої групи хворих, склала 51,7 %, серед них частка коагулазопозитивних становила 26,7 %, коагулазонегативних – 73,3 %. Знахідки мікрококів і грампозитивних неідентифікованих паличок (коринебактерії) були одиничними. Серед грамнегативних бактерій найбільша частка належала кишковій паличці (62,5 %) і найменша – протею (12,5 %), ентеробактеру (12,5 %) і синьогнійній паличці (12,5 %).

У другій групі хворих частка грампозитивних бактерій була вищою (73,1 %) в 1,3 разу, порівняно з пацієнтами першої групи, серед них коагулазопозитивні стафілококи склали 15,8 %, що в 1,7 разу нижче від показників першої групи, а коагулазонегативні – 84,2 %, перевищуючи відповідну цифру 1-ї групи в 1,1 разу. Грамнегативні бактерії в основному були представлені, як і у першій групі, кишковою паличкою (50 %) і по одному випадку протею і синьогнійної палички.

Найбільша частка грампозитивних бактерій була у хворих третьої групи (81,5 %), що вище в

1,6 разу від показників 1-ї групи і в 1,1 разу – другої. З них коагулазопозитивні стафілококи склали 18,2 %, що нижче за показники 1-ї групи в 1,5 разу, але вище таких (в 1,2 разу) другої групи. Коагулазонегативні стафілококи склали 81,2 %, серед яких домінував новий вид *S. haemolyticus* (55,6 %). Грамнегативна флора не вирізнялася великою різноманітністю і була представлена лише кишковою (75 %) і синьогнійною паличками (25 %). Концентрації всіх виділених мікроорганізмів були в межах 10^4 - 10^5 КУО/г.

З наведених результатів випливає, що у третьої групи хворих відзначені суттєві позитивні зсуви в мікрофлорі рани порівняно з першою і другою групами. Ці зсуви проявлялися як у зниженні числа виділених мікроорганізмів у 8 разів порівняно з першою групою і в 2 рази порівняно з другою групою, а також у змінах кількісного складу виділеного мікроорганізму, тобто зниження його концентрації в 1,7 разу.

Найближчі результати лікування були вивчені у 95 (74,8 %) пацієнтів, терміном до 4-5 тижнів. Пер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

винне загоєння рани було досягнуте у 82 (86,3 %) випадках, вторинне – у 13 (13,7 %) хворих. Поверхневий некроз шкіри був відзначений у 10 (10,5 %) хворих, нагноєння рани у 3 (3,2 %) пацієнтів.

Первинне загоєння в першій групі відзначено у 21 (67,7 %) хворого, у другій – у 32 (94,1 %) і в третій – у 29 (96,7 %) пацієнтів. Поверхневий некроз спостерігався в першій групі у 7 (22,5 %) хворих, в другій – у 2 (5,9 %) випадках, у третій – в одному випадку (3,3 %). Глибокого некрозу не було. Нагноєння рани виявлено в першій групі хворих у трьох випадках.

Висновок

Вивчення найближчих і віддалених результатів лікування хворих з відкритими м'якотканинними пошкодженнями кисті й пальців показало, що частота несприятливих вислідів при первинній хірургічній обробці із застосуванням методу вакуумування й антисептика «Цитеал» значно менша, ніж у контрольній групі, якій здійснювали лише хірургічну обробку рани за загальноприйнятою тактикою.

Література

1. Низов О.Н. Восстановительные операции при тяжелых открытых повреждениях кисти в условиях нарушенного кровообращения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2007. – 22 с.
2. Каюмхаджаев А.А. Реконструктивная микрохирургия в лечении повреждений верхних и нижних конечностей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Ташкент, 2004. – 33 с.
3. Минаев Т.Р., Юлдашев А.А., Низов О.Н. Реконструктивные вмешательства при травматических повреждениях дистальных фаланг пальцев кисти // Актуальные вопросы пластической хирургии: Сб. тез. 1-ой науч.-практ. конф. пластической хирургии. – Ташкент, 2008. – С. 133-135.
4. Митрофанов В.Н., Самойлов В.А., Митрофанов Н.В. Локальная профилактика ранних послеоперационных осложнений при лоскутной пластике // Там же. – Ташкент, 2008. – С. 135-137.

5. Локшина Е.Г., Федотов П.А. Применение вакуумирования с одновременным промыванием ран растворами антисептиков при хирургической обработке открытых травм кисти // Матер. VII съезда травматологов-ортопедов Укр.ССР. – Харьков, 1975. – С. 72-75.

6. Клопов Л.Г. Применение метода вакуумирования при хирургической обработке открытых повреждений конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970. – 15 с.

7. Ларичев А.Б., Кузьмин В.С., Антонюк А.В. Ваккум-терапия в лечении флегмон кисти с обширным дефектом мягких тканей // Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации при повреждениях и заболеваниях верхней конечности: I международный конгресс. – М., 2007. – С. 409-410.

8. Каражаев К.Ш. Усовершенствованный метод вакуумно-аспирационной обработки огнестрельных ран конечностей // Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации повреждений и заболеваний кисти: II юбил. науч.-практ. межд. конф. – М., 2005. – С. 139-140.

RESULTS OF BACTERIOLOGIC RESEARCH OF PATIENTS WITH OPEN SOFT TISSUE INJURIES OF HAND AND FINGERS

A.Sh. Babakulov, Sh.Sh. Khamrayev, Sh.Sh. Khodjayev

SUMMARY. The article includes the results of bacteriologic research of patients with open soft tissue injuries of hand and fingers, which were divided into three groups. Each group went through three different types of the first surgical cleansing. Material is based on treatment results of 127 patients with open soft tissue injuries of hand and fingers. The results of research have shown that after the first surgical cleansing microflora growth was noticed in 33,3 % cases in the first group, in 8 % cases in the second and only in 3,3 % cases in the third group who got additionally antiseptic solution «Cyteal».

Key words: hand and fingers, open injuries, vacuuming, cyteal.

М.Т. Ковальчук

СИНДРОМ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ РОЗАЦЕА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У хворих на розацеа виявлено підвищення вмісту МСМ 254 і 280 та показника сорбційної здатності еритроцитів. На тлі супутніх демодекозу та лямбліозу концентрація МСМ обох фракцій була вища, ніж за одного розацеа або поєднання його лише з лямбліозом.

Ключові слова: розацеа, синдром ендогенної інтоксикації, МСМ, сорбційна здатність еритроцитів.

Під ендогенною інтоксикацією (ЕІ) розуміють складний, багатоступінчастий, прогресуючий патологічний процес, який перебігає стадійно від початкової токсемії з первинного вогнища ураження до ендотоксикозу різного ступеня, зумовленого тяжкістю пошкодження біологічних мембран [1, 2].

Концепцію синдрому «метаболічної інтоксикації» розробила видатний український вчений Л.Л. Громашевська на підставі багаторічних досліджень [3, 4]. Вона полягає в тому, що при патологічних змінах, особливо за тривалого перебігу, у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість продуктів метаболізму, більшість з яких належить до так званих молекул середньої маси (МСМ) (від 300-500 до 5000 D), які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі [3-7].

Досить точним критерієм наявності та ступеня синдрому метаболічної інтоксикації в організмі є концентрація МСМ у крові хворих [3]. МСМ у невеликій кількості присутні в організмі здорових людей. Головну частину МСМ складають пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів та ін. Цей показник використовується як маркер інтоксикації різного ґенезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу.

За останні роки серед дослідників проблеми ЕІ зросла цікавість до МСМ. Встановлена пряма залежність між ступенем ЕІ та концентрацією МСМ [3].

Системна дія токсинів найперше проявляється зміною якісних і кількісних показників периферичної крові [5, 7]. Еритроцити одними з перших контактують з токсичними субстанціями, що в умовах токсемії в надмірних концентраціях надходять у кров'яне русло [7]. Це призводить до суттєвого зниження їх кількості, що, до певної міри, можна трактувати як неспецифічну ознаку ендотоксикозу. У роботах багатьох авторів встановлено чітку кореляцію між змінами властивостей клітинних мембран внутрішніх органів і мембран еритроцитів, що дозволяє використовувати останні як природну модель для дослідження патологічного процесу [3].

Метою роботи було дослідити показники ЕІ, зокрема МСМ та сорбційної здатності еритроцитів, у хворих на розацеа в поєднанні з демодекозом і лямбліозом.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 162 хворих, віком від 19 до 60 років, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в ТОШВД. Жінок було 142, чоловіків – 20.

Хворих поділено на 3 групи, з них 1-а група – 37 пацієнтів із розацеа, 2-а група – 67 хворих із розацеа і лямбліозом, 3-я група (64) – розацеа з лямбліозом і демодекозом. Контрольну групу склали 25 здорових людей віком від 18 до 27 років.

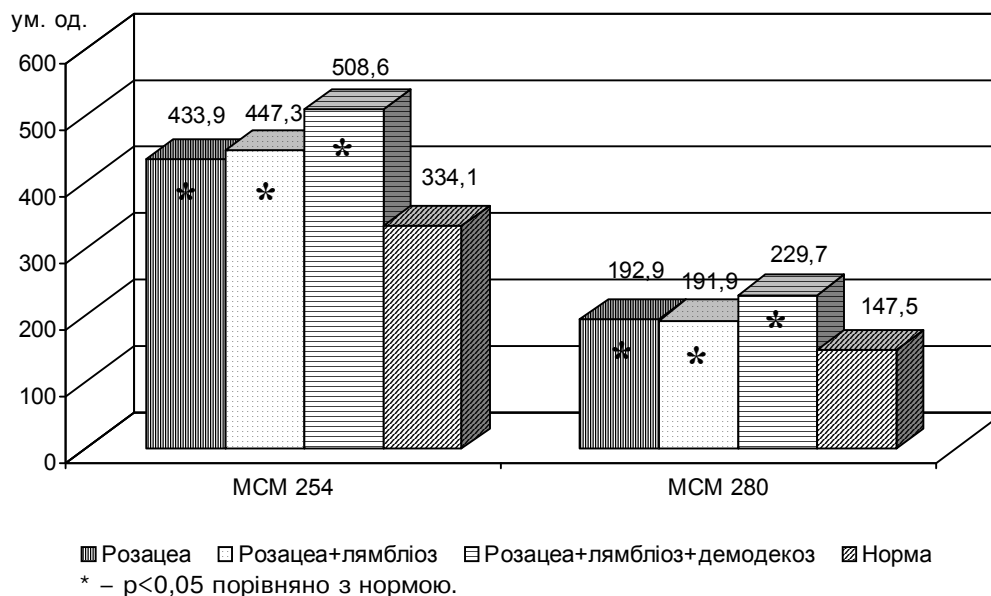
У сироватці крові рівень МСМ визначали на спектрофотометрі на хвилях 254 та 280 нм за Габріелян Н.І., сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) щодо метиленового синього – за Тогайбаєвим А.А. [3].

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз показників засвідчив, що у пацієнтів із розацеа (із супутніми паразитозами та без них) рівень як МСМ 254, так і МСМ 280 вище норми (мал. 1). Коли ж поєднувалися всі три захворювання (розацеа, лямбліоз і демодекоз), то вміст МСМ 254 і 280 перевищував рівні, виявлені в інших групах хворих відповідно (мал. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Рівні МСМ у сироватці крові досліджуваних груп хворих і здорових осіб.

Потрібно відзначити, що виявлено й достовірну відмінність між рівнями МСМ 254 та 280 у пацієнтів 3-ї групи із пацієнтами 2 інших груп. Проте у досліджуваних 1-ї та 2-ї груп різниці в рівнях МСМ 280 не встановлено.

Так як клітини крові, зокрема еритроцити, одними з перших стикаються з токсичними молекулами, що веде до зменшення їх кількості, а це, у свою чергу, опосередковано впливає на посилення СЗЕ, що залишаються. В нашому дослідженні

цей показник був достовірно вищий за норму в усіх групах пацієнтів (табл. 1). Необхідно відзначити, що СЗЕ у хворих різних груп також достовірно відрізнялася між собою, і найвищі показники були в групі, де розацеа виникли на фоні демодекозу й лямбліозу. Це підтверджує нашу думку, а також відповідає даним літератури [8] про те, що підвищення вмісту токсичних речовин, зокрема МСМ, веде до посилення СЗЕ і вказує на глибину ЕІ.

Таблиця 1

Концентрація МСМ і СЗЕ у хворих на розацеа, лямбліоз і демодекоз ($M \pm m$)

Група обстежених	n	МСМ 254, ум. од.	МСМ 280, ум. од.	Сорбційна здатність еритроцитів, %
Розацеа	37	433,9±17,3*	192,9±8,2*	46,5±1,5*
Розацеа+лямблії	67	447,3±8,9*	191,9±4,7*	59,7±1,2*
Розацеа+демодекоз+ лямбліоз	64	508,6±10,3*,**	229,7±5,5*,**	61,5±0,8*,**
Здорові особи	25	334,1±2,6	147,5±1,2	27,2±1,2

Примітки: * – p<0,05 порівняно з нормою; ** – p<0,05 порівняно з іншими групами хворих.

Висновки

1. У пацієнтів із розацеа на тлі супутнього лямбліозу й демодекозу встановлена значна ЕІ, що проявляється підвищенням рівнів МСМ 254 і 280 та СЗЕ в усіх досліджуваних групах порівняно з нормою.

2. Рівень МСМ обох фракцій у хворих із розацеа на фоні демодекозу й лямбліозу достовірно вищий, ніж у пацієнтів лише з розацеа та в поєднанні із лямбліозом.

3. Сорбційна здатність еритроцитів у пацієнтів з поєднанням всіх досліджуваних нозологій достовірно вища, ніж у інших групах.

Література

- Кагава Я. Биомембраны: Пер. с японского. – М., 1985. – 304 с.
- Способ определения «средних молекул» / Николайчик В.В., Мойн В.М., Кирковский В.В. и др. // Лабор. дело. – 1991. – № 5. – С. 13-18.
- Методи дослідження ендогенної інтоксикації організмів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

му: Метод. рекомендації / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. – Київ, 1998. – 31 с.

4. Громашевская Л.Л. Средние молекулы как один из показателей метаболической интоксикации в организме // Лабор. диагностика. – 1997. – №1. – С. 11-16.

5. Диагностическое значение уровня МСМ в крови при оценке тяжести эндотоксемии / Владыка А.С., Беляков Н.А., Шугаев А.И. и др. // Вестник хирургии им. Грекова. – 1986. – Т. 137, № 8. – С. 126-129.

6. Карашуров Е.С., Островский А.Г., Лузгина Е.В. Методы определения степени интоксикации // Врачеб. дело. – 1987. – № 7. – С. 47-49.

7. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / Кишкун А.А., Кудинова А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 2. – С. 41-44.

8. Волчегорский И.А., Тишевская Н.В., Кузнецов Д.А. Влияние «средних молекул», выделенных из плазмы крови интактных и обожженных животных, на клеточный состав культур эритробластических островков костного мозга // Вестник РАМН. – 2002. – № 2. – С. 30-36.

SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION AT ROSACEA

M.T. Kovalchuk

SUMMARY. Increasing of the level of middle mass molecules (MMM) 254 & 280 and erythrocytes sorption ability are detected in rosacea patients. The concentration of both fractions of MMM with concomitant demodexosis and lamblasis was higher than in patients only with rosacea or in combination only with lamblasis.

Key words: rosacea, syndrome of endogenous intoxication, middle mass molecules, erythrocytes sorption ability.

Шановні колеги!

Інформуємо Вас, що 8-9 жовтня 2009 р. у м. Чернівці відбудеться конгрес **“ПОЄДНАНІ ІНФЕКЦІЙНІ ТА ПАРАЗИТАРНІ ХВОРОБИ”**, присвячений до 122-річчя від народження академіка Л.В. Громашевського.

Наукові тематики конгресу:

- епідеміологічні особливості поєднаних інфекційних і паразитарних хвороб,
- взаємовідносини системи збудник-хазяїн та їх залежність від умов довкілля,
- регуляторні механізми паразитоценозів,
- молекулярно-генетичні та імунологічні аспекти поєднаних інфекційних і паразитарних хвороб,
- особливості патогенезу та клінічного перебігу поєднаних інфекційних і паразитарних хвороб у дітей і дорослих,
- сучасні підходи до діагностики та терапії поєднаних інфекцій і паразитозів у дітей і дорослих,
- опортуністичні інфекції при СНІДі,
- актуальні аспекти внутрішньолікарняних інфекцій,
- протиепідемічні і профілактичні заходи при інфекціях і паразитозах.

Контактні телефони:

у Тернополі:

(0352) 52-47-25 – проф. Михайло Антонович Андрейчин,

(0352) 25-19-66 служб., моб. 80503775985 – доц. Олег Любомирович Івахів,

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

у Чернівцях:

(0372) 53-89-96 служб., моб. 80508269237 – проф. Москалюк Василь Деонізієвич,

у Києві:

(044) 529-23-91 – к.мед.н., старш. наук. співроб., зав. науково-організаційним відділом ДУ “ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського АМН України” Сажок Роза Архипівна.

З інформацією про конгрес можна ознайомитись на сайті ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” – <http://duieih.kiev.ua> і сайті Асоціації інфекціоністів України – <http://infect.org.ua>

Оргкомітет.

Ж.О. Ребенко

СЕПСИС ЯК САМОСТІЙНЕ ІНФЕКЦІЙНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Мінськ (Білорусь)

Не так важливе знання, як розуміння, тобто не ерудиція, а проникнення в суть.
Р. Декарт

Обґрунтовано абсолютну неспроможність поширеної синдромальної гіпотези сепсису як синдрому системної запальної відповіді. На відміну від зазначеної гіпотези, що остаточно себе дискредитувала, інфектологічна теорія розглядає сепсис як генералізовану інфекцію бактерійної і/або грибкової етіології, що розвивається в імунонедостатньому організмі, з характерними патоморфологічними і патогістологічними змінами в тканинах.

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

Ключові слова: сепсис, діагностика, лікування.

Унікальна ситуація, що склалася до теперішнього часу із сепсисом, вимагає об'єктивного і цілеспрямованого з'ясування. Про сепсис написані сотні статей і більше 10 монографій. Жодне інфекційне захворювання, крім сепсису, не «удостоєне» такої кількості публікацій. Надмірна увага до сепсису зумовлена тим, що стосовно сепсису немає єдиної, загальноприйнятої точки зору. В опублікованих описах сепсис розглядається з різних, зокрема дискусійних, взаємно несумісних точок зору. Виходячи з цього, пропонуються й різні варіанти лікування сепсису з кінцевою летальністю від 1 до 50 %, що визначає частку хворих на сепсис [1-7]. Отже, пошук істини в складній і запутаній ситуації із сепсисом є нагальною необхідністю.

Професійне відношення до сепсису різко відрізняється від відношення до всіх інших захворювань. Сепсис вибірково курує служба невідкладних станів: у США це «критична медицина», в СНД це «анестезіологія/реаніматологія». Служба невідкладних станів представлена реаніматологією – медичною спеціальністю, заснованою на синдромальному принципі, і тому здатною

надавати тільки неспецифічну посиндромну допомогу. Реаніматологи не в змозі здійснювати лікування конкретних захворювань, де потрібна спеціальна терапія, через що жодне нозологічно самостійне захворювання, крім сепсису, не віднесене до компетенції реаніматології.

Нині усі хворі на сепсис госпіталізуються в реанімацію. Проте, як з'ясовується, госпіталізація всіх хворих на сепсис в реанімацію пов'язана не із станом їх здоров'я, а з наявністю діагнозу «сепсис». Хоча при сепсисі, як і при всякому захворюванні, у момент виявлення хвороби пацієнт неов'язково повинен перебувати в такому тяжкому стані, щоб потрібне було його лікування в реанімації. Отже, госпіталізація в реанімацію всіх без винятку хворих на «сепсис» без посилання на стан їх здоров'я є штучним примусовим заходом.

Медична допомога, яка надається в реанімації, є лікувальною процедурою запобігання смертельному висліді. Вона досягається шляхом посиндромної неспецифічної дії, тому реаніматологи і не зараховують до своєї спеціальності жодне нозологічно самостійне захворювання, крім сепсису. Причина вибіркової зацікавленості реаніматологів у сепсисі полягає, як неважко з'ясувати, не стільки в необхідності реанімації хворих на сепсис (всі без винятку хворі на сепсис не можуть потребувати реанімації), скільки в отриманні реаніматологами права на ушпиталення всіх таких пацієнтів у реанімацію. Оскільки сепсис нозологічно самостійне захворювання, а реаніматологи не мають професійного права на постійну курацію нозологічно самостійних захворювань, то реаніматологам довелося шукати компроміс. Заради цього ідеологи товариства «критичної медицини» в США склали *синдромально-запальну* теорію сепсису, в якій сепсис «перетворений» у *системно-запальний синдром*. Таким винахідливим способом реаніматологи дістали формальний доступ до постійної роботи із сепсисом, проте не як із самостійним інфекційним захворюванням, яким насправді є сепсис, а у вигляді штучно винайденого неспецифічного *системно-запального синдрому* [6, 7].

Поняття «системно-запальний синдром», «системне запалення», незважаючи на своє «запальне» найменування, не має відношення до запальної реакції і запального процесу. «Системне запалення» не патофізіологічна закономірність, пов'язана із запаленням, а штучне поняття, складене заради «перетворення» сепсису на *запальний синдром*. Серед науково обґрунтованих патофізіологічних реакцій поняття «Системне запалення» не значиться [8-10]. «Системне запалення» – штучний кон'юнктурний неологізм.

Склався круг особливої зацікавленості: «перетворення» сепсису в синдром відкриває доступ службі невідкладних станів до постійної курації хворих на сепсис, а курація сепсису стає зручним приводом для створення і культивування синдромально-запальної теорії сепсису. Наступна пропаганда синдромально-запальної теорії сепсису була такою активною, що остання виявилася не тільки популярною, але й модною. Стало добрим тоном постійно посилатися на синдромально-запальну теорію сепсису як на суто «наукове» уявлення про сепсис як «запально-септичний» синдром [3, 4, 6, 7, 11-15]. Проте «помилка не перестає бути помилкою від того, що більшість розділяє її» (Л.М. Толстой) [16].

«Критична медицина», яка курує сепсис у США, і служба «анестезіології/реаніматології» в СНД активно відстоюють необхідність постійної госпіталізації хворих на сепсис у відділення реанімації як необхідний, як їм здається, терапевтичний захід [11-14, 17].

Проте їх рішуче спростовує гнітючий практичний результат. Саме після здобуття реаніматологами можливості постійної курації хворих на сепсис, він виявився найсмертельнішим зі всіх бактерійних інфекцій із реєстрованою летальністю від 30 до 50 % і більше [1, 3, 5, 13, 17, 18]. Вказана летальність надалі була охарактеризована як «необґрунтована і непростима» [2, 19].

Негативний практичний результат курації сепсису реаніматологами є доказом того, що системно-запальна теорія не адекватна патогенезу сепсису. Вона не в змозі пояснити жодного з характерних клінічних проявів сепсису. Тому заснована на системно-запальній теорії терапія сепсису у відділеннях реанімації не відповідає сепсису як хворобі, а реаніматологи як фахівці не відповідають сепсису професійно.

Необґрунтована і непростима сепсисна летальність могла б бути знижена з 50 до 1 % (!), якби лікувати хворих на сепсис не як штучно винайдений системно-запальний синдром, а як справжній

сепсис – генералізовану імуносупресивну бактерійну і/або грибкову інфекцію [2, 5, 20, 21].

У спеціальній монографії «Сепсис: сучасні проблеми» (2007) сепсис описаний як нозологічно самостійне інфекційне захворювання, і на цій основі доказово викладена етіотропна терапія сепсису із зниженням сепсисної летальності до 1 % [5]. Проте автори і прихильники синдромально-запальної теорії сепсису не проявляють зацікавленості в освоєнні етіотропної терапії сепсису, яка могла б істотно низити «непростимо високу» летальність хворих на сепсис у відділеннях реанімації. Освоєння терапії сепсису, заснованої на інфектологічній концепції, означало б для реаніматологів відмову від предмету їх професійної гордості – синдромальної системно-запальної теорії сепсису. Тому, незважаючи на «непростимо високу» летальність хворих на сепсис у відділеннях реанімації, реаніматологи продовжують «впригол не помічати» ефективну терапію сепсису, засновану на конкурентній інфектологічній концепції сепсису. «Найгірше, коли людина починає боятися істини, щоб вона не викрила її», – Паскаль.

Саме тому реаніматологи не тільки уникають застосовувати високо ефективну науково доказову терапію сепсису, засновану на інфектологічній теорії, але й активно перешкоджають публікаціям будь-яких відомостей про сепсис, які не збігаються із синдромальною точкою зору на сепсис.

Сепсис є повсюдно поширеним інфекційним захворюванням, при якому відсутня специфічна профілактика, тому жодна людина не гарантована від захворювання на сепсис. Хоча тенденція розглядати цю хворобу як системно-запальний синдром, приписаний до реанімації, набула популярності, сепсис не є відомчим реанімаційним захворюванням, а повсюдно поширеною хронічною сепсисною пандемією. Як і всяка пандемія, сепсисна пандемія має загальнономедичне значення, тому наукове уявлення про сепсис має бути загальнономедичним надбанням.

Сепсис найбільш складне зі всіх інфекційних захворювань, тому при його викладі необхідні додаткові роз'яснення й уточнення.

Визначення: **сепсис** – генералізована інфекція бактерійної і/або грибкової етіології, яка розвивається в імуннедостатньому організмі, з характерними патоморфологічними і патогістологічними змінами в тканинах [5].

Імунна недостатність таких хворих формується під впливом антигенів і суперантигенів збудника/збудників сепсису.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Сепсис належить до класу поліетіологічних інфекцій. Збудниками сепсису можуть бути грам-позитивні і грамнегативні, аеробні та анаеробні, патогенні й умовно-патогенні бактерії і гриби, здатні спричиняти бактеріємію і фунгемію. Небактеріємичні збудники дифтерії, холери, правця, ботулізму, кашлюку і подібні до них ніколи не стають причиною сепсису. Нині причиною сепсису найчастіше стають мало- й умовно-патогенні бактерії і гриби, тому що контакт з патогенними збудниками різко обмежений діями протиепідемічної служби. Умовно-патогенні бактерії і гриби – постійні мешканці відкритих і напіввідкритих порожнин. Чому постійне співіснування з умовно-патогенними бактеріями і грибами, найчастіше нешкідливе і, можливо, небезкорисне для «тренування» імунітету, в окремих ситуаціях виливається в сепсис, залишається остаточно нез'ясованим [2, 5, 19].

Віруси і найпростіші (*Protozoa*) не доведені як збудники сепсису ні за допомогою клінічних, ні патоморфологічних (клініко-анатомічних) досліджень [2, 5, 11, 22-24]. Автори синдромально-запальної теорії сепсису вважають, що сепсис може бути якої завгодно етіології, зокрема вірусної і протозойної, тому що представляють сепсис не як нозологічно самостійне інфекційне захворювання, а як запальний синдром: неадекватне уявлення призводить до помилкових висновків [6, 7, 15]. Етіологічною особливістю сепсису як поліетіологічної інфекції є можлива наявність в організмі хворого як одного, так і декількох збудників одночасно. Отже, можливий як моноетіологічний, так і етіологічно асоційований сепсис. У процесі хвороби можлива зміна збудників і/або поява нового (додаткового) збудника, тому словосполучення «збудник/збудники» найадекватніше відображає ситуацію стосовно збудників сепсису.

Патогенез і симптоматику моноетіологічних інфекцій визначають видові (холера, чума, кір, краснуха та ін.) і родові (сальмонельоз, шигельоз, ерсініоз, лайм-бореліоз, грип та ін.) властивості конкретних збудників. Патогенез і симптоматику поліетіологічних інфекцій (пневмонія, інфекційний ендокардит, стенозуючий ларингіт дитячого віку (вірусний круп), харчова токсикоінфекція, сепсис) формують не стільки властивості і особливості їх збудників, скільки особливі додаткові *визначальні* патогенетичні обставини.

Для пневмонії, інфекційного ендокардиту і вірусного крупу визначальні обставини – це локалізація запального процесу.

Для харчової токсикоінфекції – розмноження збудника в харчовому продукті до рівня хвороботворної біомаси.

Для **сепсису** характерна сепсисна імуносупресія у зв'язку з репродукцією і дисемінацією збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах.

Захворювання сепсисом починається з формування *сепсисного вогнища*. Сепсисне вогнище – місце проліферації і джерело дисемінації збудника/збудників з утворенням додаткових вторинних сепсисних вогнищ. «Наводнення» організму хворого на сепсис збудником/збудниками і їх токсинами з розвитком характерної сепсисної бактеріємії – *септицемії* відбувається внаслідок інтенсивного розмноження збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах. Антигени і суперантигени збудника/збудників сепсису спричиняють характерну сепсисну імунну недостатність, яка «включає зелене світло збудникові», через що сепсис розвивається з безперервною послідовністю, тобто тільки «по наростаючій». Тому спонтанне одужання при сепсисі недосяжне [2, 5, 19]. У цьому і полягає відмінність сепсису від всіх інших бактерійних інфекційних захворювань.

Розрізняють сепсис *первинний*, коли на нього захворюють практично здорові люди, і сепсис *вторинний*, такий, що розвивається у хворих з урогенітальними запальними процесами, патологічними пологами, немедичними абортми, злоякісними новоутвореннями, діабетом і багатьма іншими захворюваннями, тобто в імуноскомпрометованих осіб. Незважаючи на те, що вторинний сепсис спостерігається майже в 10 разів частіше первинного, більшість імуноскомпрометованих осіб помирають від своїх основних захворювань, але не від сепсису. Отже, хоча підготовлена імунна неповноцінність полегшує розвиток сепсису, визначальною причиною сепсисної імунної недостатності і при вторинному сепсисі є сепсисна імуносупресивна дія антигенів і суперантигенів збудників сепсису.

Всі особливості сепсисного процесу: *септицемія* (інтенсивна бактеріємія з дисемінацією збудника/збудників і формуванням вторинних сепсисних вогнищ), відсутність легких і стертих форм хвороби, посилена і наростаюча тяжкість і неможливість спонтанного одужання – ациклічність, що довго служили і продовжують служити предметом здивувань і суперечок, однозначно пояснюються сепсисною імунною недостатністю [2, 5].

Імунозалежність сепсисного процесу виявляється наявністю у хворих на сепсис:

- 1) ознак функціональної імунної недостатності [5, 12, 15, 25, 26];
- 2) морфологічних ознак імунної недостатності [11, 22-25, 27];
- 3) позитивного результату імунокоригувальної терапії [4, 12, 19-21, 27-30].

Сепсисна імуносупресія транзиторна. Вона ліквідується в процесі етіотропного лікування з пригніченням або ліквідацією збудника/збудників.

Тривалість і тяжкість сепсисного процесу визначаються інтенсивністю проліферації збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах.

При нелімітованому розмноженні збудника/збудників у первинному сепсисному вогнищі формується **найгостріший сепсис** з катастрофічним наростанням тяжкості, розвитком поліорганних дисфункцій та інфекційно-токсичного сепсисного шоку. Симптоматика найгострішого сепсису елементарна: гарячка, геморагічний висип, наростаюча тяжкість стану і шок. Якщо інтенсивна терапія запізнюється, летальний вислід настає у першу добу або в найближчі 2-3 доби з розвитком шоку. Шок – обов'язковий патогенетичний компонент найгострішого сепсису [2, 5, 11, 20, 22].

Окремі клінічні форми найгострішого сепсису не уточнені.

При слабшій імуносупресії розмноження збудника/збудників у сепсисному вогнищі не таке інтенсивне, у зв'язку з чим формується менш злоякісний і триваліший варіант хвороби – **гострий сепсис**, який розвивається в дві стадії.

Перша, початкова стадія гострого сепсису називається *септицемічною* через постійну циркуляцію збудника/збудників у кров'яному руслі. На першому, початковому етапі септицемія може не супроводитися інтенсивною проліферацією збудника/збудників у сепсисному вогнищі, через що вказана стадія може мати мало вражаючу симптоматику: гарячка невисока і необов'язково постійна, інтоксикація помірна. На цьому етапі, тобто на вказаній початковій стадії, гострий сепсис може не справляти враження тяжкої хвороби. Якщо антибіотикотерапія, що проводиться на цій стадії, виявиться успішною і збудник ліквідується, то настане одужання. Хворому не буде потрібна ні інтенсивна терапія, ні реанімація, незважаючи на «реанімаційний» діагноз «сепсис».

Але, якщо лікування виявиться недостатньо ефективним, то процес, відповідно до природи сепсису, розвиватиметься по наростаючій: збуд-

ник дисемінує з формуванням вторинних сепсисних вогнищ і захворювання переходить у другу, завершальну септикопемічну стадію гострого сепсису. Збудники і їх токсини «наповнюють» організм хворого, через що останній опиняється в край тяжкому стані, з лякаючими «стрибками» температури і трясучими ознобами. Різкі підйоми і падіння температури з остудою і дуже поганим самопочуттям – гектична гарячка дуже характерні для септикопемічної стадії гострого сепсису. Формуються характерні вторинні септикопемічні вогнища запалення, які викликають органні ураження – менінгіт, пневмонію, пієлонефрит та інші, а пов'язана з ними тяжка інтоксикація призводить до поліорганної недостатності. Остання характеризується особливою злоякісністю і стає причиною сепсисного інфекційно-токсичного шоку [2, 5].

Отже, запропонований теоретиками товариства «критичної медицини» США поділ сепсису як хвороби на «сепсис» і «тяжкий сепсис» клінічно неадекватний [6, 7, 13, 14]. Сепсис можливий тільки як клінічно дуже різноманітне, край тяжке смертельне захворювання. Уявлення про сепсис у вигляді двох понять: «тяжкий сепсис» (сепсис + сепсисний шок) і просто «сепсис» (тобто сепсис з відсутністю шоку), є свідченням недостатньої патогенетичної і клінічної обізнаності з природою і симптоматикою сепсису.

Різнорманітність симптоматики – найважливіша клінічна закономірність сепсису.

Визначальною клінічною особливістю гострого сепсису є *локалізація* первинного сепсисного вогнища, у зв'язку з чим розрізняють його клінічні форми: синус-тромбоз сепсис, отогенний сепсис, гінекологічний сепсис, абдомінальний хірургічний сепсис, рановий сепсис, сепсис з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища, сепсис з неуточненою локалізацією первинного сепсисного вогнища – криптогенний сепсис.

При тривалій персистенції збудника в первинному сепсисному вогнищі (наприклад, на клапанах серця або іншої локалізації) формується **хронічний сепсис**. Тривалість хронічного сепсису – місяці й роки. Без протисепсисного лікування летальний вислід при хронічному сепсисі неминучий, чим підтверджується розтягнута в часі сепсисна ациклічність [5, 30].

Клінічні форми хронічного сепсису, якщо не брати до уваги локалізацію первинного сепсисного вогнища, не уточнені.

Загальне уявлення про всі клінічні форми сепсису наведене в таблиці 1.

Можливі клінічні форми сепсису

Найгостріший сепсис	окремі клінічні форми не виділені
Гострий сепсис	клінічні форми: синус-тромбоз сепсис, отогенний сепсис, гінекологічний сепсис, абдомінальний хірургічний сепсис, рановий сепсис, з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища, з неуточненою локалізацією первинного сепсисного вогнища – криптогенний сепсис
Хронічний сепсис	клінічні форми не уточнені

Найгостріший сепсис реєструється в межах 1 % загальної сепсисної захворюваності [2]. Хронічний сепсис нині фігурує як рідкісне захворювання, тому що хронічний сепсисний («септичний») ендокардит реєструється як «інфекційний ендокардит» і тому формально не зараховується до сепсису [31]. Інші клінічні форми хронічного сепсису практично не діагностуються.

Отже, основна кількість захворювань сепсисом у сучасних умовах є **гострим сепсисом**.

Видові особливості збудників мало або майже не відбиваються на клінічній симптоматиці сепсису. Мова може йти лише про те, що грамнегативний сепсис у цілому перебігає тяжче від грампозитивного і тому становить більше труднощів для лікування. Сепсис із *S. aureus* перебігає тяжче, ніж із *S. epidermidis*. Грибковий сепсис буває або вторинним, або асоційованим. Первинний грибковий сепсис не реєструється. Найгостріший грибковий сепсис не описаний. Можливий асоційований сепсис з наявністю декількох збудників одночасно [2, 5].

Діагностика сепсису *клінічна*. Симптоматика конкретного випадку використовується як підстава для підозри на сепсис, а ознаки ациклічності – як клінічне обґрунтування діагнозу, оскільки ациклічність (розвиток тільки по наростаючій) є універсальним клінічним проявом сепсисного процесу [2, 5].

Зміни лейкограми (лейкоцитоз, збільшена ШОЕ) стають діагностично значущими, якщо виявляються їх односпрямовані відхилення в динаміці хвороби.

Виявлення первинного сепсисного вогнища – дуже суттєва діагностична клінічна ознака. При синус-тромбоз сепсисі, отогенному сепсисі, гінекологічному сепсисі, хірургічному абдомінальному (наприклад, після апендициту) локалізація первинного сепсисного вогнища сумнівів не викликає. Але може бути потрібне тотальне обстеження, аби виявити первинне сепсисне вогнище. Можливі ситуації – криптогенний сепсис, коли первинне

сепсисне вогнище за життя не виявляється, а іноді його не вдається виявити і посмертно.

Ізоляція збудника уточнює етіологію випадку й антибіотикорезистентність збудника, але не обов'язково є доказом наявності сепсису, оскільки з крові можна ізолювати збудника при різних, а не тільки сепсисній бактеріємії. Негативний результат посівів крові не обов'язково означає відсутність сепсису і бактеріємії. Посіви венозної, а при септичному ендокардиті (інфекційний ендокардит) переважно артеріальної крові, мають бути множинними (не менше 3) з використанням спеціальних середовищ для грампозитивних, грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій і грибів. Посіви поза антибіотикотерапією (якщо дозволяє ситуація) результативніші. Для надійності визначення антибіотикостійкості доцільне отримання 2 (двох) або більше ізолятів збудника [2, 5, 30, 32].

Приклади діагнозу.

1. Найгостріший менінгококовий сепсис (клінічно), септицемія, інфекційно-токсичний шок.
2. Гострий стафілококовий (*S. aureus*) сепсис, септицемія.
3. Гострий сепсис неуточненої етіології, септикопемія (менінгіт, двобічна пневмонія, правобічний плеврит) – синус-тромбоз сепсис.

Терапія сепсису *етіотропна*. Вона спрямована проти основної причини хвороби – збудника/збудників сепсису і сепсисної імунної недостатності.

Необхідні:

1) антибіотики спрямованої дії, що підбираються за видовими або клінічними ознаками і призначаються в найвищих фармакопейних дозах, а β-лактамі антибіотики – в мегадозах, що перевищують максимальні фармакопейні дози в 5-10 разів;

2) імуновідновлювальні засоби для корекції і компенсації сепсисної імунної недостатності у вигляді інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) – *ронколейкіну* в дозі 0,5-1,0 мг (500 000-1 000 000 МО) в 400 мл 0,9 % роз-

чину хлориду натрію внутрішньовенно, тричі з інтервалом 3 доби;

3) реанімаційна підтримка при розвитку небезпечних ускладнень синдромального типу (сепсисний шок, гостра респіраторна, ниркова та ін., зокрема поліорганна недостатність).

Антибіотикотерапія при лікуванні сепсису триває до нормалізації температури тіла і ще в межах 5 діб нормальної температури тіла хворого. Антибіотики відмінюються тільки після ліквідації всіх сепсисних запальних вогнищ, тобто після повного одужання. При відміні антибіотиків раніше повного виліковування можливий рецидив сепсису, який може перебігати тяжче і небезпечніше від первинного сепсисного процесу. При виявленню збуднику антибіотикотерапія суворо цілеспрямована. Але якщо збудник/збудники не встановлені, емпірично визначається можливий тип збудника, використовуючи клінічні ознаки, і навпаки.

При підозрі на грампозитивний тип збудника стартовими антибіотиками можуть бути β -лактамазо захищені напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін/сульбактам) і цефалоспорины III генерації (цефтриаксон). Можуть знадобитися лінкозаміди (кліндаміцин) й аміноглікозиди (амікацин) у поєднанні з глікопептидами (ванкоміцин, тейкопланін). Резерв – оксазолідинони (лінезолід, зивокс).

При підозрі на грамнегативний тип збудників найбільш активним стартовим антибіотиком є монобактам (азтреонам). β -лактамазо захищені напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії (амоксацилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам) або цефалоспорины III генерації (цефтазидим), зокрема β -лактамазо захищені (цефперазон/сульбактам) становлять другий ряд. Можуть знадобитися аміноглікозиди II і III генерації у поєднанні з фторхінолонами (ципрофлоксацин). Резерв – карбапенеми (іміпенем, меропенем) і цефалоспорины IV генерації (цефепім). Застосування аміноглікозидів і глікопептидів з урахуванням їх токсичності вимагає ретельного дотримання всіх заходів безпеки [2, 5, 19, 21, 33].

Наївне уявлення про те, що замість «копіткого» підбору антибіотиків під збудників конкретного виду або типу досить використовувати антибіотик «надширокого» спектру дії, аби у такий спосіб «перекрити» «чутливість» до антибіотиків усіх можливих збудників – груба і небезпечна помилка. Антибіотики найширшого спектру дії за терапевтичним ефектом поступаються спеціально підібраним антибіотикам вузького спектру дії, але володі-

ють надмірною дисбіотичною побічною дією і є найдорожчими. Посиленням вказаної помилки є прагнення до зменшення інтенсивності і фінансової вартості лікування сепсису шляхом застосування «ступінчастої і деескалаційної» антибіотикотерапії, призначених для лікування пневмонії та інших несепсисних запальних захворювань, але не відповідних лікуванню сепсису [2, 5, 33, 34].

Антибіотикотерапія сепсису має бути максимально інтенсивною. Фінансово найменш витратною виявляється максимально ефективна терапія сепсису незалежно від грошової вартості антибіотиків.

Імунореставрація – другий обов'язковий компонент етіотропної терапії сепсису – здійснюється одночасно з антибіотикотерапією шляхом внутрішньовенного введення ронколейкіну (ІЛ-2). Інші імуноактивні засоби при гострому сепсисі не є суворо обов'язковими. Ронколейкін успішно коригує сепсисну неспецифічну НК-клітинну і моноцитарну імунну недостатність, а також специфічну імунну відповідь через Т- і В-лімфоцити. Заповнюючи дефіцит ендogenous ІЛ-2, ронколейкін забезпечує корекцію імунної недостатності хворих на сепсис, оптимізацію протективної і репаративної активності їх імунітету і підвищення продукції ендogenous ІЛ-2 [12, 14, 27, 28, 35]. Бажане додавання 4-8 мл 10 % альбуміну до розчину ронколейкіну, що вводиться.

Зменшення летальності хворих на сепсис до 1 % (!) визначається поєднаною одномоментною терапевтичною дією професійно підібраних антибіотиків і ронколейкіну [5].

Реанімаційна підтримка при розвитку небезпечних ускладнень синдромального типу у хворих на сепсис – сепсисний шок, гостра респіраторна недостатність, ниркова та ін., зокрема поліорганна недостатність – вимагає спеціального уточнення індивідуальних показань. Реаніматологи через професійну орієнтацію віддають перевагу синдромальній терапії, через що при лікуванні сепсису етіотропна протисепсисна терапія може опинитися на другому плані, що негативно позначається на кінцевих результатах лікування.

У клінічній медицині моментом істини є, як відомо, результат лікування.

Будь-які теорії і практичні дії, якими б перспективними вони не представлялися, потрібно негайно відкинути, якщо вони погіршують результат лікування. Синдромальна системно-запальна теорія сепсису, запропонована в Чікаго в 1991 р., була

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

схвалена і прийнята як максимально досконала [6, 7]. Проте вона не має доказової бази, оскільки прийнята не в процесі наукової дискусії, а на договірній погоджувальній конференції товариства критичної медицини і чомусь торакальних лікарів, тобто у вузькому колі. Після її впровадження летальність хворих на сепсис як у нас, так і на Заході, різко зросла і досягла 50 % і більше [1, 2, 4, 5, 13, 17-19]. Оскільки результат лікування є моментом істини, то системно-запальна теорія сепсису має бути визнана помилковою і відкинута через те, що її використання різко погіршує результати лікування. Синдромальне лікування як основа терапії сепсису є порочною практикою.

Нині створені інші можливості для успішної терапії сепсису [2, 5, 19]. Терапія, заснована на інфектологічній концепції сепсису, дозволяє знизити летальність хворих на сепсис з 50 до 1 % [5, 21].

Якби етіотропна протисепсисна терапія, заснована на інфектологічній теорії сепсису, була упроваджена в даний час, летальність хворих на сепсис могла б негайно знизитися, наближаючись до 1 % (!).

Проте її впровадженню непереборно перешкоджає теоретична і психологічна несумісність «господарів сепсису» реаніматологів з інфектологічною теорією сепсису. Вказана несумісність пов'язана як з прихильністю реаніматологів до системно-запальної теорії сепсису, так і з тим, що, крім поняття «сепсис є запальним синдромом», реаніматологи іншими відомостями про сепсис не користуються.

Якщо консерватизм починає служити помилковим принципам, він стає регресом і відсталістю.

Література

1. Анализ смертности и летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за 1991-2000 гг. // Архив патологии. – 2000. – № 3, Приложение. – 64 с.
2. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. – Тбилиси: Мицниереба, 1988. – 807 с.
3. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: изд. Мокеев, 2002. – 368 с.
4. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб: Диалект. – 2006. – 295 с.
5. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
6. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis / Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. // Chest. – 1992. – V. 101. – P. 1644-1655.
7. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis

- /Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. // Crit. Care Med. – 1992. – V. 20, N 6. – P. 864-874.
8. Адо А.Д. Патологическая физиология. – Москва: Триада Х. – 2002. – С. 16-66.
9. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. – т.1. Воспаление. – Москва: Геотар мед. – 2002. – С. 142-200.
10. Маянский Д.Н. Острое воспаление: ключевые слова и новые проблемы // Патол. физиол. и эксперим. терап. – 1989. – № 2. – С. 80-85.
11. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия / Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. и др. // Сепсис в начале XXI века: Классификация, клиничко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. М.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2004. – С. 5-35.
12. ИЛ-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса / Гринёв М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. // Анестезиол. и реаниматол. – 1984. – № 6. – С. 25-28.
13. Саенко В.Ф. Сепсис. – Киев: Нора принт, 1997. – С. 4-6.
14. Boun R. Сепсис и септический шок // 9th European Congress of Anesthesiology Jerusalem. Israel, October 2-7, 1997. – P. 125-139: Сепсис и антибактериальная терапия. – Киев: Нора-Принт. – 1997. – С. 27-31.
15. Nasraway S.A. Sepsis research: we must change course // Crit. Care Med. – 1999. – V. 27, N 2. – P. 427-430.
16. Толстой Л.Н. Евангелие Толстого. – М.: Изд-во Новости, 1992. – С. 368.
17. Козн Д. Современные подходы к лечению сепсиса: есть ли новые надежды? // Клиническая микробиология и анти-микробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 300-312.
18. The Barselona Deklaration «Surviving sepsis». Health care professionals set sepsis in their sighs Infectious Diseases in Children 2002: 12 (15).
19. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Патогенетические основы лечения молниеносного и острого сепсиса // Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний: Сб. науч. тр. – М., 1999. – С. 116-119.
20. Малый В.П. Сепсис в практике клинициста. – Х.: Прапор, 2008. – 584 с.
21. Ребенок Ж.А., Белега С.П. Современная терапия септических заболеваний // Мед. вестн. Украины. – 2002. – № 5-8. – С. 6-7.
22. Балябин А.А. Диагностика сепсиса, гнойно-резорбтивной лихорадки и септического шока в практике патологоанатома // Архив патологии. – 1982. – № 3. – С. 41-47.
23. Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Трусов О.А. Патологоанатомическая диагностика сепсиса // Сепсис в начале XXI века: Классификация, клиничко-диагностические концепции и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. – М.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2004. – С. 111-126.
24. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб: Сотис, 1993. – 363 с.
25. Общая иммунология сепсиса / Белецкий С.М., Карлов В.А., Кристин О.Л. и др. // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 34-39.
26. Hustins W. Benaissa-Traw B., Wan Kessel K. Granulocyte colony – stimulating factor enhances protection by anti-KI sapsular IgM antibody in murine Escherichia coli sepsis // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – V. 27, N 2. – P. 1044-1048.
27. Коррекция тяжёлого иммунодефицита при сепсисе /

Юдина С.М., Снимщикова И.А., Аргунова Е.А. и др. // Человек и лекарство: 4-й Росс. нац. конгр. (8-12 апреля 1997, Москва): тез докл. – М., 1997. – С. 305.

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

29. Nitsche D. Vermendung von interleukin-2 bei ausgebeunten bakteriellen infection // Patent № 3910011.1, Germany, 1989.

30. Prolonged survival of mice with Ps. aeruginosa – induced sepsis by IL-12 modulator of IL-10 and interferon-Gamma / Gamaguchi T., Hirakata J., Isumikava K. et al. // J. Med. Microbiol. – 2000. – V. 49, N 8. – P. 701-707.

31. Дёмин А.А., Дробышева В.П. Диагностика и лечение инфекционного эндокардита // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2000. – № 3. – С. 19-31.

32. Малый В.П., Чуйков М.Л. Диагностика сепсиса: дискуссионные проблемы // Лаб. диагностика. – 2005. – № 1 (31). – С. 13-20.

33. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАК-МАХ, 2007. – 464 с.

34. Яковлев С.М. Максимальная (деэскалационная) эмпирическая терапия инфекций в стационаре // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 3. – С. 37-42.

35. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. // Система цитокинов, ком-

племента и современные методы иммунного анализа. – М.: Медицина, 2001. – 158 с.

SEPSIS AS AN INDEPENDENT INFECTIOUS DISEASE

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. *The absolute unfoundedness of widespread hypothesis of sepsis as a syndrome of system onflammatory response has been proved. In contrast to the mentioned hypothesis wich completely discredited itself, infectiologial theory considers sepsis as a generalized infection of bacterial and/or fungal etiology which develops in immune-insufficient organism with specific pathomorphological and pathohistological changes in tissue.*

The article adduces scientifically substantiated view of etiology, pathonenesis, signs and diagnosis of sepsis. Classification of this disease as well as the most effective treatment, directed onto elimination of the pathogene/pathogenes of disease and overcoming of immune insufficiency has been considered from the infectiologial position.

Key words: sepsis, diagnosis, treatment.

© Деміховська О.В., 2009
УДК 616.34-002.191(4)

О.В. Деміховська

ВІРУСНІ ГАСТРОЕНТЕРИТИ В ЄВРОПІ

Міністерство охорони здоров'я та соціального захисту федеральної землі Мекленбург-Померанія (Німеччина)

Наведено основні відомості про етіологію, клініку, діагностику найчастіших вірусних гастроентеритів: норо-, рота-, адено- та астровірусної етіології. Особлива увага приділена профілактичним і протиепідемічним заходам при цих захворюваннях, а також проти-епідемічним заходам у лікарнях та інших закладах.

Ключові слова: вірусні гастроентерити, клініка, діагностика, профілактика.

Хоча перші згадки про гострі кишкові захворювання знайдені в єгипетських ієрогліфах, датованих п'ятим тисячоліттям до нашої ери, тільки

у минулому столітті вдалося довести вірусну етіологію цих найчастіших інфекційних хвороб. Це стало можливим завдяки використанню в діагностиці електронної мікроскопії, за допомогою якої у 70-80-х роках XX століття було відкрито і доведено етіологічну роль вірусних часток, які одержали загальну назву маленьких круглих структурованих вірусів (*small round structures viruses-SRSV*) [1, 2]. Загалом група кишкових вірусних інфекцій, як і гострих респіраторних вірусних інфекцій, дуже поліетіологічна. Крім норо- і рота-вірусів до частіших збудників гострих вірусних

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

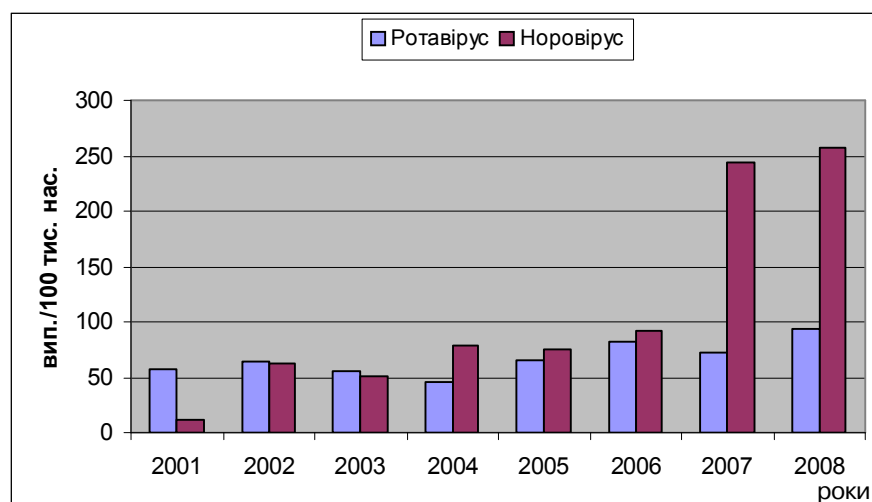
кишкових захворювань належать астровіруси та кишкові аденовіруси. На сьогодні найбільш актуальними вважаються два гострих вірусних гастроентерити: норо- і ротавірусні інфекції.

Як відомо, епідеміологічні статистичні дані залежать насамперед від наявності офіційної реєстрації відповідних інфекцій. Наприклад, у Швейцарії планомірної офіційної реєстрації кожного випадку норо- чи ротавірусної інфекції не існує. Більш-менш численні спалахи гострих кишкових інфекцій, розшифрованих лабораторно, реєструються завдяки ініціативі місцевих органів охорони здоров'я та у деяких шпиталях [3]. У Великій Британії, де реєструються тільки лабораторно підтверджені випадки, показники захворюваності на норовірусну інфекцію становлять близько 4 тис. випадків на рік. Випадки ротавірусної інфекції трапляються частіше у дітей і звичайно перебігають складніше, що призводить до підвищеної уваги і частішої реєстрації. Протягом останніх 10 років у Великій Британії реєструється щорічно 13-16 тис. випадків ротавірусного гастроентериту. Вважається, що в розвинених країнах 80 % дітей переносять ротавірусну діарею в перші 3 роки життя, і найвища захворюваність спостерігається протягом другого року життя [4]. У країнах, що розвиваються, пік захворюваності припадає на вік 6-11 міс. (WHO). Вважається, що в Африці, Азії та Латинській Америці щорічно хворіє понад 100 млн дітей, з яких від 600 тис. до 1 млн помирає від ротавірусної інфекції [5].

За оцінками фахівців, астровіруси та аденовіруси серотипів 40, 41 можна ізолювати у 4-17 % дітей

до 5 років з гострими гастроентеритами, хоча планомірна реєстрація цих двох збудників у європейських країнах не впроваджена. Як визнають фахівці британської *Public Health*, насправді на кожен зареєстрований випадок вірусного гастроентериту припадає до тисячі незареєстрованих захворювань.

У Німеччині з 2001 р. набув сили Закон захисту від інфекцій, згідно з яким норо- і ротавіруси підлягають обов'язковій поіменній реєстрації. З цього часу ці дві інфекції очолюють інфекційну статистику Німеччини. З 2001 по 2008 рр. захворюваність на норовірусну інфекцію зростає з 11,2 до 258,2 випадків на 100 тис. населення, на ротавірусну інфекцію – з 57,6 до 94,2 (мал. 1). Усього у 2008 р. у Німеччині зареєстровано 77 429 випадків ротавірусної та 212 255 випадків норовірусної інфекції. До статистичних звітів потрапляють не тільки лабораторно, але й клінічно та епідеміологічно підтверджені випадки. Отож, достатньо декількох лабораторно підтверджених випадків на вірусний гастроентерит, щоб усі, іноді до кількох сот випадків, пов'язаних інкубаційним періодом, загальним місцем зараження та клінічною картиною, були зареєстровані як певна вірусна кишкова інфекція. Таким чином, тільки 32 % випадків норовірусної інфекції у 2007 р. мали лабораторне підтвердження, решта випадків була в епідеміологічному зв'язку з лабораторно підтвердженими захворюваннями. 64 % норовірусних захворювань були зареєстровані у межах осередків з п'ятьма і більше випадками [6]. Повідомлено про спалахи норовірусної інфекції з 200-300 захворілими у лікарнях, будинках престарілих, на круїзних теплоходах та ін.



Мал. 1. Динаміка показників норо- і ротавірусної інфекції (випадків на 100 тис. населення) у Німеччині з початку офіційної реєстрації (2001-2008 рр.) [6].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Для ротавірусної інфекції частка лабораторно підтверджених випадків становила 82 %, при тому тільки 25 % усіх спалахів налічували більше 5 захворілих [6]. Треба відзначити, що середня кількість хворих на один осередок у східних федеральних землях (колишня НДР) була у 2-3 рази більша, ніж у західних землях. Це свідчить про активну реєстрацію захворілих в осередках інфекції відповідними органами охорони громадського здоров'я, що залишилося в традиції фахівців східних федеральних земель і досі впливає на дані інфекційної статистики Німеччини.

Етіологічна розшифровка цих інфекцій залежить від можливостей і ступеня використання сучасних методів лабораторної діагностики. Історично першим методом діагностики вірусних гастроентеритів (норо- і ротавірусів) була електронна

мікроскопія випорожнень хворого. Але за чутливістю та доступністю цей метод значно поступається найбільш розповсюджені у рутині швидкому та зручному імуноферментному методу визначення вірусного антигену у пробах калу. Останнім часом все активніше залучається до рутинної лабораторної діагностики полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Зараз ПЛР рекомендована як «золотий стандарт» лабораторної діагностики норо- та ротавірусної інфекції [7, 8], хоча вирішальне значення вона має для молекулярно-епідеміологічних досліджень у референсних центрах.

Біологічні властивості збудників гострих кишкових вірусних інфекцій (ГКВІ)

Порівняльна характеристика біологічних та епідеміологічних властивостей чотирьох найчастіших збудників ГКВІ представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Біологічна та епідеміологічна характеристика основних гострих вірусних гастроентеритів

	<i>Norovirus</i>	<i>Rotavirus</i>	<i>Adenovirus</i>	<i>Astrovirus</i>
Збудник (систематика, морфологія)	<i>Caliciviridae</i> , 1×PHK, кубічна симетрія, 27-35 нм, безоболонковий	<i>Reoviridae</i> , 2×PHK, кубічна симетрія, 75-100 нм, безоболонковий	<i>Adenoviridae</i> , ДНК, кубічна симетрія, 60-90 нм, безоболонковий	<i>Astroviridae</i> , 1×PHK, кубічна симетрія, 30 нм, безоболонковий
Гено- і серогрупи	3 геногрупи (GG: I, II, IV), 20 генотипів (1-20)	7 серогруп (A-G), 14 G (VP7) і 20 P (VP4) генотипів	49 серогруп	8 типів
Епідеміологічно значущі типи	Геногрупи I-II; особливо II (4)	Серогрупи A, G1P8	Кишкові аденовіруси: серотипи 40 і 41	Тип 1
Стійкість у зовнішньому середовищі	Від -20 до +60 °C (30 хв.), до 3 тиж. на сухій поверхні, t>90 °C і кип'ятіння швидко інактивують вірус	Зберігають життєздатність у довкіллі від годин до днів		
Джерело збудника	Людина (хворий і безсимптомний вірусоносії)	Людина, рідко тварини (свині, птиця)	Людина	Людина (рідко ссавці і птиця)
Інкубаційний період	3-72 год	1-3 дні	8-10 днів	1-4 дні
Сезонність	Грудень-березень	Січень-квітень	Цілий рік	Переважно взимку
Переважний вік захворілих	Діти до 5 років, дорослі старші за 65 років	Діти до 2 років	Діти до 5 років	Діти до 5 років
Тривалість хвороби	2-3 дні	4-7 днів	7-10 днів і більше	2-4 дні
Тривалість вірусоносійства після закінчення клінічних симптомів	До 48 год, іноді 7-14 днів	До 8 днів, іноді (недоношені діти) до 1 міс.	Можливе хронічне вірусоносійство	1-4 дні до 6 тижнів у хворих з ослабленою імунною системою
Симптоми	Спонтанна, вибухова блювота, пронос, гарячка, у тяжких випадках зневоднення	Пронос, блювота (88 %), гарячка (77 %) зневоднення, іноді судороги, респіраторні симптоми	Пронос, блювота, гарячка, зневоднення, часто респіраторні симптоми	Пронос, блювота, неускладнений перебіг

Норовіруси. В 1972 р. Капікьяном et al. було повідомлено про знаходження за допомогою елек-

тронного мікроскопу круглих часток діаметром 27 нм у фільтраті випорожнень захворілого на го-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

стрий не бактерійний гастроентерит у м. Норфолк (Norwalk) штат Огайо в США [9]. Відповідно з рішенням Міжнародного Комітету з таксономії вірусів у 2002 р. норфолк-подібний вірус перейменовано у норовірус. Він належить до родини *Caliciviridae* і містить одониткову РНК. Білковий капсид має кубічну симетрію, глікопептидного суперкапсиду немає, що надає вірусу надзвичайної стійкості у зовнішньому середовищі. Під *Norovirus* має принаймні 3 геногрупи (GG1, GG2, GG IV) і велику кількість генотипів. Типовим для норовірусів є надзвичайна мінливість, яка обумовлена як мутаціями (антигенний дрейф), так і рекомбінаціями (антигенний шифт) [2, 10]. За аналогією з вірусами грипу, поява нових рекомбінантних типів норовірусів збігається з активізацією епідемічного процесу норовірусної інфекції. Завдяки молекулярно-епідеміологічним дослідженням з'ясовано, що штам геногрупи GG II, генотипу 4 норовірусів домінував під час активізації захворюваності у 2002, 2004 рр. [11], а також у поновленому варіанті під час надзвичайно високого підйому захворюваності у Німеччині у зимовий сезон 2006-2007 рр. [12]. Така підвищена мінливість структури вірусу дуже ускладнює виготовлення ефективної вакцини проти норовірусів.

Вивчення патогенезу норовірусної інфекції ускладнюється відсутністю чутливих клітинних культур, так само як і лабораторних тварин. У дослідях з волонтерами була доведена надзвичайно маленька інфекційна доза норовірусів, що становить всього 10-100 вірусних часток. За допомогою молекулярно-біологічних методів було з'ясовано, що норовіруси зв'язуються з кишковими епітеліальними клітинами, взаємодіючи з деякими груповими еритроцитарними антигенами системи ABO і Lewis [13]. Відсутність відповідних клітинних антигенів у людини призводить до неможливості розвитку інфекційного процесу норовірусами, що було показано в дослідях з волонтерами [14].

Ротавіруси теж були відкриті за допомогою електронної мікроскопії випорожнень хворих на гастроентерит. Завдяки дуже характерній морфології – у вигляді колеса зі спицями або керма – віруси одержали свою назву і перший надійний метод специфічної діагностики. Ротавіруси належать до родини *Reoviridae*, мають розмір приблизно 75 нм і містять у центрі (core) 11 сегментів двониткової РНК. Капсид має кубічну симетрію і складається з двох шарів: внутрішнього і зовнішнього. Останній містить два протеїни: VP7, або G-глікопротеїн, та VP4, або P-протеїн. За антигенни-

ми властивостями ротавірус поділяється на 7 серогруп (A-G). У кожній серогрупі завдяки комбінації 14 підтипів глікопротеїну G і 20 підтипів протеїну P існує велика кількість різноманітних серо-генотипів ротавірусів [5, 8]. Серогрупа A, G серотипи 1-4 та P генотипи P[8] і P[4] мають найбільше епідеміологічне значення у всьому світі. У Німеччині домінують типи G₁P[8] та G₉P[8] [15]. Ретельні молекулярно-епідеміологічні дослідження дозволили, незважаючи на велику різноманітність ротавірусних штамів, запропонувати ефективну живу вакцину для дітей віком до 2 років. Вона містить бичачий реасортант штаму G₁P[8] і запобігає у 74-87 % випадків ротавірусній інфекції у щеплених дітей [16, 17].

Відсутність глікопептидного суперкапсиду робить вірус стійким у зовнішньому середовищі, проте він поступається за цією властивістю норовірусам.

Інфекційна доза для дитини складає від 10 вірусних часток. Вірус репродукується в епітеліальних клітинах на верхівках кишкових ворсинок. Некроз і відторгнення верхнього клітинного шару призводить до порушень всмоктування. Наступна реактивна гіперплазія супроводжується посиленою секрецією.

Астровіруси теж мають оригінальну морфологію, завдяки якій були вперше ідентифіковані при електронній мікроскопії зразків випорожнень хворої дитини і систематизовані в окрему родину *Astroviridae*. Вірус містить одониткову РНК. Білковий капсид має кубічну симетрію, розмір до 30 нм.

Аденовіруси належать до родини *Adenoviridae*. Вони єдині з групи ГКВІ містять ДНК. Капсид має кубічну симетрію, суперкапсидна оболонка відсутня, розмір 60-90 нм. Серед 49 серотипів аденовірусів, що мають тропізм до різноманітних тканин людини, тільки 2 серотипи – 40 і 41 – викликають гастроентерити у дітей.

Клініко-епідеміологічна характеристика ГКВІ

Клініка ГКВІ представляє тріаду з проносу, блювання та гарячки, які без чіткого зв'язку з нозологічною формою комбінуються відповідно до тяжкості клінічної картини. Найтяжчим ускладненням, що без корекції може призвести до летального вислідку, є зневоднення. Неускладнена норовірусна інфекція триває 2-3 дні, після чого настає одужання. Легкий перебіг інфекції й самообмеження навіть без лікування спостерігається в імунокомпетентних дорослих і дітей. Летальність загалом нижча за 0,1 %. Проте за 2007 р. у Німеччині було повідомлено про 75 летальних випадків, переважно серед осіб, старших за 79 років [6].

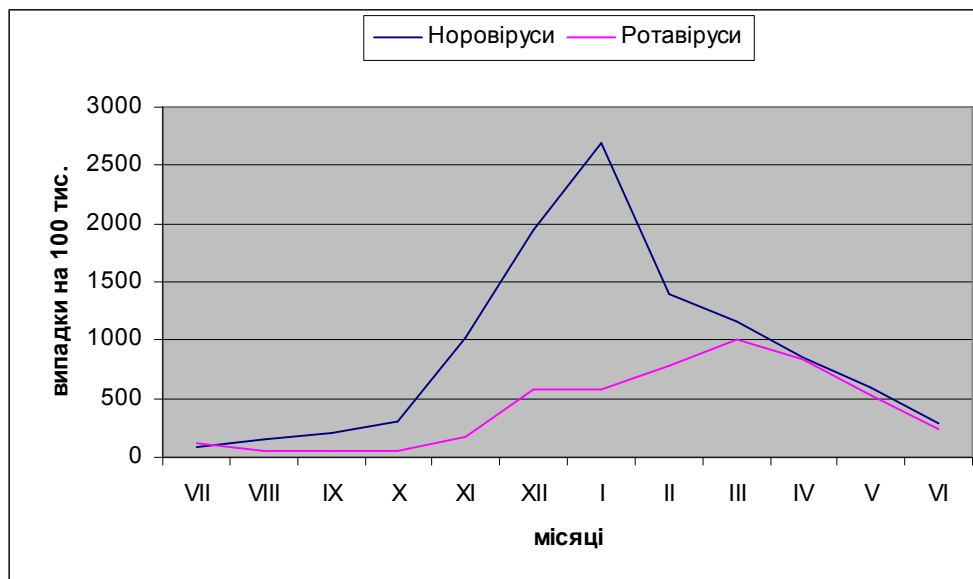
Ротавірусна інфекція перебігає зазвичай тяжче, частіше з гарячкою та зневодненням, особливо у дітей до 2 років. У країнах, що розвиваються, ротавірусна інфекція належить до основних причин летальності дітей раннього віку. У розвинених країнах найбільшу проблему становлять нозокоміальні спалахи ротавірусної інфекції. У 2007 р. в Німеччині було повідомлено про 7 летальних випадків, серед яких 6 дорослих похилого віку (старші за 77 років) і одна дитина віком 3 міс. [6].

Епідеміологічна характеристика усіх ГКВІ також схожа. Людина – єдине значуще джерело збудника. Під час розгорнутої клінічної картини виділення збудника відбувається найбільш інтенсивно: на 1 г випорожнень хворого припадає 10^9 - 10^{11} вірусних часток. Проте безсимптомний носій або хворий з субклінічною інфекцією має велике значення в розповсюдженні інфекції. Особливо це стосується персоналу лікарень. Тривалість вірусноносійства – від 2 днів до декількох тижнів (табл. 1). Важлива відміна норovірусної інфекції від інших – особливо короткий інкубаційний період (від 3 до 72 год). Мізерна інфекційна доза (10-100 вірусних часток) сприяє реальній можливості зараження внаслідок вдихання аерозольних краплинок, що містять вірус, під час раптової рясної блювоти хворого – джерела інфекції. Таким чином, норovірусна інфекція є чи не єдиною серед кишкових інфекцій, для якої крім традиційного фекально-орального, існує також краплинний механізм передачі. Усі можливі в рамках фекаль-

но-орального механізму фактори передачі мають більше або менше значення у зв'язку з характеристикою осередку інфекції. В умовах внутрішньолікарняної інфекції головну роль відіграє безпосередній контакт медичного персоналу з випорожненнями хворого і передача збудника в умовах роботи персоналу одночасно в уражених і вільних від інфекції палатах, відділеннях і т.п.

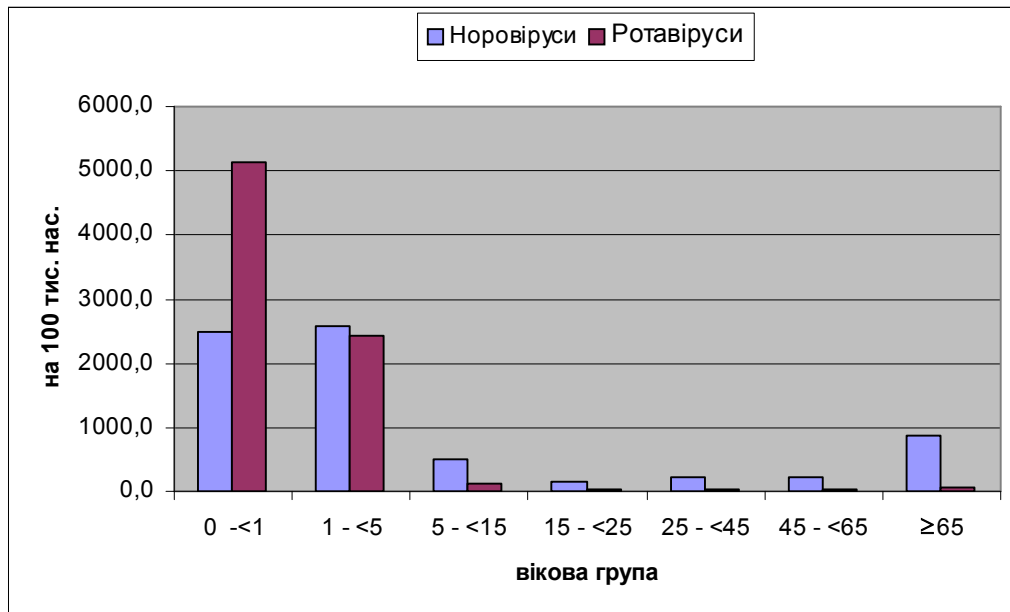
Деякі харчові продукти, такі як хлібобулочні вироби, морепродукти, заморожена малина, були названі як фактор передачі при великих спалахах норovірусної інфекції [18], хоча взагалі значення цього фактору передачі норovірусної інфекції відносно невелике. Питна вода, включаючи лід для напоїв, а також купання у відкритих водоймах теж можуть призвести до зараження норovірусною інфекцією [19].

На прикладі даних землі Мекленбург-Померанії у 2007 р. можна продемонструвати основні якісні характеристики епідемічного процесу норovірусної та ротавірусної інфекції у порівняльному аспекті. Сезонність двох інфекцій зображена на мал. 2, з якого видно, що пік захворюваності на ротавірусну інфекцію припадає на січень, а ротавірусної – на березень. Віковий розподіл захворюлих на норovі- та ротавірусну інфекцію зображено на мал. 3. Дані демонструють дві вікові групи ризику на захворювання: діти до 5 років та дорослі, старші за 65 років. Причому для норovірусної інфекції характерна підвищена частота захворюваності дорослих порівняно з ротавірусною інфекцією.



Мал. 2. Сезонна динаміка норovі- і ротавірусної інфекції у 2007 р. (за даними федеральної землі Мекленбург-Померанія).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 3. Захворюваність на рота- і норовірусну інфекції у різних вікових групах (за даними федеральної землі Мекленбург-Померанія).

Віковому розподілу захворілих відповідає частота спалахів інфекцій у різних закладах. Особливу проблему становлять спалахи ГКВІ у лікарнях і будинках перестарілих.

Профілактичні та протиепідемічні заходи

Загальні профілактичні заходи запобігання будь-якій антропонозній інфекції з фекально-оральним механізмом передачі, як то дотримання правил особистої гігієни, профілактичної дезінфекції та гігієнічних вимог до приготування їжі, стосуються також і групи вірусних гастроентеритів.

Особливе значення надається забороні на виконання професійних обов'язків особами з груп ризику (лікарняний та кухонний персонал, вихователі дитячих закладів тощо) при виникненні симптомів гастроентеритів, а також до 2 днів після клінічного видужання.

Метод специфічної імунопрофілактики існує тільки для ротавірусної інфекції. Перша ротавірусна вакцина була запропонована до широкого використання в 1998 р. у Сполучених Штатах Америки і вже через декілька місяців через помітне зростання випадків кишкової інвагінації як наслідку імунізації була терміново відкликана з виробництва та застосування.

З лютого 2006 р. в Німеччині після відповідних випробувань ефективності і нешкідливості запропоновано дві живі вакцини проти ротавірусної інфекції. Проте рекомендацій для широкого

використання від Центрального комітету з імунопрофілактики (STIKO) ще не надійшло. Розгорнуто дискусію, чи варто впроваджувати досить дорогу вакцину проти інфекції з переважно легким перебігом і відсутності великої небезпеки для життя або тяжких наслідків [17]. На сьогодні є рекомендації для виняткових випадків індивідуального захисту дітей за бажанням батьків або за особливими показаннями, причому гарантується майже абсолютна нешкідливість і висока імунологічна ефективність обох вакцин. Цикл вакцинації складається з 2-3 доз для перорального застосування за схемою: перша доза у 6 тижнів життя, остання – до 24-26-го тижня життя. Імунний захист після імунізації триває протягом 2-3 сезонів. Дітям, старшим за 2 роки, імунізація проти ротавірусів не показана [8, 17].

Особливу проблему становлять спалахи ГКВІ у лікарнях і будинках перестарілих.

Протиепідемічні заходи з обмеження спалаху ГКВІ у лікарнях та інших загальних закладах (санаторії, будинки перестарілих тощо)

При виникненні одного чи декількох випадків гастроентеритів у загальних закладах тривалого перебування необхідно прийняти негайні заходи задля обмеження розповсюдження спалаху, не чекаючи підтвердження вірусної етіології захворювання. Для цього фахівцями з Інституту Роберта Коха рекомендовані наступні дії [7, 8]:

- Негайна ізоляція захворілого в окрему палату з туалетом. При виникненні одночасно кількох випадків можлива когортна ізоляція.

- Закриття відділення для прийому нових пацієнтів. Обмеження пересування пацієнтів в інші відділення. Виключення можливості одночасної роботи медичного персоналу з відділення, де перебуває хворий, в інших підрозділах закладу, де немає хворих на ГКВІ.

- Поточна і заключна дезінфекція туалетів, значущих поверхонь і предметів має здійснюватися тільки з використанням відповідних протівірусних дезінфекційних засобів, які містять діючі речовини переважно з класу гіпохлоритів або альдегідів.

- Дезінфекція рук хворих, медичного персоналу та контактних осіб в осередку має проводитися з використанням протівірусних дезінфекційних засобів.

- Як додатковий захист медичного персоналу і контактних осіб передбачається носіння маски (якщо інфекція перебігає з блюванням) і одноразових рукавичок.

- Постільна і натільна білизна хворих підлягає хіміо-термічній обробці при температурі не нижче за 60 °C.

- Прийом нових пацієнтів у відділення можливий через 72 год після закінчення останнього випадку ГКВІ та відповідної заключної дезінфекції.

В родинному осередку найголовнішим гігієнічним заходом є дотримання особистої гігієни та використання для дезінфекції протівірусних засобів.

Література

1. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small round structured viruses / Chadwick P.R., Beards G., Brown D. et al. // J. Hosp. Inf. – 2000. – V. 45. – P. 1-10.
2. Norovirusinfektionen in Deutschland / Koch J., Schneider T., Stark K., Schreier E. // Bundesgesundheitsblatt. – 2006. – V. 49. – P. 296-309.
3. Noroviren-Epidemie in der Schweiz, Winter 2004/2005: Lehren und Massnahmen aus der Perspektive der Spitalhygiene (The Norovirus outbreak of winter 2004/2005 in Switzerland : Basic recommendation for hospitals) / Uckay I. et al. // Hyg. Med. – 2007. – V. 32, N 4. – P. 120-125.
4. Burden of rotavirus disease in European Union countries / Soriano-Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – V. 25, Suppl 1. – S7-S11.
5. Generic protocols for (I) hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (II) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. – WHO / V&B/ 02.15. 2002.

6. RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007. – Berlin, 2008. – S. 130-135.

7. RKI: Ratgeber Infektionsskrankheiten – Merkblaetter für Aerzte. Noroviren. Stand 2008. (www.rki.de)

8. RKI: Ratgeber Infektionsskrankheiten – Merkblaetter für Aerzte. Rotaviren. Stand 2007. (www.rki.de)

9. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis / Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Dolin R. et al. // J. Virol. – 1972. – V. 10. – P. 1075-1081.

10. Schreier E., Doering F., Kuenkel U. Molecular epidemiology of outbreaks of gastroenteritis associated with small round-structured viruses in Germany // Arch. Virol. – 2000. – V. 145. – S. 443-453.

11. Increase in viral gastroenteritic outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / Lopman B., Vennema H., Kohli E. et al. // Lancet. – 2004. – V. 363. – P. 682-688.

12. RKI: Norovirus-Infektionen: Gegenwaertig starke Ausbreitung in Deutschland // Epid. Bull. – 2007. – V. 5. – S. 34-37.

13. Hutson A.M., Atmar R.L., Estes M.E. Norovirus diseases: changing epidemiology and host susceptibility factors // Trends Microbiol. – 2004. – V. 12. – P. 279-287.

14. Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections / Rockx B.H., Vennema H., Hoebe C.J. et al. // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 191. – P. 749-754.

15. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination / Desselberger U., Bosch J., Wolleswinkel van den J. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – V. 25, Suppl. 1. – S30-S41.

16. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis / Ruiz-Palacios G.M., Perez-Schael I., Raul Velazquez I. et al. and the Human Rotavirus Vaccine Study Group // N. Engl. J. Med. – 2006. – V. 354, N 1. – P. 11-22.

17. RKI: Fragen und Antworten zur Moeglichkeit einer Impfung gegen Rotaviruserkrankungen // Epid. Bull. – 2007. – V. 2. – P. 9-11.

18. Norovirus und foodborne disease, United States, 1991-2000 / Widdowson M.A., Sulka A., Bulens S.N. et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11. – P. 95-102.

19. Detection of enteric viruses and bacterial indicators in German environmental waters / Pusch D., Oh D.-Y., Wolf S. et al. // Arch. Virol. – 2005. – Jan. 13, PMID: 15645371.

VIRUS GASTROENTERITES IN EUROPE

O.V. Demikhovska

SUMMARY. *The main data on etiology, clinical picture, diagnosis of the most frequent virus gastroenterites: noro-, rota-, adeno- and astrovirus etiology are represented. The special attention is paid to prophylactic and anti-epidemic measures at these diseases as well as to anti-epidemic measures in hospitals and other establishments.*

Key words: *virus gastroenterites, clinical picture, diagnosis, prophylaxis.*

В.І. Трихліб

ПАТОГЕНЕЗ ТРОПІЧНОЇ МАЛЯРІЇ

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ

Наведені дані стосовно стану мікроциркуляції при тропічній малярії, факторів, які впливають на неї, механізмів розвитку тромбоцитопенії, анемії, гіпоглікемії, ацидозу; вказані зміни, яких зазнають тканини й органи при захворюванні, та механізм їх розвитку.

Ключові слова: тропічна малярія, плазмодії, мікроциркуляція, анемія.

Тропічна малярія залишається актуальною проблемою і на даний час. Захворювання спостерігається в багатьох тропічних країнах і зумовлює ускладнений перебіг та летальні висліди. Від малярії, спричиненої *P. falciparum*, щорічно помирає біля 1,5-2,7 млн осіб. Більший відсоток померлих трапляється в країнах тропічної Африки та особливо серед дітей, молодших 5 років [1]. На жаль, дана форма малярії актуальна і для країн Європи, де вона реєструється серед мандрівників, мігрантів з ендемічних країн, військовослужбовців. Кількість імпортованої малярії збільшується у всьому світі. Так, з 16 000 випадків у Європі щорічно реєструється більш ніж 5000 у Франції та 1 300 у США [2, 3]. При цьому навіть у високорозвинених країнах летальність реєструється до 3 %. Цей вид малярії важливий також тому, що з урахуванням особливостей перебігу тропічної малярії, навіть коли хворі перебувають у відділеннях реанімації та отримують належну терапію, летальний вислід не виключений. Це пов'язано з численними факторами: особливості організму, стан імунітету, вік людини, географічні особливості плазмодіїв та ін. Тому вчені з різних країн намагаються детальніше вивчити патогенетичні питання малярії з метою покращення результатів лікування.

Патофізіологія *P. falciparum* малярії складна та на сьогодні повністю не зрозумілі всі її механізми. Історично патогенезу зловиясної тропічної малярії багато уваги приділяли та приділяють відомі вчені: Є.М. Тареев, І.І. Широкогоров, В.А. Тарнаградський, Й.А. Кассирський, А.А. Гонтаєва, М.В. Войно-Ясенецький та сучасні іноземні науковці. На жаль, в теперішній час немає вітчизняних ґрунтовних

робіт щодо малярії. Однак в Україні щорічно реєструються випадки імпортованої малярії з летальністю на рівні до 6 %.

Відомо, що малярія є циклічною інфекцією. Заражений малярійний комар, нападаючи на людину, зі слиною вводить у кров'яне русло спорозоїти, які з плином крові потрапляють в печінку, де проникають у гепатоцити. Тривалість їх перебування в кров'яному руслі не перевищує 30-40 хв. У клітинах печінки спорозоїти перетворюються у шизонти. У результаті множинного поділу з шизонтів утворюються мерозоїти (до 10 000 у *P. vivax* і до 40 000 у *P. falciparum*). Паразити викликають загибель гепатоцитів і в складі бульбашок (*merosomes*), які заповнені паразитами, потрапляють до синусоїдів. Паразити одночасно пригнічують виділення фосфатидилсерину на зовнішньому шарі плазматичних мембран. Меросоми гарантують міграцію паразитів до кровоплину і захист від імунітету [4]. Це є періодом прееритроцитарної (тканинної) шизогонії. Тривалість зазначеного періоду у *P. falciparum* 6 діб, передбачається його гетерогенність. Він відповідає інкубаційному періоду хвороби. Тривалість його залежить від виду паразита та інтенсивності зараження. У кінці цього періоду тканинні мерозоїти виходять у кров, проникають до еритроцитів, де вони проходять подальший розвиток (період еритроцитарної шизогонії). Якщо в перший період розвитку плазмодіїв ніяких клінічних проявів немає, то в цей період є всі клінічні прояви хвороби. У перші дні кількість тканинних паразитів у крові невелика і вони не можуть бути визначені за допомогою мікроскопії (субпатентний період). Через 48 год після завершення еритроцитарної шизогонії відбувається гемоліз уражених еритроцитів, у кров потрапляють еритроцитарні мерозоїти, продукти їх життєдіяльності та гемолізу. Це обумовлює час появи малярійного пароксизму. Зв'язок між циклом розвитку малярійних паразитів та специфічними малярійними нападами встановив ще в 1885 р. Golgi. Деяка частина мерозоїтів гине, а частина проникає в еритроцити і процес ерит-

роцитарної шизогонії повторюється. Під час еритроцитарної шизогонії частина мерозоїтів диференціюється у чоловічі та жіночі статеві клітини. При тропічній малярії зрілі гаметоцити з'являються у периферичній крові через 12 діб з часу проникнення мерозоїтів в еритроцити.

В 1992 р. Ross ввів поняття «пірогенний поріг» (напади малярії виникають за умови збільшення кількості паразитів до певного рівня (при тропічній малярії – до 600 паразитів в 1 мкл). У той же час Й.А. Кассирський (1946), Ш.Д. Мошковський (1950), В.І. Боковий (1951) [5] вказують, що пароксизми можуть розвиватись за наявності як десятків, так і сотень паразитів. Необхідно відзначити, що при повторних нападах, при рецидивах захворювання напади виникають при паразитемії, рівень якої більше, ніж при первинному нападі. Ще Sinton (1931) відмічав, що при первинних нападах пірогенний поріг дорівнював 200-500 паразитів в 1 мкл, а при рецидивах – біля 5 000. У той же час Boyd (1938) вказував, що пароксизми могли виникати в одних людей при субмікроскопічній паразитемії, в інших – за наявності декількох тисяч. Тобто поява нападів залежить від особливостей людини [5].

У теперішній час патогенез тяжкої, «злаякісної» малярії ґрунтується на «механічній» та «імунопатологічній» теоріях. Тяжка малярія за патогенезом має багато особливостей, які спостерігаються і при септичному процесі. Виділяють різні механізми, які ведуть до порушення метаболізму, мікроциркуляції, набряку легень, порушення функції нирок та системи згортання. Місцеві та загальні судинні порушення та їх наслідки, порушення проникності клітинних мембран і гормонального балансу викликають порушення функції різних органів. Все це є результатом неспецифічних патологічних реакцій.

Розвиток тяжкої малярії відбувається через комбінації факторів, які притаманні для паразитів, і тих, які виникають в організмі людини у відповідь на паразити. За даними Maegraith (1975), більшість патологічних процесів при малярії мають неспецифічний характер. У той же час особливості збудника викликають і деякі специфічні відповідні реакції. Відомо, що серед видів малярійних плазмодіїв розрізняють різноманітні географічні різновиди або штами, які відрізняються біологічними та імунологічними властивостями, чутливістю до лікарських препаратів. Наприклад, африканські штами *P. falciparum* викликають тяжчі форми малярії, ніж індійські. У той же час при всіх

видах малярії плазмодії паразитують в еритроцитах, вживають гемоглобін з утворенням малярійного пігменту, призводять до повторного гемолізу під час еритроцитарної шизогонії. Після закінчення чергового циклу еритроцитарної шизогонії у плазму потрапляє значна кількість токсичних продуктів, у тому числі цитотоксичного фактору Maegraith (1966, 1976). Це призводить до вивільнення фармакологічно активних речовин: гістаміну, калікреїн-кінінового комплексу (Maegraith, Onabanjo, 1970; Maegraith, 1975; Srichaikul et al., 1976) [5].

Також ще П.Г. Сергієвим і Н.А. Табурською (1944), Н.Н. Озерецьковською (1951) [5] встановлено участь алергії у патогенезі захворювання. Н.Н. Озерецьковська (1951) відмічала вплив препаратів десенсибілізуючої дії та антипіретичних препаратів на малярійні напади. Вважалось, що гарячка виникає через вплив пірогенів на гіпоталамічні центри терморегуляції, алергічну перебудову організму. Пірогенами при малярії є білкові речовини, які з'являються при гемолізі еритроцитів. У той же час Mannaberg (1898) та Celli (1913) вважали, що причиною нападів були специфічні токсини, які потрапляли у кров. Г.Г. Непряхін (1941) надавав особливе значення малярійному пігменту у патогенезі нападів. М.В. Войно-Ясенецький (1950) вважав, що пароксизми виникають через дію неспецифічних білкових речовин, Е.М. Тарєєв (1946, 1960) – продуктів життєдіяльності паразитів, продуктів розпаду власних тканин організму (еритроцитів). Russel зі співавт. (1963) вважали, що малярійний пароксизм є анафілактичною реакцією сенсibilізованого організму на повторне введення антигену. Maegraith (1966, 1974), Fletcher і Maegraith (1972) вказували на наявність у малярійних плазмодіїв розчинного цитотоксичного фактору або факторів, які пригнічують клітинне дихання та фосфорилування. А в світлі розвитку науки у 80-х роках минулого століття вважалось, що малярійний пароксизм є результатом неспецифічної відповіді макроорганізму на патогенний вплив комплексу пірогенних факторів (чужорідного білка, який утворюється під час розпаду мерозоїтів, малярійного пігменту, денатурованих білків організму, можливо малярійного токсину) [5].

У результаті різних процесів при малярії розвивається анемія, малярійний пігмент відкладається в органах і тканинах, підвищується проникність капілярів, спостерігаються динамічні зміни місцевого та загального кровоплину, зсуви

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

у системі згортання крові (Jaroovnesama, 1969; Pramualmal, Reid, 1973).

При тяжкій тропічній малярії основним механізмом розвитку ускладнень є секвестрація інвазованих еритроцитів у судинах внутрішніх органів, при цьому відбувається їх адгезія до ендотелію судин, формування розеток, зменшення здатності еритроцитів до деформації, створення біоактивних молекул із запальними реакціями організму (вони включають цитокіни, продукцію хемокіна та ін.), все це веде до порушення мікроциркуляції, внаслідок чого – до гіпоксії тканин, анаеробного гліколізу з накопиченням молочної кислоти [6]. Інфіковані еритроцити можуть бути знайдені в мікроциркуляторному руслі будь-якого органу, але головним чином головного мозку, нирок, печінки, кишечнику, кісткового мозку, плаценти. Розвитку злоскісних форм тропічної малярії сприяють особливості *P. falciparum*. Розвиток цих плазмодіїв відбувається у капілярах внутрішніх органів, де скупчуються еритроцити та паразити. Необхідно звернути увагу на те, що *P. falciparum* можуть звичайно швидко розвиватись і за короткий час можуть досягти значних цифр (за 48 год – від 5 000 до 100 000 в 1 мкл – Kitchen, 1949) [5].

За останні роки з'явилась інформація про можливість створення розеток *P. falciparum* також і з неінфікованими еритроцитами. У результаті досліджень встановлено, що розетки – це властивість плазмодіїв *P. falciparum* [7]. Механізм розеткоутворення невідомий. Встановлена позитивна кореляція між розетками та паразитемією. Це може інтенсифікувати паразитемію, їх виживання, полегшувати інвазію, сприяти відхиленню в системі імунітету, що буде призводити до вищої паразитемії та тяжкого перебігу малярії. Уражені *P. falciparum* еритроцити сприяють неінфікованим еритроцитам формувати розетки [8]. При тяжких випадках спостерігається високий рівень формування розеток [9], але не в усіх країнах. Це реєструється в країнах Африки. У той же час така асоціація не відмічена в Південно-Східній Азії [10], Папуа-Новій Гвінеї [11]. Була висловлена думка про те, що розетки можуть бути фактором вірулентності у тяжко хворих африканських дітей, тому що розетки уражених еритроцитів викликають значнішу обструкцію для капілярного кровоплину, ніж розетки з неінфікованими еритроцитами. При молекулярному дослідженні механізму створення розеток виявлені ліганди паразитів і рецептори на неінфікованих еритроцитах [12]. Розетки можуть збільшити розмноження паразитів та їх виживан-

ня в організмі, полегшуючи інвазію [8] та збільшуючи її [13], що дозволяє мерозоїтам пересуватись від зруйнованих еритроцитів до неінфікованих, які створюють розетку, не проходячи через плазму крові. У той же час дослідження інших авторів не виявили різниці у створенні розеток з інфікованих та неінфікованих паразитами еритроцитів [14]. Це пояснюють малою кількістю факторів імунітету проти антигенів мерозоїтів. Іншу гіпотезу висловлюють Celada A. зі співавт. – розетки виступають як «прикриття» для уражених еритроцитів від фагоцитарних клітин та антитіл [15]. Передбачається існування третього чинника, який є стимулюючим фактором на розетки та паразитемію і є зв'язуючою їх субодиницею. Асоціацію між розетками та тяжкою малярією встановив Rowe A. зі співавт. [16]. Аналіз кількості паразитемії та розеток виявив позитивну кореляцію, яка підтверджує, що розетки сприяють збільшенню кількості паразитів та їх виживанню [7]. Позитивну кореляцію між рівнем паразитемії та розетками встановили у хворих з Таїланду, Папуа-Нової Гвінеї, в той же час ніякої значної кореляції не було виявлено в Гамбії [9, 11]. Іншими авторами була виявлена кореляція між розетками та рівнем паразитемії тільки у дітей, в яких була тяжка малярія (стаціонарна), а не в амбулаторних, неускладнених випадках. Це намагались пояснити тим, що в амбулаторних випадках розетки ймовірно не функціональні *in vivo*, а також тому, що в амбулаторних пацієнтів розетки руйнуються антитілами [9] або є еритроцитарні поліморфізми, а це зменшує стабільність розеток [12]. Роль антитіл, які руйнують розетки, потребує уточнення. Дію їх продемонстрували у дослідженнях в Гамбії [9]. Автори не виявили наявності таких антитіл у кенійських дітей [16].

Погіршенню кровообігу сприяють зміни оболонки уражених еритроцитів – створення шишкоподібних виростів, за допомогою яких при антигенній спорідненості еритроцити прилипають до ендотелію капілярів, фагоцитів та об'єднуються між собою, утворюючи конгломерати (Miller et al., 1971; Aikawa et al., 1975; Kilejian et al., 1977 та ін.) [5]. Прилипання інфікованих еритроцитів (особливо тих, які уражені шизонтами) до ендотелію посткапілярних венул є важливим моментом у патогенезі малярії.

Також відбувається зміна форми еритроцитів, вони стають ригідними, непіддатливими, що сприяє сильному опору кровообігу (Miller et al., 1972). При значній кількості уражених еритроцитів,

змінах у системі згортання відбувається поява «сладжів» (агрегатів уражених еритроцитів у судинах внутрішніх органів з трофозоїтами та шизонтами, що розвиваються, які склеюються нитками фібрину) зі закупоркою термінальних судин (Knisely, 1945, 1964; Edingron, 1969) [5].

Під час ознобу при малярійних нападах відбувається генералізоване звуження периферичних судин, а в період жару стає їх розширення. Ці зміни також посилюють вироблення кінінів та інших речовин, які впливають на підвищення проникності судинної стінки. У результаті цього через уражений ендотелій в білясудинний простір виходить рідина, протеїни, що призводить до підвищення в'язкості крові й уповільнення кровообігу з розвитком стазу. Ще в 1946 р. Є.М. Тарєєв вказував, що при малярії відбувається ураження стінок судин, особливо капілярів. Це сприяє стазу крові, виникненню конглютаційних еритроцитарних тромбів, підвищенню пермеабільності кровотканинного бар'єру, призводить до серйозного запалення в печінці, анемії паренхіматозних клітин, некробіотичних змін. У патогенезі малярії приділяють увагу також вегетативній нервовій системі, реакції ретикулоендотеліальної тканини, алергічним реакціям, які впливають на ураження мезенхіми, стінок судин і паренхіми органів [5].

За рахунок тромбопластичних речовин, які виникають під час гемолізу, посилюється гіперкоагуляція. На тлі виражених порушень мікроциркуляції розвивається дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

У патогенезі тяжких форм малярії суттєве значення мають і порушення в системі гемостазу. Ці порушення виникають внаслідок гемолізу, звільнення тромбопластичних речовин та активації калікреїн-кінінового комплексу, зменшення створення факторів згортання у печінці (Butler et al., 1973) або підвищеного їх використання (Devakul et al., 1966; Jaroovnesama, 1969). Зменшується кількість тромбоцитів, знижується протромбіновий індекс, підвищується рівень фібриногену та продуктів його метаболізму. Ці зміни, на думку Mantumbu та ін. (1979), є передвісниками тяжкої коагулопатії споживання. У той же час Edington та Gilles (1969) у померлих і в експерименті не виявили інтенсивного внутрішньосудинного згортання, яке могло бути причиною порушення мікроциркуляції. Petchclai та ін. (1975), Sheehy (1975) не вважали дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) важливою проблемою при зловиясній малярії. К.М. Лобан, Е.С. По-

лозок (1983), Maegraith (1976) вважають, що ДВЗ не є основним патологічним процесом, а є наслідком розвитку паразитарних тромбів і порушення біохімізму крові [5].

Гостра малярія часто пов'язується з тромбоцитопенією у неімунних дорослих і дітей. У той же час, за даними ряду авторів, виражена тромбоцитопенія реєструється рідко, з тромбоцитопенією у неімунних дорослих і дітей рідко пов'язуються геморагічні прояви, прояви ДВЗ синдрому [17]. Casals-Pascual зі співавт. не знайшли зв'язку між тромбоцитопенією і тяжкістю захворювання, анемією при *P. falciparum* малярії [18]. При гістопатологічному дослідженні дітей, які померли від малярії, встановлено скупчення в судинній системі тромбоцитів з інфікованими та неінфікованими еритроцитами. Уражені еритроцити можуть прилипати до тромбоцитів. Зі скупченням тромбоцитів та уражених еритроцитів пов'язана тяжкість хвороби. Причини тромбоцитопенії при гострій малярії повністю не зрозумілі. Kreil A. зі співавт. вказують, що під час малярії збільшується деструкція тромбоцитів, зменшується тривалість життя тромбоцитів [19], що пов'язується з дифузною секвестрацією тромбоцитів, а не за рахунок переважного кліренсу селезінки і печінки [20]. У той же час інші автори тромбоцитопенію пов'язують зі спленомегалією та циркулюючими імунними комплексами. На рівень продукції тромбоцитів у хворих з гострою тропічною малярією впливають зміни у кістковому мозку (мегакаріоцитів) [21]. У патогенезі тромбоцитопенії під час запальної реакції відіграють роль цитокіни. В дослідженнях на мишах встановлений зв'язок між тромбоцитопенією та фактором некрозу пухлини. Встановлена кореляція тромбоцитопенії з високим рівнем інтерлейкіну (IL)-10, але не з рівнем паразитемії *P. falciparum* та інших цитокінів. Автори вказували на те, що IL-10 може безпосередньо викликати тромбоцитопенію [18].

Тобто в літературі є різноманітні дані щодо ролі тромбоцитів у патогенезі малярії, впливу їх на клінічні прояви, тяжкість хвороби і летальні висліди. Нині потребує подальших досліджень вивчення ролі тромбоцитів у патогенезі малярії.

Одним з проявів малярії є розвиток анемії, яка впливає на постачання кисню до тканин органів. У патогенезі анемії при малярії мають місце декілька факторів: внутрішньосудинний гемоліз інфікованих еритроцитів (значна кількість їх руйнується під час шизогонії), різко посилений фагоцитоз клітинами ретикулоендотелію селезінки як інфікованих, так і неінфікованих еритроцитів, сек-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вестрація еритроцитів, які містять зрілі паразити, у кістковому мозку, пригнічення кісткового мозку (що має зворотний характер). На тяжкість анемії впливають інтенсивність паразитемії та тривалість хвороби. При цьому Maegraith ще в 1976 р. відмічав, що при тропічній малярії можливий швидкий розвиток плазмодіїв в еритроцитах з наступним руйнуванням великої кількості еритроцитів. У той же час зниження рівня гемоглобіну може спостерігатись і після зникнення паразитів з периферичної крові (А.Л. Мясников, 1936; Г.Н. Тусюбжанова, 1951; Charmot et al., 1963; Schofield et al., 1964 та ін.). Причиною цього може бути підвищена кроворуйнівна функція ретикулоендотеліальної системи, особливо гіперплазованої селезінки, коли руйнуються та фагоцитуються як інфіковані, так неінфіковані еритроцити (Є.М. Тареев, 1946; Й.А. Кассирський та ін., 1974; Clark, Tomlinson, 1949; Draper, Kariks, 1960; Nkrumah, 1964; Schnitser et al., 1972). Розвиток гіперспленізму також впливає на прогресування лейкопенії та тромбоцитопенії. Іншою причиною тяжкої анемії є автоімунні процеси (Й.А. Кассирський, 1964; Curtain et al., 1964; Hill et al., 1964; Zuckerman, 1966, 1977; Rosenberg та ін., 1973). Внаслідок створення імунних комплексів відбувається гемоліз неінфікованих еритроцитів (Woodruff, 1973). Після зникнення паразитів причиною підтримання анемії є пригнічення кісткового мозку (Srichaikul et al., 1967; Woodruff et al., 1979). При обстеженні хворих з малярією в країнах Африки анемію також пов'язують з дефіцитом заліза та фолієвої кислоти у харчовому раціоні. Гострий гемоліз може бути також спровокований призначенням медикаментозних препаратів, передусім хініну.

У патогенезі малярії багато уваги приділяється рівню паразитемії. Так, з гіперпаразитемією пов'язується поганий прогноз хвороби і вона була внесена в документи ВООЗ, як критерій тяжкої малярії. Наявність зрілих паразитів у периферії надійніше вказує на тяжкість і прогноз захворювання, так як рівень паразитемії у периферичній крові не обов'язково корелює з патологічними змінами в органах. Шизонтемія, яка представляє високу пропорцію уражених паразитами еритроцитів, ізольованих у мікроциркуляторному руслі, була знайдена у хворих з вираженими проявами поліорганної дисфункції.

При патанатомічному дослідженні виявляється наявність значної кількості інфікованих еритроцитів у судинах головного мозку, травного каналу, синусоїдах селезінки та інших органів (Spitz,

1946; Winslow et al., 1971). За рахунок секвестрації критичної біомаси паразитів у капілярах і розвитку гіпоксії в різних органах при тропічній малярії розвиваються прояви дисфункції різного рівня, від субклінічної до значної недостатності органів.

Знижена перфузія відіграє важливу роль в летальності при малярії. На даний час незрозумілі кореляції між патологічними змінами та зміненою метаболічною активністю. Warrell та ін. вказують, що мозковий кровоплин у хворих з церебральною малярією в межах норми, споживання кисню мозком та артеріовенозна різниця в кисні були незначні [22]. У той же час Newton зі співавт. повідомили, що швидкість мозкового кровоплину зростає на 30 % у дітей з церебральною малярією [23]. Навпаки, Kampfli зі співавт. встановили, що у хворих людей центральна напівсферична перфузія і насиченість киснем зменшені й вони корелювали з клінічною картиною. Місцева мозкова недостатня перфузія викликає локальні метаболічні зміни, які можуть захистити проти недостатньої перфузії, та на перших етапах процес є зворотним. Вважають, що скорочення метаболічної активності є адаптаційним механізмом до зниженого капілярного кровообігу в мозковій ткани, що може бути спричинене дією оксиду азоту або іншими цитокінами [24].

Гіпоксія може сприяти збільшенню продукції оксиду азоту. Серед інших причин гіпоксії виділяють наступні: інтрапульмонарна невідповідність перфузії та вентиляції, гіповентиляція, виражена анемія, при цьому неадекватна перфузія тканин є найбільш важливою причиною гіпоксії. Гіпоксія більш розповсюджена серед дітей з наявністю судом, ніж без них; летальність значно вища у дітей з порушенням свідомості, яка була пов'язана з гіпоксією. До погіршеної оксигенації тканини та ацидозу веде також анемія.

Гіпоглікемія є важливим компонентом у патофізіології тропічної малярії. Вона розвивається внаслідок зниження глюкогенезу у печінці, збільшення споживання глюкози паразитами, стимуляції секреції інсуліну через гіперінсулінемію після призначення хініну. Вона, як правило, супроводжується ацидозом з накопиченням молочної кислоти в тканинах, що також сприяє летальному висліді. Гіпоглікемія особливо небезпечна у вагітних. Satoru Kawai зі співавт. встановили за допомогою позитрон-емісійної томографії з F-флюоридеоксиглюкозою (FDG), що в інфікованих японських макак спостерігається збільшення селезінкового поглинання FDG. Це визначає підви-

щений метаболізм глюкози, що, як вони вважають, може бути пов'язано з активацією селезінкової системи при паразитарній спрямованості. Вони спостерігали гіперплазію лімфоїдних фолікулів у білій пульпі, значну кількість активованих макрофагів і скупчення уражених еритроцитів (PRBCs) і пігментів малярії у червоній пульпі [25].

Внаслідок порушень мікроциркуляції розвивається гіпоксія органів, виникають складні мультисистемні порушення функціонування органів, що дає широкий діапазон клінічних проявів. Проявляється аноксією, набряком головного мозку, нирковою аноксією з некрозом епітелію каналців і розвитком гострої ниркової недостатності тощо. У печінці внаслідок порушення кровообігу з центроlobулярним застоєм, дегенерацією та некрозом клітин, відбувається порушення її функції (Maegraith, Fletcher, 1972). При тропічній малярії часто розвиваються різноманітні тяжкі або фатальні ускладнення: церебральна малярія, гіпоглікемія, гостра ниркова недостатність, гостра печінкова недостатність, респіраторний дистрес-синдром та ін. У той же час, як вказує ряд дослідників, багато змін, які виникають в органах при малярії на ранніх етапах захворювання, мають зворотний характер.

Стосовно змін, які відбуваються у внутрішніх органах, та їх механізмів. Збільшення печінки, селезінки стається за рахунок гострого кровонаповнення, підвищення реакції ретикулоендотеліальної системи на продукти розпаду еритроцитів, токсини плазмодіїв. За наявності значної кількості гемомеланіну в печінці та селезінці відбувається гіперплазія ендотелію, при тривалому перебігу хвороби розростається сполучна тканина. Порушення кровообігу сприяє розвитку дистрофічних і некротичних змін гепатоцитів, підвищенню АлАТ, АсАТ, порушенню пігментного обміну.

Мікроциркуляторні розлади в легенях проявляються розвитком бронхіту, пневмонії. Гострий набряк легень – це одне з найтяжчих ускладнень малярії, яке часто веде до летального вислідку. Він може розвинути через декілька діб навіть після адекватної терапії. Внаслідок секвестрації лейкоцитів у легневих капілярах, порушення кровообігу з підвищенням проникності клітинних мембран і капілярів за рахунок виділення ендотоксинів, серцево-судинної недостатності виникає гострий набряк легень. У той же час інші автори вважають, що він виникає внаслідок неадекватної терапії – внутрішньовенного введення значної кількості рідини. Це знаходить підтвердження в

тому, що після інтенсивної трансфузійної терапії таке ускладнення виникає доволі часто. Однак у старих джерелах це ускладнення описано рідко (Brooks et al., 1968; Winslow et al., 1971; Hall, 1977). За даними літератури, набряк легень спостерігається у 50 % вкрай тяжких хворих (безнадійних), тоді як у тих, хто вижив – в 5 %. За даними в'єтнамських досліджень, порушення дихання у тяжких хворих спостерігалось у 42,2 %, у тих, хто вижив – у 14,5 %. Раннє переведення хворого на штучну вентиляцію легень запобігає летальним вислідам.

На даний час передбачається, що на неадекватність дихання може впливати патологічна дисфункція дихальних центрів при тяжкій малярії. Патогенез повністю не зрозумілий. При церебральній малярії спостерігається набряк головного мозку, що виникає в результаті порушення перфузії судин ураженими еритроцитами, хоча вклинення – текторіальне та у великий потиличний отвір при автопсії в ендемічних областях трапляються рідко. У той же час мозковий набряк спостерігається значно частіше у вкрай тяжких хворих в європейських країнах. Як вважають, цьому може сприяти наявність перехідної гіперкапнії. За наявності ацидозу компенсаторно виникає гіпервентиляція. Низький рівень PaCO_2 підтримує мозкову вазоконстрикцію. Короткочасна затримка вуглекислого газу призводить до розширення мозкових судин, що сприяє підвищенню внутрішньомозкового тиску.

Надниркова недостатність, порушення мікроциркуляції, клітинного дихання можуть призводити до гострої ниркової недостатності. Ураження наднирників з розвитком гострої надниркової недостатності є, як вважають Гонтаєва А.А. (1953), Maegraith (1976), головною причиною розвитку алгідної форми малярії, чому також сприяє гострий судинний колапс внаслідок швидкого перерозподілу та скупчення крові в судинах черевної порожнини через паретичний їх стан або інтенсивне зневоднення з гіповолемією (Vachon et al., 1974).

Ниркова недостатність при малярії є багатфакторною за походженням, але, як правило, зворотною. Ішемічний гострий тубулярний некроз є найбільш розповсюдженою причиною гострої ниркової недостатності (ГНН) при тропічній малярії. Як вважають вчені Оксфордського університету, ГНН може бути зумовлена рядом чинників: гіповолемією, дуже великим гемолізом, ДВЗ або погіршенням капілярного кровообігу через значне уражен-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ня еритроцитів паразитами [26]. Головні механізми ниркового ураження – судинні. Дослідження гемодинаміки та транспорту крові стали доказом зниженого ниркового кровоплину та доставки кисню [27]. Дослідники встановили, що розумна інфузійна терапія у дітей (більш ніж 80 мл/кг/добу) суттєво вплинула на летальність при малярії (12,8 %) і була нижча, ніж в інших країнах Африки, хоча і змушувала хвилюватись через можливість розвитку кардіогенного шоку та мозкового набряку. За даними літератури, раннє переведення хворого з ГНН на гемодіаліз з ультрафільтрацією сприяє суттєвому зниженню летальності.

Гострий некроз скелетних м'язів також може, хоч і нечасто, викликати ГНН при малярії. Це дослідники пояснювали великим вмістом у крові м'язової фракції креатинфосфокінази та наявністю міалгії. Автори не знаходили інших причин гострого некрозу скелетних м'язів (ні гіпертермії, ні синдрому стиснення, метаболічних розладів, дії препаратів або інших інфекційних захворювань). При тропічній малярії описано декілька випадків гострого некрозу скелетних м'язів, які ускладнилися ГНН [28]. Гострий некроз скелетних м'язів, як вважають дослідники – результат секвестрації еритроцитів, уражених плазмодіями, в капілярах попереочно-посмугованих м'язів, що викликали порушення мікроциркуляції. Також Sinniah R., Lye W. наводять дані про те, що *P. falciparum* можуть викликати міозит з міоглобінурією [29].

Внаслідок порушень у функціонуванні органів відбувається розвиток ацидозу, який суттєво впливає на летальність (до 15 % летальних вислідів). Їх етіологія багатофакторна. З несприятливим наслідком, тяжким перебігом пов'язують результати зниженої перфузії тканин органів: ацидозу, гіпотензії, збільшення рівня креатиніну, а також гіповолемії, анемії. Допоміжними даними, які також важливі у передбаченні фатального результату і розціненні як частина клінічної картини септичного синдрому, є: гіпоксія, гіпоглікемія, електролітні розлади. У 84 % смертельних випадків у дітей були прояви шоку, основними змінами при якому були: підвищення рівня креатиніну, біохімічні та клінічні прояви ацидозу, збільшений час кровотечі. При тяжкому ацидозі порушуються основні ферментативні процеси та фізіологічні механізми, що суттєво впливає на скоротливість міокарду, артеріальний та венозний тонус, що у свою чергу погіршує перфузію. Гіперкаліємія є також одним з факторів летального висліді. Аци-

доз впливає ще й на рівень сироваткового калію через зниження виділення нирками. В етіології ацидозу при тяжкій малярії значна увага вчених приділяється рівню молочної кислоти, але ацидоз тільки частково пов'язаний з молочною кислотою.

На перебіг хвороби також впливало приєднання бактерійних інфекцій. Загальні надбані інфекції у хворих з тяжкою малярією – це вентиляційна пневмонія та приєднана грамнегативна бактеріємія. На стан хворого і наслідки захворювання впливають бактерійні коінфекції (у тих, хто вижив – в 11 % випадків, у тих, хто помер – у 40 %). Серед них пневмонія та бактеріємія були відповідно у 35 та 29 %. Внутрішньогоспітальні інфекції реєструвались у 22 % хворих (хто вижив) і 50 % – у померлих. Госпітальна пневмонія – у 82,6 %, первинна бактеріємія – у 17,4 % (*E. coli*, *S. aureus*), синусит – у 17,4 % [30].

У патогенезі малярії значне місце займають також імунопатологічні зміни, яким нині присвячена велика кількість статей. А наведені дані свідчать про складний механізм патогенезу малярії, який на даний час повністю ще не зрозумілий і потребує подальших досліджень.

Література

1. Muentener P., Schlagenhauf P., Steffen R. Imported malaria (1985–95): trends and perspectives // Bull. World Health Organ. – 1999. – V. 77. – P. 560-566.
2. Note on imported malaria in metropolitan France / Goyet F., Legros F., Belkaid M. et al. // Bull. Soc. Pathol. Exot. – 1997. – V. 90. – P. 257-259.
3. 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. – P. 572-576.
4. Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids / Sturm A., Amino R., van de Sand C. et al. // Science. – 2006. – V. 313. – P. 1287-1490.
5. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия. – М.: Медицина, 1983. – 224 с.
6. Clinical features and pathogenesis of severe malaria / Claire L., Mackintosh J.G., Marsh B., Marsh K. // Trends Parasitol. – 2004. – V. 20, Is. 12. – P. 597-603.
7. Short report: positive correlation between rosetting and parasitemia in *P. falciparum* clinical isolates / Rowe J.A., Obiero J., Marsh K., Raza A. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2002. – V. 66, N 5. – P. 458-460.
8. Why do *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes form spontaneous erythrocyte rosettes? / Wahlgren M., Carlson J., Udomsangpetch R., Perlmann P. // Parasitol. Today. – 1989. – V. 5. – P. 183-185.
9. Human cerebral malaria: association with erythrocyte rosetting and lack of anti-rosetting antibodies / Carlson J., Helmby H., Hill A.V. et al. // Lancet. – 1990. – V. 336. – P. 1457-1460.
10. Rosette formation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from patients with acute malaria / Ho M., Davis T.M.,

- Silamut K. et al. // Infect. Immun. – 1991. – V. 59. – P. 2135-2139.
11. Human cerebral malaria: lack of significant association between erythrocyte rosetting and disease severity / al-Yaman F., Genton B., Mokela D. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1995. – V. 89. – P. 55-58.
12. P. falciparum rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1 / Rowe J.A., Moulds J.M., Newbold C.I., Miller L.H. // Nature. – 1997. – V. 388. – P. 292-295.
13. Ultrastructural analysis of fresh Plasmodium falciparum infected erythrocytes and their cytoadherence to human leucocytes / Ruangjirachuporn W., Afzelius B.A., Helmby H. et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1992. – V. 46. – P. 511-519.
14. Clough B., Atilola F.A., Pasvoi G. The role of rosetting in the multiplication of Plasmodium falciparum: rosette formation neither enhances nor targets parasite invasion into uninfected red cells // Br. J. Haematol. – 1998. – V. 100. – P. 99-104.
15. Celada A., Cruchaud A., Perrin L.H. Opsonic activity of human immune serum on in vitro phagocytosis of Plasmodium falciparum infected red blood cells by monocytes // Clin. Exp. Immunol. – 1982. – V. 47. – P. 635-644.
16. Plasmodium falciparum rosetting is associated with malaria severity in Kenya / Rowe A., Obeiro J., Newbold C.I., Marsh K. // Infect. Immun. – 1995. – V. 63. – P. 2323-2326.
17. Immune-mediated thrombocytopenia of malaria / Kelton J.G., Keystone J., Moore J. et al. // J. Clin. Invest. – 1983. – V. 71. – P. 832-836.
18. Thrombocytopenia in falciparum malaria is associated with high concentrations of IL-10: Short Report / Casals-Pascual C., Kai O., Newton C.R.J.C. et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – V. 75, N 3. – P. 434-436.
19. Thrombopoietin in Plasmodium falciparum malaria / Kreil A., Wenisch C., Brittenham G. et al. // Br. J. Haematol. – 2000. – V. 109. – P. 534-536.
20. Platelet kinetics and scintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients / Karanikas G., Zedwitz-Liebenstein K., Eidherr H. et al. // Thromb. Haemost. – 2004. – V. 91. – P. 553-557.
21. Knuttgen H.J. The bone marrow of non-immune Europeans in acute malaria infection: A topical review // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1987. – V. 81. – P. 567-576.
22. Cerebral anaerobic glycolysis and reduced cerebral oxygen transport in human Cerebral malaria / Warrell D.A., White N.J., Veall N. et al. // Lancet. – 1988. – V. 2. – P. 534-538.
23. Perturbations of cerebral hemodynamics in Kenyans with cerebral malaria / Newton C.R., Marsh K., Peshu N., Kirkham F.J. // Pediatr. Neurol. – 1996. – V. 15. – P. 41-49.
24. Impaired microcirculation and tissue oxygenation in human cerebral malaria: a single photon emission computed tomography and near-infrared spectroscopy study / Kampfl A., Pfaußler B., Haring H.P. et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1997. – V. 56. – P. 585-587.
25. Enhancement of splenic glucose metabolism during acute malarial infection: correlation of findings of FDG-PET imaging with pathological changes in a primate model of severe human malaria / Satoru Kawai, Ei-ichi Ikeda, Munehiro Sugiyama et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – V. 74, N 3. – P. 353-360.
26. Somchai E.O. Malarial nephropathy // Semin. Nephrol. – 2003. – V. 23. – P. 21-33.
27. Day N.P., Nguyen H.P., Pham P.L. Renal disease. II. Malaria and acute renal failure // J. R. Coll. Physicians Lond. – 1997. – V. 31. – P. 146-148.
28. Knodel J.P., Moore G.E. Rhabdomyolysis malaria // N. Eng. J. Med. – 1993. – V. 329. – P. 1206-1207.
29. Sinniah R., Lye W. Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria // Am. J. Nephrol. – 2000. – V. 20. – P. 339-343.
30. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit. Report of 188 Cases in adults / Bruneel F., Hocqueloux L., Alberti C. et al. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2002. – V. 167. – P. 684-689.

PATHOGENESIS OF TROPICAL MALARIA

V.I. Trykhlіb

SUMMARY. *The data on the state of microcirculation at tropical malaria, factors which influence it, mechanisms of development of thrombocytopenia, anaemia, hypoglycemia acidose are adduced; the changes which take place in tissues and organs at the disease and mechanism of their development are indicated.*

Key words: *tropical malaria, plasmodium, microcirculation, anaemia.*

А.М. Печінка, О.В. Вінницька

ВПЛИВ ГЕЛЬМІНТОЗІВ НА ПЕРЕБІГ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Розглянуті особливості перебігу інфекційних захворювань, зокрема вірусних гепатитів, у комбінації з гельмінтозами. Встановлені взаємовідносини у системі «паразит-хазяїн», визначені фактори впливу гельмінтів на організм хазяїна. Проаналізовані дані вітчизняної та іноземної літератури, що присвячені проблемі перебігу вірусних гепатитів на тлі супутніх гельмінтозів. Наведені результати власних досліджень про перебіг гострого гепатиту В у поєднанні із супутніми кишковими нематодозами.

Ключові слова: вірусні гепатити, гельмінтози.

Той факт, що гельмінти можуть суттєво впливати на перебіг інших хвороб, відомий здавна. Фундатор радянської гельмінтології професор К.І. Скрябін ще в 1925 р. зазначав, що вивчення аскарид висуває перед медициною проблему впливу «аскаридного фактора» на перебіг деяких інфекційних хвороб. Глисти, зокрема аскариди, розглядалися ним як паразити, «що можуть самі бути винуватцями тяжких гострих захворювань і можуть впливати на сповільнення та ускладнення нормального перебігу багатьох протозойних і бактерійних хвороб» [1]. Доведений обтяжливий вплив аскаридозу на перебіг ревматизму [2], шигельозу, кору, туберкульозу, черевного тифу [3], скарлатини та дифтерії [4].

Наявність ентеробіозу у дітей сприяє частішому розвитку хвороб іншої етіології – гострих респіраторних вірусних захворювань, зокрема грипу, бронхіту, трахеїту, пневмонії, ангіни, грипу, отиту, ларингіту, що часто перебігали у вигляді мікст-інфекції. Порівняно з групою практично здорових дітей, ці захворювання в інвазованих дітей реєструвались в 2-3 рази частіше [5].

Зважаючи на те, що система «паразит-хазяїн» – це єдине ціле, тому паразит безумовно впливає на організм хазяїна, а інвазія – це взаємовідносини двох організмів [6]. На це вже в 1931 р. звертали увагу К.І. Скрябін та Р.С. Шульц, які вважали, що патологічний процес при паразитозах залежить від фонового стану організму хазяїна, інтенсивності, характеристик виду та штаму паразиту [7].

На думку Б.А. Астаф'єва, негативний вплив паразитозів на перебіг інших захворювань зумовлений зниженням антагоністичних властивостей кишкової мікрофлори, можливістю перебування патогенних мікроорганізмів усередині мігруючих личинок і статевозрілих гельмінтів, пошкодженням слизової оболонки кишечника, зниженням кислотності шлункового соку, розвитком вітамінної недостатності, порушенням обміну речовин, ферментативної та гормональної діяльності, пригніченням імуногенезу [3].

Реакція імунної системи хазяїна, індукована гельмінтом, виявляється у формуванні запальної, а згодом – імунної реакції, у спектр дії якої потрапляє не тільки гельмінт, а й інші патогенні агенти. З одного боку, гельмінт впливає як фактор імуносупресії, а з іншого – як фактор сенсibiliзації, тому імунна відповідь людини може мати ознаки від толерантності до розвитку імунопатологічних реакцій [8, 9].

Імунологічний підхід до вивчення системи «паразит-хазяїн» дозволив встановити, що раптове усунення гельмінта або прискорення його життєдіяльності призводять до зниження імуносупресивного впливу паразиту та активації автоімунних реакцій хазяїна. Тому стає зрозумілим, чому дегельмінтизація може спровокувати автоімунну агресію, особливо на тлі стресу будь-якої природи – гострі та хронічні інфекційні процеси, надмірна інсоляція, переохолодження, інтенсивне психоемоційне або фізичне навантаження [10, 11].

Імуносупресивний вплив підтверджують результати досліджень формування поствакцинального імунітету в інвазованих нематодами дітей. Отримані дані демонструють, що супутня інвазія гостриками не впливає на формування імунітету після щеплення проти кору [12, 13] та правця [13], але пригнічує розвиток поствакцинального імунітету проти дифтерії [13, 14]. Супутня інвазія аскаридами пригнічує формування імунітету після щеплення проти кору [12, 13] та дифтерії [13]. Також інвазії нематодами знижують протитуберкульозний поствакцинальний імунітет [15], а інвазія аскаридами зни-

жує Th1 цитокинову відповідь (IL-2 та γ -IFN) до рекомбінантної вакцини проти холери [16].

Сенсибілізуюча дія кишкових гельмінтозів зумовлена як місцевою, так і загальною алергізуючою дією та нерідко супроводжується процесами аутоенсибілізації [17], а алергічний процес при інвазіях розповсюджується на всі органи та системи [3].

У колишньому Радянському Союзі проблеми вірусних гепатитів (ВГ) у поєднанні із супутніми інвазіями присвячений ряд робіт, останні з яких виконувались здебільшого в 1970-80-х роках. Вони присвячені дослідженню вірусних гепатитів у поєднанні із супутніми гельмінтозами – опісторхозом [18, 19], аскаридозом [20-22], ентеробіозом [20, 23, 24], трихоцефальозом [25], гіменолепідозом [20, 22, 24]. У більшості цих робіт предметом дослідження були клінічна картина, зміни у загальному аналізі крові та динаміка біохімічних показників хворих на гепатит. Досліджувався тільки гепатит А (ГА), діагноз встановлювався за клініко-анамнестичними даними, без серологічної верифікації. Також певна частка досліджень проводилась у дітей [20, 22, 24].

Отже, у вітчизняній та російській літературі висвітлювались в основному клінічні та біохімічні особливості перебігу ГА за умови супутньої інвазії гельмінтозами. Щодо гепатитів з парентеральним механізмом передачі, зокрема гепатиту В, та супутньої інвазії кишковими нематодами, то в доступній українській літературі та літературі країн СНД нам не траплялись роботи, присвячені означеним мікст-інфекціям.

У зарубіжній літературі також відмічається брак даних. Здебільшого роботи присвячені розгляду поєднання гепатиту В з трематодозами [26-28] або «екзотичними» гельмінтозами, які актуальні для країн Африки (філяріози) [29, 30].

При дослідженні перебігу ВГ у поєднанні з ентеробіозом або аскаридозом частіше, ніж без супутньої інвазії, відмічався середньотяжкий або тяжкий перебіг, виявлено подовження строків госпіталізації, більшу тривалість жовтяничного періоду, значніший диспепсичний синдром, частіше підвищення температури тіла у період розпаду, частіше виникали алергічні реакції на медикamentозну терапію в стаціонарі, і, взагалі, частіше спостерігався обтяжений алергологічний анамнез. У гемограмі визначалась тривала анемія; також на момент виписки в інвазованих пацієнтів не відбувалась нормалізація рівнів трансаміназ і розмірів печінки [20, 23, 31].

За даними проф. Дикого Б.М. та співавт. (1989), у хворих на гепатит А в поєднанні з аскаридозом [21] визначається суттєве зниження титру комплементу та активності фагоцитозу, підвищення реакції бласттрансформації лімфоцитів, а нормалізація імунних показників відбувається значно повільніше та в 4 рази частіше відмічається тяжкий перебіг гепатиту А.

Перебіг та імунопатогенез гострого гепатиту В (ГГВ) у поєднанні з нематодозами є важливою й актуальною, але недостатньо вивченою проблемою.

Відомо, що наслідки HBV-інфекції (кліренс вірусу проти персистенції вірусу) головним чином обумовлюються якісними відмінностями внутрішньопечінкового цитокинового профілю (Th1-тип імунної відповіді проти Th2-типу) [32]. Циклічний перебіг HBV-інфекції відбувається на тлі активації Th1-типу клітинної імунної відповіді, яка приводить до елімінації вірусу. Кишкові нематодози провокують розвиток гуморальної імунної відповіді за Th2-типом [8]. Імуносупресивний вплив гельмінтозів проявляється пригніченням клітинного протівірусного імунітету, що може призводити до сповільнення елімінації вірусу, подовження термінів хвороби та нормалізації біохімічних показників.

Під дією гельмінтів збільшується рівень загального IgE, що зумовлює сенсибілізацію, та імуноглобулінів інших класів. Активація гуморального імунітету може посилювати антитілозалежний та імунокомплексний цитоліз гепатоцитів, що призводить до глибшого порушення функціонального стану печінки, наслідком чого можуть бути значніші інтоксикаційний та диспепсичний синдроми [17, 33].

За даними власних досліджень, у хворих на ГГВ із супутньою інвазією гостриками або аскаридами, порівняно з групою контролю (ГГВ без супутньої інвазії), частіше спостерігались більша тривалість переджовтяничного та жовтяничного періодів хвороби, подовження строків госпіталізації, середньотяжкий або тяжкий перебіг. У переджовтяничному періоді значно частіше спостерігався артралгічний синдром, також достовірно частіше відмічались явища алергії (висип, свербіж), які під час розпаду хвороби регресували повільніше, частіше підвищувалась температура тіла до фебрильних цифр у період розпаду. Синдром диспепсії спостерігався частіше, був яскравішим і тривалішим. Зміни морфофункціонального стану печінки в інвазованих пацієнтів також були глибшими, про що свідчать уповільнення нормалізації як біохімічних показників (трансамінази та білірубін), так і розмірів і консистенції печінки, що

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

й спричинювало більшу тривалість хвороби та термінів госпіталізації.

Таким чином, аналіз літератури та результатів власних досліджень дозволяють припустити, що у випадках комбінації гепатиту В з кишковими нематодозами характер імунних реакцій, індукованих гельмінтами, з високою вірогідністю може модулювати імунну відповідь організму на HBV-інфекцію, її перебіг і наслідки.

Література

1. Скрябин К.И. Аскариды и их значение в медицине и ветеринарии. Гельминтологический этюд. – М., 1925. – 140 с.
2. Петренко Н.М. Особливості імунного статусу дітей, хворих на ревматизм з супутньою глистною інвазією // Інфекційні хвороби. Результати науково-дослідної роботи, дисертаційних досліджень (збірник робіт). – Львів, 1994. – Вип. 1. – С. 59.
3. Астафьев Б.А. Достижения отечественной науки в изучении патогенеза гельминтозов // Мед. паразитол. паразитар. болезни. – 1998. – № 2. – С. 8-11.
4. Бодня К.І., Холтобіна Л.В. Аскаридоз: Навчальний посібник. – Харків: ХМАПО, 2004. – 36 с.
5. О влиянии энтеробиоза на защитные свойства детского организма и формирование поствакцинального иммунитета / Падченко И.К., Колос Л.А., Усиченко Л.А. и др. // Кишечные инфекции. – Киев, 1991. – Вып. 22. – С. 34-36.
6. Бажора Ю.І., Пішак В.П., Бойчук Т.М. Імунологічні аспекти діагностики, лікування і профілактики паразитарних хвороб // Одеський мед. журн. – 2002. – № 6. – С. 99-104.
7. Скрябин К.И., Шульц Р.Э. Гельминтозы человека: В 2 т. – М.: Медгиз, 1931. – Т. 2. – 768 с.
8. Клиническая иммунология и аллергология: Пер. с англ. / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2006. – 806 с.
9. Озерецковская Н.И. Биологические аспекты терапии паразитарных болезней // Мед. паразитол. паразитар. болезни. – 1990. – № 5. – С. 21-25.
10. Бажора Ю.И., Сервецкий К.Л. Иммунологические проблемы паразитологии. – Одесса, 2001. – 88 с.
11. Астафьев Б.А. Роль иммуносупрессии, аллергии и аутоиммунных реакций в патогенезе гельминтозов // X конф. общества паразитологов (Одесса, 1986 г.): Матер. конф.: в 2-х ч. – Киев: Наук. думка, 1986. – Ч. 1. – 372 с.
12. Поствакцинальный иммунитет к кори при энтеробиозе и аскаридозе у детей / Оксик В.Г., Ворон А.Н., Джулай А.С. и др. // Детские инфекции. – Киев, 1983. – Вып. 13. – С. 20-23.
13. Лысенко А.Я., Фельдман Э.В., Рыбак Е.А. Влияние инвазированности детей нематодами на поствакцинальный иммунитет // Мед. паразитол. паразитар. болезни. – 1991. – № 5. – С. 34-36.
14. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н. Энтеробиоз. Клиника, диагностика, лечение, эпидемиология, профилактика (учебное пособие для врачей). – М., 2003. – 60 с.
15. Helminth- and Bacillus Calmette-Guerin-induced immunity in children sensitized in utero to filariasis and schistosomiasis / Malhotra I., Mungai P., Wamachi A. et al. // J. Immunol. – 1999. – V. 162. – P. 6843-6848.
16. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin-2 response to recombinant cholera toxin B subunit following Vaccination with the Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR / Cooper P.J., Chico M., Sandoval C. et al. // Infect. Immunity. – 2001. – V. 69, N 3. – P. 1574-1580.
17. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни: В 3 т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
18. Бродов Л.Е. О некоторых особенностях клиники и терапии болезни Боткина, сочетанной с описторхозом // Терапевт. архив. – 1970. – № 2. – С. 96-98.
19. Горчаков В.В., Ландышева Л.П. Клинико-лабораторные особенности вирусного гепатита в сочетании с описторхозом и тактика лечения этих форм // Укр. паразитол. общество: Конф. 9-я: Тез. докладов. – Киев, 1980. – Ч. 1. – С. 161-163.
20. Раджабова Т. Влияние сопутствующих гельминтозов и лямблиоза на течение вирусного гепатита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1972. – 18 с.
21. Клинико-иммунологические показатели у больных вирусным гепатитом А в сочетании с аскаридозом / Василик Л.В., Дикий Б.Н., Левицкая А.В., Потапова В.Г. // Мед. паразитол. паразитар. болезни. – 1989. – № 2. – С. 46-47.
22. Каримов А.А., Разакова Г.А. Влияние гименолепидоза и аскаридоза на течение вирусного гепатита // X конф. укр. общ-ва паразитологов: матер. конф. – Киев, 1986. – Ч. 1. – С. 263.
23. Некрасова Л.И. Особенности течения ВГА в сочетании с энтеробиозом // Гельминтозы человека. – Л., 1985. – С. 134-138.
24. Магдиева С.Р., Аслетдинова Н.Ю., Зиганшина Н.Х. Влияние гименолепидоза и энтеробиоза на течение вирусного (инфекционного) гепатита у детей // Мед. паразитол. паразитар. болезни. – 1984. – № 5. – С. 31-35.
25. Абдыхаймова П.А. Инфекционный гепатит в сочетании с некоторыми гельминтозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Фрунзе, 1972. – 19 с.
26. Berhe N., Myrvang B., Gundersen S.G. Intensity of *Schistosoma mansoni*, hepatitis B, age, and sex predict levels of hepatic periportal thickening/fibrosis (PPT/F): a large-scale community-based study in Ethiopia // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2007. – V. 77, N 6. – P. 1079-1086.
27. Human chronic fascioliasis: hepatitis B and C among infected cases / Farghaly A.G., el-Morshedy H.N., Sharaf S.A. et al. // J. Egypt. Public. Health Assoc. – 1998. – V. 73, N 1-2. – P. 137-150.
28. El-Esnawy N.A., Al-Herrawy A.Z. Seroprevalence of certain hepatitis viruses among Egyptian workers infected with schistosomiasis // Ibid. – 2000. – V. 75, N 3-4. – P. 357-366.
29. Evaluation of recombinant *Onchocerca volvulus* activation associated protein-1 (ASP-1) as a potent Th1-biased adjuvant with a panel of protein or peptide-based antigens and commercial inactivated vaccines / Xiao W., Du L., Liang C. et al. // Vaccine. – 2008. – V. 26, N 39. – P. 5022-5029.
30. The epidemiological study on hepatitis B virus infection in Miyako district—relationship to the mass survey of filariasis / Sakugawa H., Kadena K., Oyakawa T. et al. // Kansenshogaku Zasshi. – 1990. – V. 64, N 7. – P. 774-780.
31. Золоева Н.И. Значение бактериальной аллергии в клинике инфекционного гепатита: Дисс. ... канд. мед. наук. – К., 1970. – 226 с.

32. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections / Bertolotti A., D'Elios M.M., Boni C. et al. // Gastroenterology. – 1997. – V. 112. – P. 193-199.

33. Крамарев С.А., Ершова И.Б., Бондаренко Г.Г. Гельминтозы у детей и подростков – Киев; Луганск, 2006. – 125 с.

INFLUENCE OF HELMINTHIASIS ON COURSE OF VIRUS HEPATITIS

A.M. Pechinka, O.V. Vinnytska

SUMMARY. The features of clinical course of infectious diseases, in particular, virus hepatitis in

combination with helminthiasis have been considered. Mutual relations in the system „parasite-host” were revealed helminth influence factors on the host organism were specified. Data of Ukrainian and foreign literature, devoted to the problem of course of virus hepatitis in combination with concomitant helminthiasis was analyzed. The results of own researches on course of acute hepatitis B in combination with concomitant intestinal nematodosis are adduced.

Key words: virus hepatitis, helminthiasis.

© Галникіна С.О., 2009
УДК 616.5-002.3

С.О. Галникіна ПІОДЕРМІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено новітні дані про етіологію, патогенез, класифікацію, клініку, диференційний діагноз і лікування стафіло-, стрепто- та інших піодермій. Висвітлено особливості перебігу піодермій у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Ключові слова: піодермії, клініка, ВІЛ-інфекція.

Піодермії (гноячкові хвороби шкіри), за даними ВООЗ, складають третину інфекційних дерматологічних захворювань, причому 30 % хворих тимчасово втрачають працездатність.

Піодермії (*pyon* – гній; *derma* – шкіра) – гноячкові хвороби шкіри, група гострих і хронічних, поверхневих і глибоких запальних процесів шкіри, що спричиняються гноєрідними коками (стрепто-, стафілококами), рідше – протеєм, ентерококами, синьогнійною, кишковою паличками та іншими мікроорганізмами.

Етіологія і патогенез. Етіологічні чинники – стафілококи (частіше) і стрептококи. Стафілококи – грампозитивні і каталазонегативні факультативні анаероби: золотистий (патогенний) *Staphylococcus aureus*, епідермальний (умовно-патогенний) *S. epidermidis*, сапрофітний – *S. saprophyticus*.

Стафілококи мають здатність до адгезії до шкірного покриву, своєю інвазивністю у тканинах перешкоджають фагоцитозу та виживають усередині фагоцитів (незавершений фагоцитоз).

Стрептококи – грампозитивні анаероби. Розрізняють: гемолітичний (*Streptococcus haemolyticus* – патогенний, належить до групи облигатних паразитів людини), зеленявий (*S. viridans*); негемолітичний. Два останніх спричиняють хвороби шкіри дуже рідко.

Доведено, що стафіло- і стрептококи, особливо в асоціації, мають високі алергічні властивості та є причиною піоалергії, розвитку мікробної і навіть істинної екземи.

Залежно від етіологічного агента піодермію поділяють на:

- стафілодермію, яку спричиняють стафілококи,
- стрептодермію, яку спричиняють стрептококи.

Ці мікроорганізми є на шкірі здорових людей (8-10 % з них патогенні), а у людей, які перехворіли на піодермію, їх виявляють у 90 % випадків. Вирішальну роль у розвитку гноячкових хвороб шкіри має зниження місцевої і загальної антибактерійної резистентності організму. Сприяти розвитку цих хвороб можуть:

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- екзогенні чинники: переохолодження, перегрівання із посиленням потінням і мацерацією, забруднення шкіри, мікротравми, тривале вживання великих доз цитостатиків, кортикостероїдів, які пригнічують імунологічну реактивність організму та ін.;

- ендогенні чинники: цукровий діабет, зниження імунологічної реактивності різного генезу, гіповітамінози тощо.

Піодермії поділяють на первинні та вторинні.

У клінічній практиці найчастіше використовують класифікацію піодермій, запропоновану О.К. Шапошниковим (1991).

Стафілодермії

Остеофолікуліт (порофолікуліт гострий поверхневий, стафілококове імпетиго, волосяне імпетиго Бокхардта).

Етіологія і патогенез. Збудник – стафілокок. У виникненні остеофолікуліту велике значення мають такі фактори: недотримання правил особистої гігієни; підвищена пітливість; перегрівання дитини; мацерація і мікротравми епідермісу; зниження імунобіологічних сил організму; охолодження і забруднення шкіри.

Клініка. Уражаються волосиста частина голови, тулуб, верхні й нижні кінцівки і зовнішні статеві органи. В устьях волосяних фолікулів раптово з'являються одиничні чи множинні міліарні (1-4-5 мм) пустули, наповнені густим жовтуватим чи жовтувато-зеленим гноєм. У центрі вони пронизані волоссям, а по краю оточені рожево-червоним ареолом без чітких границь. У найближчі 2-3 дні гіперемічний віночок зникає, а вміст пустули зсихається в буро-коричневу кірку, після відходження якої залишається гіпер- чи депігментована пляма з віночком епідермісу, який відлущується. Висип може бути одиничним або множинним, розміщатися групами, але ніколи не зливається.

Диференційна діагностика. Остеофолікуліт потрібно відрізнити від: псевдофурункульозу; остеофолікуліту глибокого; пітниць; акнеформного сифіліду.

Фолікуліт (*folliculitis*) – це інфекційне запалення верхніх відділів волосяного фолікула.

Стафілококовий фолікуліт у ділянці підборіддя, носогубного трикутника ще називають *звичайним сикозом*.

Звичайний сикоз – це хронічний рецидивний фолікуліт з інфікуванням майже всіх фолікулів ураженої ділянки.

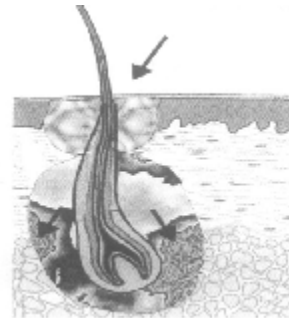
Клініка. Розвиваються невеликі вогнища інфільтрації синюшного кольору, на поверхні яких фолікулярні пустули, ерозії, гнійні кірочки, волос-

ся легко висмикується із муфтою на корені, рубці не утворюються.

Діагностика клінічна, додатково – бактеріоскопія, бактеріологічне дослідження.

Диференційний діагноз із звичайними вуграми, рожевими вуграми, періоральним дерматитом, стероїдними та йодними вуграми, врослим волоссям.

Фурункул (*furunculus*) – це гостре гнійно-некротичне ураження фолікула, сальної залози і навколишньої підшкірної клітковини, часто розвивається як ускладнення фолікуліту (мал. 1).



Мал. 1. Фурункул.

Збудником є золотистий стафілокок.

Клініка. Спочатку з'являється обмежений запальний болючий інфільтрат (вузол) різних розмірів, червоного кольору; згодом у центрі цього вузла формується конічна пустула; збільшується еритема, набряк; інфільтрат зазнає гнійного розплавлення; пустула руйнується і можна побачити некротичний стрижень, який поступово відділяється з гноєм, формуючи виразку, що згодом заповнюється грануляціями, гоїться, залишаючи рубець. Невдовзі залишки інфільтрату розсмоктуються. Спостерігають болючий регіонарний лімфаденіт, може бути гарячка.

Особливі зауваження.

1. Фурункули на передніх поверхнях гомілок, волосистій частині голови, пальцях, у слуховому проході дуже болючі.

2. Фурункули на верхній губі, в ділянці носогубної складки набувають злоякісного перебігу: значний і щільний набряк, інфільтрат поширюється в напрямку носогубної складки, внутрішнього кута ока, набуває темно-фіолетового кольору, значна гарячка, біль голови, сонливість, різке погіршення загального стану.

3. У випадках видавлювання фурункула є загроза розвитку сепсису, тромбозу вен, які мають анастомози із синусами головного мозку, менінгіту.

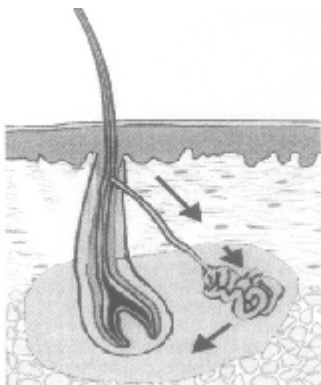
4. У хворих на цукровий діабет розвиваються великі інфільтрати з глибоким і значним некрозом тканин, є схильність до розвитку хронічного фурункульозу.

Фурункульоз – це множинні фурункули на обмежених ділянках (локалізований фурункульоз) або у різних ділянках тіла (дисемінований фурункульоз).

За клінічним перебігом розрізняють гострий та хронічний рецидивний фурункульоз.

Розвитку фурункульозу сприяють: сенсibiliзація до стафілококів, зниження імунологічної реактивності організму, цукровий діабет, наявність хронічних вогнищ інфекції та сверблячих дерматозів.

Карбункул (*carbunculus*) – це конгломерат фурункулів на спільному інфільтраті, який має тенденцію до збільшення внаслідок периферійного росту, відбувається втягування в процес нових фолікулів і поширення процесу в глибину (мал. 2).



Мал. 2. Карбункул.

Етіологія. Збудником є золотистий стафілокок.

Клініка. Через 4-5 днів формується гострозапальний щільний вузол діаметром до 5-10 см, темно-червоного кольору, надзвичайно болючий при пальпації. В подальшому навколо окремих фолікулів у кількох місцях виникає глибокий некроз шкіри. Вогнище набуває темного, аж до чорного, забарвлення, в кількох місцях з'являються отвори, з яких виділяється гнійно-кров'яниста рідина, утворюються виразки з нерівними краями і зелено-жовтими некротичними стрижнями, які дуже повільно відділяються. Виразки можуть зливатися, формуючи глибокі, неправильної форми, із синюшними в'ялими підритими краями, нерівним дном і гнійним на-

льотом дефекти шкіри та підшкірної клітковини, які кровоточать, а навколо тривалий час зберігається інфільтрат. Виразки рубцюються впродовж 2-3 тижнів і більше.

Диференційний діагноз фурункула і карбункула проводять з абсцесами, сибіркою, бешихою, гідраденітом [1].

Особливі зауваження.

1. У тяжких випадках виникають остуда, гарячка, щільний набряк, лімфангоїт, лімфаденіт, маячення, менінгеальні симптоми.

2. На тлі вживання кортикостероїдів, цитостатиків фурункули, карбункули можуть супроводжуватись значними некрозами зі слабкою інфільтрацією навколо у вигляді валика з множинними пустаками і некрозами.

3. До можливих ускладнень фурункула, карбункула належать лімфангоїт, лімфаденіт, флебіти, тромбофлебіти, емболії, тромбоз синусів головного мозку, септицемія, сепсис, менінгіт, абсцеси мозку, легень, печінки та ін.

4. Рецидиви трапляються у 20 % випадків. Вони виникають у разі постійної присутності золотистого стафілокока у складі мікрофлори людини. Лише усунення носійства може запобігти рецидивам хвороби.

Діагностика клінічна, додатково – мікроскопія мазків, посіви, особливо для визначення чутливості стафілокока до антибіотиків у хронічних випадках.

Гідраденіт гнійний (*hidradenitis purulenta*) – це гнійне запалення апокринових потових залоз, тому діти до періоду статевого дозрівання не хворіють на гідраденіт, оскільки ці залози у них ще не функціонують. У похилому віці трапляється рідко, тому що апокринові залози зазнають інволюції.

Етіологія і патогенез не відомі. Сприяючі чинники: посилене потовиділення, недотримання гігієнічного режиму, послаблення резистентності організму, ожиріння, спадкова схильність, вторинна бактерійна інфекція, стафілококи, стрептококи, протеус, псевдомонас.

Клініка. Характерна локалізація – під пахвами, навколо сосків грудей, пупка, в ділянці статевих органів, промежини, заднього проходу, тобто там, де є апокринові потові залози. Розвиток – повільний, з'являється невеличкий запальний болючий вузол, який збільшується до 1-2 см, шкіра над ним червона, при пальпації виникає значна болючість, вузли можуть зливатися у конгломерати. Згодом вузли розм'якшуються в центрі,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

з'являється флюктуація, вони прориваються з утворенням нориць і виділенням густого гною. Після очищення від гною нориці закриваються, формується рубець. У випадках значної кількості вузлів розвивається гарячка з порушенням загального стану.

Диференційний діагноз – із фурункулом, карбункулом, лімфаденітом.

Перебіг. Процес схильний до затяжного перебігу, рецидивів, двобічного ураження під пахвами.

Стрептодермії

Імпетиго (*impetigo*)

Етіологія. Збудником є золотистий стафілокок, піогенний стрептокок і змішана інфекція.

Патогенез. Близько 20-40 % дорослих людей є носіями золотистого стафілокока із локалізацією на слизовій оболонці носа, 20 % – у промежині, під пахвами. Стрептококи спочатку заселяють шкіру і тільки згодом носоглотку. Клітинна стінка цих мікроорганізмів містить тейхоеві кислоти, які при uszkodженні епідермісу зв'язуються з фібронектином – білком клітинних мембран людини.

Сприяючі чинники: висока температура і вологість довкілля, сверблячі дерматози, дитячий вік, дрібні травми, антисанітарія, недотримання правил гігієни.

Всі ці чинники сприяють розселенню та розмноженню цих мікроорганізмів на шкірі.

Клініка. На шкірі виникають поверхневі везикули, вміст яких швидко перетворюється у гнійний (пустули), навколо – еритемна облямівка. Пустула швидко руйнується з утворенням ерозій, на поверхні яких внаслідок засихання ексудату формуються жовто-бурі або медово-жовті кірочки (мал. 3). Кількість елементів збільшується, вони ростуть по периферії, зливаються, утворюючи значні вогнища (табл. 1). Можлива автоінокуляція (перенесення збудників руками під час миття на інші ділянки) і, внаслідок цього, – дисемінація процесу.



Мал. 3. Стрептодермія.

Можливі ускладнення: лімфангоїт, гнійний лімфаденіт, бешиха, флегмона, бактеріємія, сепсис.

Діагностика клінічна, за необхідності – забарвлення мазків за Грамом або посіви (бактеріологічне дослідження) з метою ідентифікації збудника і визначення його чутливості до антибіотиків.

Перебіг хвороби без лікування – кілька тижнів, місяців, раціональна терапія ліквідує процес упродовж 5-7 днів. Імпетиго не залишає рубців, тільки вторинні плями (тимчасову пігментацію), які згодом самі зникають. У дитячих колективах можливі спалахи, тому хворих дітей не допускають у групи.

Особливі зауваження.

1. Первинна інфекція частіше розвивається у дітей. Діти та молоді люди частіше хворіють на бульозне імпетиго. Вторинна інфекція виникає на тлі сверблячих дерматозів і травм з порушенням цілісності епідермісу.

2. Вважають, що стрептокок зумовлює первинну інфекцію, а стафілокок проникає вже в uszkodжену шкіру.

Диференційний діагноз. Дерматити, ускладнені короста, герпес, бульозний пемфігоїд, пізня шкірна порфірія.

Вульгарна ектима (*ecthyma vulgare*)

Етіологія. Збудником хвороби є змішана флора – стрептококи і стафілококи.

Клініка. Хвороба може починатися зі стрептокової фліктени, стафілокової пустули або бульозного елемента на інфільтрованій основі, вміст якого стає гнійним, інфільтрат частково розпадається, формується кірочка, щільно вставлена в тканину. При знятті кірочки утворюється кругла виразка (процес глибокий) з валикоподібними краями, які дещо підвищуються, і кровоточивим дном, вкритим гнійним і некротичним нальотом. У процесі загоєння виразка виповнюється грануляціями і на її місці залишається рубець.

Диференційний діагноз – із фурункулами, карбункулами, імпетиго.

Бешиха (*erysipelas*). Через 1-2 доби від початку хвороби, частіше на обличчі, нижніх кінцівках виникає еритема яскраво-червоного кольору з чіткими, але нерівними краями у вигляді «язиків полум'я» і запальним валиком по периферії; швидко поширюється; вогнище інфільтроване, напружене, гаряче на дотик, болюче при натискуванні, набряк поширюється за межі еритеми; можливі варіанти у вигляді еритемно-бульозних, еритемно-геморагічних, бульозно-геморагічних і некротичних форм.

Клінічні різновиди імпетиго

<i>Кільцеподібне імпетиго</i>	У центрі вогнищ ураження спостерігають зворотний розвиток, а по периферії – жовто-бурі кірочки у вигляді кілець, дуг, формуються вогнища з фестончастими (у вигляді напівкілець) межами, по периферії яких виникають нові пустули, що обумовлює ріст вогнищ.
<i>Гостре дифузне імпетиго</i>	Частіше локалізується на шкірі кінцівок, де впродовж короткого часу утворюються значні ерозивні вогнища, вкриті відшарованим, зморщеним епідермісом, на периферії вогнищ – пустули з тоненькою кришкою; вогнища порівняно швидко поширюються.
<i>Імпетиго волосистої частини голови</i>	Жовті кірочки, які хворі часто розчухують; на цих місцях утворюються вологі ерозивні ділянки, де знову формуються кірочки; волосся злипається.
<i>Імпетигінозний (гнійний) риніт</i>	Гнійні кірочки, ерозії на слизовій оболонці носа.
<i>Імпетигінозний хейліт (запалення слизової оболонки губ)</i>	Гіперемія, набряклість, гнійні кірочки, болючі тріщини.
<i>Імпетиго кутиків рота (заїди)</i>	Щілоноподібна ерозія в кутах рота на тлі еритеми, незначної інфільтрації, по периферії – жовто-бурі кірочки, пустули.
<i>Бульозне імпетиго (у 80 % збудники – стафілококи)</i>	Виникають пухири з тоненькою, в'ялою кришкою і каламутним або гнійним вмістом, що швидко руйнуються з утворенням блискучої лакованої поверхні, на якій згодом формуються жовті кірочки.

Хронічна дифузна стрептодермія. Хвороба розвивається з гострого дифузного чи звичайного імпетиго у випадках нераціональної терапії, зниження опірності організму і затяжного перебігу впродовж кількох місяців. Вогнища ураження мають чіткі фестончасті контури і віночок відшарованого епідермісу по периферії, синюшно-білого кольору, інфільтровані. Подекуди виникають ерозії, пошарові жовто-серозні кірочки. Вони можуть нагадувати псоріатичні ураження. У період загострення спостерігають мокнуття, набряк, еритему, по краю з'являються нові вогнища. Локалізація на гомілках, ступнях.

Інші піодермії

Стафілококовий синдром обпеченої шкіри (*syndromum cutis combustae*).

Етіологія. Збудником є золотистий стафілокок фагогрупи II, фаготип 71.

Патогенез. Частіше хворіють діти у перші 3 місяці життя, рідше – у старшому віці (до 2 років) і дуже рідко – дорослі після поранення м'яких тканин на тлі імунodefіциту та ниркової недостатності. Стафілококи продукують епідермолітичний екзотоксин – ексfolіатин у вогнищі інфекції (гнійний кон'юнктивіт, отит, інфекції носоглотки тощо), який гематогенним шляхом потрапляє в шкіру. Ексfolіатин спричиняє акантоліз і розшарування епідермісу на рівні зернистого шару, що має генералізований характер.

Клініка. Спочатку навколо природних отворів на обличчі, шиї, в пахових складках виникає зливна еритема, яка впродовж доби стає ще насиченішою, болючою, нагадує мокрий цигарковий папір

або тоненьку мокру білизну, що прилипла до тіла. При найменшому дотику епідерміс відшаровується, утворюючи великі червоні вологі ерозії. Невеликий тиск на шкіру спричиняє відшарування епідермісу (позитивний симптом Нікольського). Вогнища розширюються впродовж 1-2 діб. Шкіра має вигляд обпеченої окропом. Слизові оболонки не уражаються. Діти неспокійні, у немовлят можливий розвиток тяжкого стану з гарячкою, явищами інтоксикації, зневодненням, діареєю, втратою маси тіла, у крові – лейкоцитоз, анемія, підвищена ШОЕ, диспротеїнемія. Можливі ускладнення: пневмонія, сепсис.

Перебіг. Без лікування хвороба триває 5-7 днів, під впливом лікування антибіотиками ерозії епітелізуються впродовж 3-5 днів.

Діагностика. Діагноз встановлюють на підставі клінічної картини, стафілококи виявляють тільки у первинних вогнищах (на поверхні ерозій стафілококів немає), гістологічно – розшарування епідермісу на рівні зернистого шару, великі епітеліальні клітини з маленьким ядром.

Диференційний діагноз. Синдром Лайєла.

Лікування. Призначають антибіотики пеніцилінової групи. В тяжких випадках – госпіталізація з метою проведення інтенсивної терапії (компенсація втрати рідини, електролітів). Місцево – бактробан, йоддицерин, дермазин.

Прогноз у легких випадках сприятливий – одужання, у новонароджених можливий тяжкий перебіг з летальним вислідом.

Профілактика. Своєчасна санація гнійних вогнищ інфекції.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Еритразма (erythrasma).

Етіологія. Збудник – *Corynebacterium minutissimum* – грампозитивна паличка, представник нормальної мікрофлори шкіри людини. За певних умов набуває патогенних властивостей і спричиняє поверхневу інфекцію шкіри, паразитує тільки у роговому шарі епідермісу. Хвороба не заразна.

Сприяючі чинники: гіпергідроз; мацерація; цукровий діабет; ожиріння; спекотна і волога погода.

Клініка. Типова локалізація – пахово-стегнові й пахові складки, у жінок під молочними залозами, міжпальцеві на ступнях. Виникають незапальні плями, схильні до злиття і утворення великих вогнищ із чіткими, іноді фестончастими або дугоподібними обрисами. На поверхні плям висівкоподібне лущення, колір – світло-коричневий або цегляно-червоний. При зворотному розвитку центр плям блідне або виникає бура пігментація. У міжпальцевих складках ступнів – ерозії, оточені лусочками у вигляді комірця. Хвороба не спричиняє суб'єктивних відчуттів, рідко незначний свербіж. В умовах посиленого потіння і механічного тертя в ділянках ураження з'являються еритема, набряк, печіння і відчуття сверблячки (дерматит), що маскує первинні прояви основної хвороби.

Діагностика не становить труднощів, під лампою Вуда – червоне світіння.

Диференційний діагноз проводять із: паховою дерматофітією; руброфітією складок; кандидозом складок; дерматитами; попірілією.

Лікування. У випадках подразнення основного вогнища (дерматит) показані мікозолон, травокорт, а після ліквідації гострозапальних явищ можна застосовувати клотримазол, дактарин, певарил, травоген, а також еритроміцинову мазь. У дисемінованих випадках – еритроміцин усередину.

Профілактика спрямована на зменшення пітливості. Застосовують дитячу присипку, присипку «Комфорт», гальманін, протирання борно-саліциловим спиртом тощо.

Пітиріаз білий (pityriasis alba).

Виникає частіше у дітей на обличчі, але уражаються й інші ділянки шкіри. Рідше хворіють дорослі. У розвитку цієї хвороби має значення себорейний стан, виявляють також слабкопатогенні стрептококи. Процес поверхневий і захоплює переважно роговий шар епідермісу.

Клініка. З'являються плями різних розмірів, круглої чи овальної форми, з відносно чіткими контурами, блілого або світло-рожевого кольору і

висівкоподібним лущенням на поверхні. За наявності великої кількості лусочок плями виглядають білими або сірувато-білими, вони різко контуруються на тлі засмаги. Хвороба не спричиняє суб'єктивних відчуттів, схильна до хронічного перебігу, рецидивів. Після виліковування на місцях ураження тривалий час залишається вторинна лейкодерма.

Диференціюють хворобу з вітиліго (колір білий, як вапно, дуже чіткі контури, немає лущення, виявляють гіперпігментовану облямівку навколо).

Лікування. Дипросалік, лоринден А, у дорослих в разі локалізації на тулубі – мозольна рідина. Хворобу вважають вилікуваною, коли на поверхні плям немає лущення, навіть прихованого, що з'ясовують зішкрібанням. У такому разі для прискорення репігментації рекомендують засмагання на сонці або ультрафіолетове опромінення.

Хронічна глибока виразково-вегетуюча піодермія.

Етіологія. Збудниками є стафілококи, стрептококи, кишкова і синьогнійна палички.

Клініка. Хвороба починається з пустул чи фолікулітів, які, зливаючись, утворюють синюшно-червоні бляшки м'якої консистенції з чіткими межами, що виступають над поверхнею шкіри. На поверхні цих бляшок утворюються виразки, іноді суцільні, згодом з'являються папіломатозні розростання, вкриті кірочками. При натискуванні на бляшки виділяється гнійна або кров'янисто-гнійна рідина. Вони схильні до периферійного повзучого росту із поступовим загоєнням в центральній частині і утворенням там нерівних, із сосочками і «містками», рубчиків. Вогнища можуть бути поодинокими чи множинними, можуть зливатись, захоплюючи значні ділянки, найчастіше процес локалізується на волосистій частині голови, верхніх кінцівках, лобку, в пахових і пахвинних ділянках, гомілкках. Перебіг тривалий, впродовж місяців і років з періодами часткових ремісій і загострень.

Диференційний діагноз – із коліквативним і бородавчастим туберкульозом шкіри, глибокими мікозами.

Шанкриформна піодермія.

Етіологія. Збудниками є стафілококи, стрептококи.

Клініка. Хвороба починається з утворення везикули, згодом виникає ерозія або виразка із щільною основою, кругла або овальна. Пізніше на поверхні формується геморагічна кірочка. Дно виразки рівне, рожеве, з піднятими краями, незначними виділеннями, діаметр 1-2 см. Суб'єктив-

них відчуттів немає. Регіонарні лімфовузли щільні, не болючі, не з'єднані між собою і з підлеглими тканинами. Висипка локалізується на геніталіях, губах та інших ділянках. Існує 2-3 тижні, загоюється з утворенням поверхневого рубчика або без нього. Клініка цієї піодермії нагадує твердий сифілітичний шанкр, з яким проводиться диференційна діагностика (повторні негативні результати досліджень на бліду трепонему і негативні результати серологічних реакцій).

Особливості перебігу піодермій у хворих на ВІЛ-інфекцію

Фолікуліти бувають схожими зі звичайними вуграми, схильні до дисемінації. Розвиткові фолікулітів може передувати дифузна еритема, вони часто супроводжуються сверблячкою з екскоріаціями і екзематизацією.

Імпетигінозна висипка часто уражає ділянку бороди і шиї з утворенням густо розміщених кірочок яскраво-жовтого кольору (квітухе імпетиги).

Екшими невеликих розмірів із соковитими рожево-червоними краями і дном, вкриті серозно-гнійними виділеннями і кірками, схильні до поширення.

Шанкриформна і вегетуюча піодермія не мають чітко виражених особливостей на тлі ВІЛ-інфекції.

Дифузна піодермія на тлі ВІЛ-інфекції зафіксована у дітей раннього віку і характеризується великими вогнищами інфільтрації синюшно-рожевого кольору, вкритими лусочками, серозно-кров'яними кірками, ерозіями, фліктенами.

На тлі цієї інфекції можуть також розвиватись піогенні гранульоми, гангренозна піодермія, стафілококовий опіковий синдром, абсцеси, нориці та інші виразково-деструктивні процеси [2].

Діагностика. Діагноз встановлюють на основі характерних клінічних проявів, анамнезу і лабораторних даних.

Лабораторні дослідження:

1. Параклінічні: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі. біохімічне дослідження крові, комплекс серологічних реакцій на сифіліс.

2. Мікробіологічні: дослідження гною з вогнищ ураження з виділенням культури і визначенням чутливості до антибіотиків.

3. Імунологічні дослідження (1-го або 2-го рівня).

4. Інструментальні дослідження (за показаннями): рентгеноскопія грудної клітки, ЕКГ, УЗД органів, гістологічні дослідження, консультації суміжних спеціалістів (за необхідністю).

Диференційна діагностика проводиться із сифілісом, васкулітами, туберкульозом, лейшманіозом, коростою, трихофітією, пухлинами та ін. [3].

Лікування піодермії поділяється на загальне й місцеве (зовнішнє). При гострих поверхневих піодерміях (стрептококове, стафілококове, стрепто-стафілококове імпетиги, одиничні остеофолікуліти) можна призначати місцеве антибактерійне лікування. В той же час при глибоких, хронічних, рецидивних формах необхідне комплексне лікування.

Лікування етіологічне, патогенетичне, симптоматичне починають з вибору антибіотиків на підставі бактеріологічного дослідження і тесту на чутливість до них, за необхідністю – на тлі терапії супутніх захворювань. Стафілококи характеризуються високим рівнем чутливості до більшості антибактерійних препаратів (бета-лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, тетрацикліну, котримоксазолу, хлорамфеніколу, фузидієвої кислоти і рифампіцину). Антибіотики призначають залежно від чутливості ідентифікованих мікроорганізмів, а курсова доза залежить від тяжкості й давності недуги. Тривалість лікування становить від 7 до 21 дня і більше. Можливе призначення комбінацій антибіотиків з різним механізмом дії для запобігання формуванню антибіотикорезистентних штамів збудників недуги. Сульфаніламідів використовують рідко через можливі токсико-алергічні ускладнення і недостатню ефективність. Нітрофуранові препарати мають протимікробну активність при стійкості до антибіотиків і сульфаніламідів. Вони протипоказані пацієнтам із захворюваннями печінки, нирок, серця.

У лікуванні хворих на фурункульоз, на хронічні піодермії неможливо обійтись без препаратів, що впливають на мікроциркуляцію шкіри. Як ангіопротектори частіше використовують актовегін, пентоксифілін, теонікол, нікотинат натрію. Патогенетичне лікування також передбачає використання гепатопротекторів (есенціале форте Н тощо), ферментних препаратів (фестал, мезим-форте та ін.). Показані вітаміни А, групи В, полівітаміни (вітчизняних і зарубіжних виробників).

При лікуванні хронічних піодермій, особливо глибоких (хронічна виразкова, виразково-вегетуюча, гангренозна), призначають кортикостероїдні препарати і цитостатики. Кортикостероїди (преднізолон) застосовують у дозі 15-20 мг/добу протягом 15-20 днів з подальшим зниженням дози кожні 5 днів до повної відміни препарату (А.А. Каламкарян, 1986). З цитостатиків надають перева-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

гу проспідину (на курс 3,0 мг) і метотрексату, який вводять по 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньом'язово (2-3 ін'єкції на курс).

Імунотерапія призначається тим хворим, у яких ремісія триває менше 3 міс., бажано проводити її після визначення показників імунітету і чутливості до імунотропних препаратів. У комплексному лікуванні використовується широкий спектр імунних препаратів:

- препарати бактерійного і грибового походження: вакцини (стафілококова вакцина НДІВС ім. Мечникова), стафілококовий анатоксин, антифагін, лікопід, пірогенал, протидіозан, нуклеїнат натрію, ридостин;
- синтетичні імуномодулятори: диуцифон, імунофан, метилурацил, поліоксидоній, тимоген;
- хімічні пептиди і мієлопептиди: тактивін, тималін, мієлопід;
- імуноглобуліни: людський нормальний і антистафілококовий імуноглобулін;
- цитокіни: лейкоінтерферон;
- біостимулятори (адаптогени): сангвіритрин, гліцерам тощо.

Зовнішня терапія залежить від клінічних особливостей недуги, глибини і характеру уражень, гостроти, локалізації й поширеності процесу, включає:

- анілінові барвники (метиленовий синій, діамантовий зелений, рідина Кастеллані, 3 % розчин перманганату калію);
- антисептичні засоби: хлоргексидину біглюконат, діоксидин, хлорофіліпт, мікроцид, повідон-йод;
- аерозолі препаратів, що містять стероїдний гормон: полькортолон, оксиклозоль, оксикорт, ліфузоль;
- мазі, що містять антибіотики і сульфаніламід: еритроміцинова, геліоміцинова, лінкоміцинова, гентаміцинова, левомекол, мазь банеоцин, мазь фузидієвої кислоти, мупіроцин, дермазин, аргосульфат;
- мазі з протизапальною і антибактерійною дією: фуцикорт, фуцидин, гіоксизон, лоринден С, кортомицетин, дипрогент, целестодерм В з гараміцином, кремген тощо;
- інші засоби для зовнішнього застосування: іхтіол, мазь Вишневського, ферментні препарати – трипсин у вигляді 0,25 % розчину, хімотрипсин; іруксол, актовегін (гель, мазь) та ін. [4].

Принципи лікування

1. При мокненні, рясних ерозіях призначають припикання аніліновими барвниками.

2. Шкіру навколо обробляють спиртовим розчином, що містить кислоти: 2-3 % саліцилову, борну, молочну. Це дезінфікує шкіру, підвищує рН і запобігає дисемінації піогенної флори з вогнища на ділянки, розташовані поблизу.

3. При утворенні кірок застосовують емульсії, мазі для їх розм'якшення, дезінфекції. Епітелізація відбувається під кірками.

4. Лікування виразкової піодермії суворо індивідуальне. Для відторгнення некротичного стрижня, очищення дна виразок від некротичних мас застосовують пов'язки з гіпертонічним розчином хлориду натрію, мазі з протеолітичними ферментами, промивання перекисом водню. Потім накладають мазі з антибіотиками [4, 5].

Фізіотерапевтичне лікування

- УФО – має підсушуючу, антибактерійну дію, стимулює місцевий імунітет. Частіше рекомендується при поверхневих формах піодермії.
- УВЧ – струми ультрависокої частоти. Руйнують патологічну тканину, стимулюють життєдіяльність нормальної тканини, фагоцитоз, мають бактерицидну дію. Застосування УВЧ при інфільтративній стадії гідраденіту може перервати патологічний процес.
- Ультразвук має протизапальну, знеболювальну дію, стимулює крово- і лімфообіг, покращує трофіку нервової тканини. Згубно діє на стафілокок.
- Лазеротерапія [6].

Профілактика. Розрізняють первинну профілактику для осіб, які раніше не хворіли на гнійничкові захворювання шкіри, і вторинну, яка спрямована на запобігання рецидивам у хворих з різними формами піодермії.

Первинна профілактика включає систематичні огляди осіб, схильних до частих мікротравм, і проведення санітарно-технічних заходів: боротьба із запиленістю, загазованістю; герметизація виробничих процесів; вентиляція; провітрювання і вологе прибирання приміщень; оптимальний температурний режим; профілактика мікротравматизму; спецодяг із спецпросоченнями, антимікробна білизна; наявність душових.

Лікувально-профілактичні заходи включають облік хворих, медичні профогляди, медико-санітарний інструктаж, диспансеризацію хворих, навчання наданню першої самопомогі і взаємодопомогі, санацію носіїв інфекції.

Індивідуальна профілактика полягає в проведенні процедур загартування, дотриманні особистої гігієни; обробці мікротравм; застосуванні за-

хисних мазей, паст, мила, кремів, миючих засобів; лікуванні супутніх захворювань.

Література

1. Фитцпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л. Секреты дерматологии: Пер. с англ. – М.-СПб, 1999. – 512 с.
2. Савчак В., Галнікіна С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 508 с.
3. Skov L., Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases // Clin. Exp. Dermatol. – 2000. – V. 25. – P. 57-61.
4. Краснопольская Т.В., Михеев Г.Н. Основы наружной терапии болезней кожи. – СПб: Сотис. – 1999. – С. 3-152.
5. Гольдштейн Л.М., Ткач В.Е., Фіщук В.О. Методи і методики обстеження хворих на шкірні та венеричні хвороби. – Івано-Франківськ: Нова зоря, 2004. – 133 с.
6. Зубков М.Н. Этиология и антибактериальная терапия поверхностных и глубоких инфекций кожи // Concilium medicum. – 2002. – № 5. – С. 43-46.

PYODERMIES

S.O. Halnykina

SUMMARY. *The novel data on etiology, pathogenesis, classification, clinical picture, differential diagnosis and treatment of staphylo-, strepto- and other pyodermias are adduced. The features of pyodermias course in patients with HIV-infection are shown.*

Key words: *pyodermias, clinical picture, HIV-infection.*

А.М. Бондаренко

ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С – ФАРМАКОЛОГІЧНА ЛОТЕРЕЯ?

Обласний комунальний заклад «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Проведений аналіз застосування основних сучасних засобів і методів протівірусної терапії вірусних гепатитів (ВГ). Особливу увагу приділено високодозовій терапії рекомбінантними інтерферонами, пролонгованими інтерферонами (peg-INF і alb-INF), індукторами інтерферогенезу, а також їх комбінаціям з антивірусними хіміопрепаратами. Особливо зазначено, що інтерферони є інтерлейкінами, які мають складний, каскадний, багатоступінчастий геномний механізм реалізації ефектів інтерферонів. Показано, що основною умовою ефективності терапії INF є індивідуальна генетична і фенотипна чутливість до цих препаратів. Обґрунтовано неприпустимість застосування до INF дозозалежних ефектів антивірусних хіміопрепаратів, а також закономірність тяжких побічних ефектів терапії високими дозами INF. Показано, що сьогодні INF втратили роль провідного засобу терапії ВГ. Обґрунтовано необхідність активного пошуку нових засобів і методів протівірусної терапії.

Ключові слова: вірусні гепатити, інтерферони, протівірусна терапія.

У зв'язку з капіталізацією всіх сфер діяльності в країні одним із провідних критеріїв призначення і проведення терапії сьогодні є економічна доцільність. Нині держава не може забезпечити задекларовану в Конституції безкоштовну медичну допомогу населенню в повному обсязі. Передусім це стосується дорогих медикаментів, імпортованих у країну. З урахуванням цього основний тягар витрат на лікування лягає власне на пацієнта, а обсяг і повнота терапії прямо залежать від його фінансової спроможності. Однаковою мірою це стосується і амбулаторної, і стаціонарної практики. Така ситуація створила умови для постійно зростаючого відтоку пацієнтів з державного в комерційний сектор медицини, який активно розвивається. Не секрет, що й державна медицина вже досить комерціалізована, як на офіційному, так і на неофіційному рівні (різні фонди, спец. рахунки, окремі платні послуги з діагностики й лікування). Істотну роль у цьому процесі відіграє й агресивна реклама фармакологічних фірм і реаліза-

торів їх продукції, які фактично нав'язують свої товари і лікарям, і пацієнтам.

На жаль, сьогодні в Україні немає реальної державної програми, присвяченої проблемі терапії вірусних гепатитів (ВГ). Також у протоколах МОЗ із діагностики і лікування ВГ у розділі етіотропної терапії (ЕТ) немає регламентації препаратів [1], за винятком протоколів для хворих з ВІЛ/СНІДом [2]. Таке положення речей не дає хворому на ВГ, за винятком пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, жодної юридичної можливості бодай сподіватися на участь держави в оплаті протівірусної терапії (ПВТ) ВГ. Більше того, лікар у державному секторі, призначивши пацієнтові терапію, не регламентовану офіційними документами МОЗ, фактично бере на свою установу юридичні зобов'язання щодо фінансування цього лікування, тому що його безкоштовність гарантується пацієнтові Конституцією, а пацієнт вправі відстоювати свої юридичні права. Такі випадки вже не є рідкістю. З огляду на це, призначення дорогої, хоча й необхідної, ЕТ ВГ у державному секторі охорони здоров'я практично виключене. Аналогічна ситуація має місце і відносно страхової медицини, тому що страхові компанії в Україні практично поголовно виключили з договорів страхування ПВТ ВГ. Виходячи з цього, закономірний висновок – якість і обсяг ЕТ ВГ сьогодні визначається тільки фінансовими можливостями хворого. Необхідно також відзначити, що вартість ПВТ ВГ сьогодні вкрай висока (нинішня економічна криза зробила її практично недосяжною в Україні), а самі ВГ, у першу чергу гепатит С (ГС), стали комерційними інфекціями. Наприклад, вартість первинного курсу ПВТ ГС пегільованими INF та рибавирином становить більше 10 тис. \$ США.

Незважаючи на великий досвід застосування засобів ПВТ протягом останніх 30 років, арсенал ефективних протівірусних препаратів і сьогодні залишається вкрай обмеженим. Надії, покладені на INF як універсальні антивірусні препарати широкого спектру дії, не виправдалися. Проте, сьогодні на ринку присутній навіть надлишок комерційних препаратів рекомбінантних інтерферонів

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

(p-*INF*), що застосовуються в ЕТ ВГ, і тільки «ледачий» фармвиробник тепер їх не виготовляє. Ці p-*INF* мають різний ступінь спорідненості із природними *INF*, а отже й різну біологічну активність. Слід відразу зазначити, що синтез природних *INF* у людини кодується не одним, а групою генів (більше 20) [3-8]. У той же час p-*INF* продукуються промисловими штамми бактерійних або дріжджових мікроорганізмів, у геном яких інтегрований (у хромосому або у вигляді плазмід) тільки один із групи людських генів, відповідальних за синтез *INF*. Тобто, вже за своєю природою p-*INF*, порівняно з природними *INF*, є неповноцінними, як у структурному, так і у функціональному плані. Отже, хоча p-*INF* й притаманні основні властивості та ефекти природних *INF*, але вони істотно відрізняються від них. Також варто вказати, що з врахуванням фармакодинаміки p-*INF* застосовуються у дозах, що перевищують у десятки, сотні й навіть тисячу разів! фізіологічні концентрації *INF* у тканинах людини. Тому p-*INF* у цій ситуації варто розглядати вже не як інтерлейкіни (ІЛ), а як біологічні фармпрепарати з притаманними їм новими властивостями, відмінними від ефектів природних *INF*. Передусім це стосується токсичності такої терапії p-*INF*, а також прояву ними неприродної для ендогенних *INF* активності відносно нейрогуморальної, імунної систем та гемопоєзу. Однак, фармакодинаміку p-*INF* (виділяють тільки протівірусний ефект) пояснюють механізмами, які властиві саме ендогенним ІЛ. Слід також зазначити, що антивірусна активність не є основною функцією системи *INF* у макроорганізмі. *INF* володіють також вираженою антипроліферативною дією, що дозволило їх застосовувати в онкології і онкогематології [4, 5]. Однак ці ефекти *INF* хоча й важливі, але все ж таки основною функцією системи *INF* є не вони, а медіаторний зв'язок між нейроендокринною та імунною системами [3-5], про що, на жаль, забувають або не хочуть згадувати як дослідники, так і виробники p-*INF*.

Система *INF* – це фактично система регуляторних інтермедіаторів взаємодії нервової та імунної систем [4, 5]. І це, по суті, основна функція системи інтерферонів, а протівірусний ефект, хоча й вагомий, але не провідний! Протівірусна активність системи *INF*, за своєю суттю, вторинна і є проявом і наслідком однієї з її основних функцій – контролем за сталістю геному макроорганізму і захистом від чужинної зовнішньої і внутрішньої генетичної інформації. Саме така інтегральна оцінка механізму дії *INF*, а також оцінка їх дії на

надсистемному рівні дозволить у повному обсязі розглянути всі можливі ефекти терапії p-*INF*, у тому числі й побічні, а також максимально індивідуалізувати терапію *INF* залежно від її спрямованості.

INF – це молекулярні індуктори, в яких є специфічні клітинні рецептори, що мають межу насичення і рівень яких може різко знижуватися при високих дозах активатора [5-10]. Крім цього, рецептори, з'єднавшись з активатором, переходять на певний час у період рефрактерності (нечутливості до індуктора) [5, 8, 10]! Крім цього дія *INF*, як ІЛ, підлягає принципу зворотного негативного зв'язку – з чого випливає, що високодозова терапія *INF* призводить до супресії власної системи *INF* пацієнта, а тривала терапія її практично блокує. Тому особливу увагу в цій ситуації необхідно звертати на хворих з початковою недостатністю системи *INF*. Можливо саме з цим і пов'язана причина поновлення активної вірусної реплікації після скасування ПБТ p-*INF*. Варто також вказати на те, що механізми клітинної рецепторної чутливості та генної регуляції дії *INF*, незважаючи на значне число розрізнених даних, ще недостатньо вивчені, у край складні й мають багатоступінчасту структуру, в якій присутня велика кількість прямих і проміжних активаторів та інгібіторів [5-8, 10-12]. Це ще раз підтверджує – дія *INF* багато в чому індивідуальна, тому що генетично детермінована. Однак на практиці індивідуальний підхід при використанні p-*INF* у терапії ВГ з врахуванням індивідуальної чутливості до *INF* і можливості реалізації передбачуваних ефектів *INF* клініцистами практично не використовується, що дозволяє їм віднести *INF* практично до розряду протівірусних хіміопрепаратів з дозозалежним ефектом. Варто нарешті зрозуміти, що *INF* – не хіміопрепарати з чіткими дозозалежними ефектами! Але саме таке відношення до *INF*, без врахування їх біологічної функції як ІЛ, і породило високодозову (навіть мегадозову!) тривалу (до декількох років!) ЕТ ВГ, у тому числі й пролонгованими пегільованими *INF* (ПЕГ-*INF*), активна розробка яких (ковалентних комплексів альбумінів і *INF* – група альб-*INF*) триває й сьогодні [13-17] з метою домогтися для p-*INF* у тканинах пацієнта ще вищих концентрацій і ще на триваліший термін. Природно це супроводжується закономірним ростом числа токсичних і побічних ефектів *INF*-терапії, у тому числі й тяжких. Порушується головний клінічний постулат – «не нашкодь»! Адже ЕТ при ВГ не застосовується «за життєвими показаннями», а отже можливі тяжкі побічні ефекти такої терапії – абсолютно невиправдані. Тому багато в чому можна

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вважати такий підхід до використання INF помилковим. Саме такий підхід призводить до дискредитації терапії INF як серед лікарів, так і у пацієнтів. Багато в чому цьому сприяє і вкрай висока, не виправдана вартість р-INF, не підтверджена відповідною ефективністю!

Загальновідомо, що чим вища доза й тривалість застосування препарату – тим вищі токсичність і частота побічних ефектів. Варто також особливо вказати, що використання ІЛ у дозах, порівнюваних з їх фізіологічним вмістом у тканинах, або такими, що помірно їх перевищують (у рази), призводить до стимулюючої дії на чутливі клітини. У випадку застосування високих доз таких препаратів – їх ефект супресивний, що по суті є реальною дією високодозової терапії р-INF і в першу чергу ПЕГ-INF.

Для об'єктивності варто вказати, що, за даними дослідників, застосування р-INF при терапії ВГ у дозах, що створюють концентрації α -INF у крові нижче 100 МО/мл (або 100 пкг/мл), є неефективним [3, 5, 18]. Для порівняння відзначимо – базальний рівень α -INF у крові клінічно здорової людини становить 0-5 і не перевищує 10 МО/мл, а при вірусних інфекціях в активний період рідко перевищує 50 МО/мл [5, 18]. Концентрацію α -INF у крові 100 МО/мл і більше досягають при використанні звичайних р-INF у дозах 1-3-5 млн МО на введення, а також, що не менш важливо, індукторів інтерферогенезу (ІНД) [3, 18], відмінною рисою й головною перевагою яких, порівняно з р-INF, є практично повна відсутність токсичності й побічних ефектів, а також індукція синтезу саме ендогенних INF, що не може призвести до утворення анти-INF антитіл, а відповідно не вимагає їх зв'язування та пригнічення синтезу високодозовою терапією INF.

На жаль, надії на застосування індукторів INF як альтернативи р-INF останнім часом не виправдовуються. Результати комплексної терапії ІНД INF разом із власно INF і рибавірином [19] особливо не відрізняються від кінцевих результатів терапії INF і ПЕГ-INF з рибавірином. Власний досвід використання ІНД показує, що у випадку чутливості пацієнта до ІНД у перші місяці (1-3) досягається зниження рівня ферментемії і вірусного навантаження не менш, ніж у 100 разів (особливо при її високих показниках). Однак, подальша терапія (до 6-8 міс.) ніби «заморожує» процес – рівень вірусного навантаження не підвищується, але й не знижується відносно отриманого в перші місяці терапії результату [3, 20, 21]. Необхідно також вка-

зати, що чутливість хворого до ІНД і здатність ІНД до індукції ендогенного INF на тлі терапії поступово знижується, що можливо пояснює причину «зупинки» ефекту. У цьому зв'язку необхідно вказати, що припинення застосування індуктора на 1-2 міс. знову відновлює до нього чутливість пацієнта, а також відновлює його антивірусну ефективність, але знову ж таки зазвичай тільки на 1-3 міс. [3, 5, 21, 22]. Слід сказати, що застосування ІНД INF може бути успішним тільки в разі чутливості клітин пацієнта і його систем INF у цілому до ІНД, а також його генетичною можливістю відповісти на таку індукцію, з врахуванням вкрай складного та каскадного механізму реалізації дії як самих INF, так і їх ІНД [3, 5-9].

При використанні сучасних ПЕГ-INF, чим пишаються їх розробники і виробники, концентрації α -INF у крові хворого досягають рівня більше за 1000 МО/мл на період у декілька діб!, а стосовно альб-INF, що приходять їм на заміну, – ці показники будуть істотно вищими! [14-17, 23] Стає очевидним – застосування ПЕГ-INF збільшує початковий рівень INF у крові й тканинах хворого більш ніж в 100-200 разів!, що, очевидно, і є природною причиною частих і тяжких побічних ефектів такої терапії. З позицій розуміння терапії INF як терапії імуномедіаторами – ІЛ, ці ефекти не просто очевидні, а закономірні!

Але застосування небезпечної високодозової INF-терапії в комбінації з також досить токсичним рибавірином, застосування комбінацій з INF різних ІЛ, ІНД інтерферогенезу, рибавіріну, амантадину, інгібіторів вірусних протеаз і полімераз, а також застосування монотерапії ІЛ [3, 24-29] – реальна ситуація, сформована в сучасній ЕТ ГС. Заявлена висока ефективність такої терапії, як правило, не має реального практичного підтвердження. Прикладом цього може бути сама INF-терапія ГС, що використовується більше 15 років як етіотропна, імуномодуюча, а сьогодні ще й антифіброзна, однак так і не виправдала покладаєних на неї надій. Та, незважаючи на це, широка і нерідко агресивна реклама INF переважно для терапії ГС за активної участі представників наукової і практичної медицини, принесла та продовжує давати високі прибутки виробникам INF. Це можливо і є основною причиною продовження ери застосування INF у терапії ВГ, незважаючи на низькі показники співвідношення ефективність/ціна лікування.

Тому наведене вище з високою ймовірністю може характеризуватися не як прогресивний,

цілеспрямований пошук нових підходів до ПВТ ГС, а як емпіричні, суєтні, розпачливі й хаотичні спроби, прикриті елементами вибіркового наукового обґрунтування знайти засоби й методи ЕТ ГС, що відповідає одному з найнижчих рівнів наукового пошуку.

Сучасна ЕТ ВГ по суті є імуномодуючою, тому що її основу становлять INF, інші ІЛ та ІНД INF. Широке використання такої імунотерапії ВГ з великою різноманітністю імунопрепаратів, а також їх комбінацій, іноді навіть безглузвих (з діаметрально протилежним механізмом дії) протягом останніх 10-15 років не дало відчутного ефекту. Це явно свідчить про те, що нібито досконало вивчений на сьогодні імунопатогенез ВГ вимагає подальшого глибокого дослідження, що дозволить розробити об'єктивні науково обґрунтовані засоби й методи імунотерапії ГС.

Незважаючи на всі потуги створення нових засобів і методів ЕТ ВГ, її ефективність залишається невисокою. INF-терапія з її різноманітністю р-INF, «революційних» ПЕГ-INF, їх комбінацій з хіміопрепаратами та імуномодуляторами не дали очікуваних результатів. Застосування нової групи р-INF – альб-INF, спрямованих на досягнення ще вищого рівня INF у крові й тканинах хворого на триваліший термін, ніж у ПЕГ-INF, теоретично також не може бути істотно ефективніше, але об'єктивно збільшить число побічних ефектів, про що докладно було викладено вище. РНК-ова ж природа більшості збудників ВГ також не дає особливих перспектив і для противірусних хіміопрепаратів, з урахуванням високої ймовірності швидкого розвитку до них резистентності збудників, що підтверджується практикою їх застосування [3, 5, 24, 26, 27, 30].

Крім цього, віруси і процеси їх взаємодії з клітинами, в яких вони реплікуються, не можна ототожнювати з бактерійними і паразитарними, навіть внутрішньоклітинними інвазіями, при яких доза етіотропного препарату є однією з найголовніших умов ефективності терапії в цілому. Навіть у випадку зниженої чутливості чи й нечутливості цих збудників до наявного антибактерійного або антипаразитарного препарату їх нерідко можна успішно перебороти високодозовою ЕТ. Зовсім інша ситуація у випадку використання INF. Адже за своєю суттю INF не мають прямої противірусної дії, а є активаторами (індукторами) в чутливих до них клітинах, опосередковано через дуже складний, генетично опосередкований і регульований каскадний механізм процесів захисту від чужорідної

(вірусної) генетичної інформації [5, 8, 31-34]. Уже саме поняття індукції в біологічних системах завжди передбачає захисний механізм від надлишку індуктора, що реалізується у виснаженні чутливих до нього рецепторів і ефекторних механізмів індукції та може призвести до загибелі клітини. Виникає всім відоме явище рефрактерності (нечутливості) до індуктора, що не в змозі перебороти навіть його гіперدوزи. Навпаки, надлишок індуктора нерідко призводить до апоптозу чутливих до нього клітин. Крім цього, більшість індукторів у біологічних системах підкоряються закону зворотного негативного зв'язку і при перевищенні рівня природного індуктора або близького до нього аналога вище від певного порога система блокує синтез і дію такого індуктора. Тому надлишкове й постійне введення р-INF просто фізично не може безмежно підвищувати антивірусну активність клітин. Крім цього, варто вказати, що сьогодні вже практично доведена наявність у людини, поряд з нейроендокринною, функціонально єдиної імуно-ендокринної регуляторної системи, де гормони та імуоцитокіни, в тому числі й INF, тісно взаємопов'язані та взаємозалежні [4, 5, 7-9]. Тому терапія INF як ІЛ фактично є гормональною терапією, а з урахуванням високих доз застосовуваних р-INF – вона стає вкрай жорсткою, а отже й небезпечною і з непередбаченими наслідками з огляду на інтегральну роль системи INF. У цьому зв'язку особливо варто вказати на те, що макроорганізм не йде за INF-терапією, а навпаки, активно опирається їй. Так, практично через місяць у тканинах пацієнта має місце досить високий рівень специфічних до застосовуваного р-INF антитіл, що й блокують його активність [5, 25, 30]. Та якщо раніше при виявленні анти-INF антитіл терапію припиняли або змінювали використовуваний р-INF (наприклад $\alpha 2a$ -INF на $\alpha 2b$ -INF), що чітко було зазначено навіть в інструкціях виробників р-INF, то на сьогодні цю проблему вирішили «кардинально» із властивою сучасній медицині агресивністю – анти-INF антитіла зв'язують надлишком р-INF! Необхідно також особливо відзначити, що надлишок антигену, яким у цьому випадку є р-INF, призводить також до апоптозу продуцентів анти-INF антитіл і їх регуляторів, таким чином, практично повністю виключаючи захист макроорганізму від надлишку INF і збільшуючи блокування ендокринної системи INF. Враховуючи це, слід також відзначити високу ймовірність розвитку імунокомплексної патології на тлі терапії INF.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Необхідно також відзначити, що геном практично всіх відомих на сьогодні збудників ВГ людини, за винятком ГВ, є РНК-вим [25], що вкрай важливо для розуміння швидкого розвитку у таких збудників стійкості до антивірусної терапії як хіміопрепаратами, так і INF. Відомо, що при синтезі РНК РНК-полімерази не перевіряють правильність попереднього синтезу, що реалізується високим рівнем помилок у ланцюзі РНК (1 помилка на 10^4 - 10^5 нуклеотидів, що в 10^5 разів вище, ніж при синтезі ДНК!). Однак для прояву біологічної активності РНК це не має істотного значення, а, навпаки, сприяє активній еволюції РНК-ових вірусів і є одним з механізмів їх пристосування до несприятливих умов. Саме це є молекулярною базою швидкої появи резистентних до ЕТ вірусних мутантів, які активно реплікуються! Однак ця проблема при ГС сьогодні активно не розглядається, хоча поряд з можливою нечутливістю хворого до INF-терапії, проблема резистентних до терапії вірусних мутантів, швидше за все, і є причиною низької ефективності ЕТ ВГ, у тому числі й ГС.

Яскравою ілюстрацією низької ефективності терапії INF при ГС є бурхливий ріст числа повідомлень про підвищення ефективності р-INF або вирішення проблеми при раніше неефективних курсах р-INF всілякими (саме всілякими), постійно мінливими емпіричними комбінаціями INF з хіміопрепаратами (рибавірином, разом з рибавірином і амантадином), а нині ще й з інгібіторами вірусних протеаз і полімераз, ІЛ і ІНД INF [24, 19, 35-40]. У більшості цих комбінацій хаотичний, саме практично емпіричний підхід до вибору препаратів нагадує пошук нових антибіотиків, ефективність яких вкрай низька (лише 1 успішна знахідка на 10^3 - 10^4 і більше досліджень). Нерідкі сьогодні комбінації навіть по три препарати, що саме по собі може призвести до парадоксальних і несподіваних побічних ефектів такої терапії, у тому числі й віддалених. Особливо бентежить одночасне призначення INF та їх ІНД. Реально це може призвести систему INF до ефекту «загнаного коня», що фактично реалізується імуносупресією. Взагалі дуже дивує досить «ліберальне» ставлення сучасної медицини до терапії рекомбінантними ІЛ, а використання їх у гіпердозах і не за «життєвими показаннями», що супроводжується тяжкими побічними ефектами, – викликає закономірний усвідомлений протест.

Теоретичні докази на користь ефективності комбінацій ІЛ, а також їх комбінацій з хіміопрепа-

ратами, механізм антивірусної дії яких (рибавірин) щодо ГС і досі не можуть пояснити – малопереконливі з огляду на «виверти» статистичної обробки даних, а також кінцеву (фактично невисоку) ефективність терапії, практично зіставну при різних сучасних методах протівірусної терапії ГС. Особливо варто зупинитися на комбінаціях р-INF і ПЕГ-INF з рибавірином, що стала сьогодні незаперечним постульованим та практично єдиним стандартом терапії ГС. Як і у випадку з р-INF, ринок сьогодні перенасичений препаратами рибавіріну, попит на який, з огляду на постульований стандарт, неухильно росте. Сьогодні більшість практикуючих лікарів вважає терапію ГС без рибавіріну неефективною і навіть безглуздою, чому значною мірою сприяє активна агресивна реклама комбінованої терапії р-INF+рибавірин фармвиробниками. У наукових джерелах вже давно показано, що монотерапія ГС рибавірином неефективна [41, 42], хоча теоретично, з урахуванням фармакодинаміки рибавіріну, він повинен блокувати реплікацію вірусу ГС. То ж окремі дослідники (без публікації своїх матеріалів) досі намагаються використати рибавірин у вигляді монотерапії ГС в разі наявності протипоказань до використання р-INF, мотивуючи це тим, що такі хворі взагалі залишаться без ПБТ, і не розглядають ніяких альтернативних варіантів.

Незважаючи на всю привабливість і доведеність численними, цільовими та навіть рандомізованими дослідженнями ефективності терапії хворих на ГС рибавірином+ПЕГ-INF [24, 26, 30, 38-40], а також даними численних «консенсусів» (що, по суті, є простими угодами, хоча вони стали «бездоганними» аксіомами) – досі немає зрозумілого пояснення саме механізму високої ефективності комбінації ПЕГ-INF+рибавірин порівняно з неефективною монотерапією р-INF або взагалі неефективною монотерапією рибавірином! Однак важко не вірити такому числу досліджень, що вірогідно показали переваги комбінації ПЕГ-INF+рибавірин, хоча в історії науки було чимало оман, які вважалися непорушними основними досягненнями. Якщо не ставити під сумнів проведені дослідження, то, ймовірно, механізм синергії INF і рибавіріну криється не в прямій протівірусній активності останнього, а можливо, враховуючи його внутрішньоклітинну активність, цей механізм може реалізовуватися через систему каскадної активації ефекторних механізмів дії власне INF. Якщо це так, то звідси виходить логічний висновок – необхідний пошук замість досить

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

токсичного і дорогого рибавіріну інших безпечніших активаторів ефекторних механізмів р-INF або ендогенних INF, можливо навіть і без використання власне самих INF! Такий підхід цілком реальний, враховуючи більш прискіпливий розгляд вже вивчених механізмів реалізації внутрішньоклітинних ефектів, які індукують самі INF [5-10].

У цьому зв'язку варто також зупинитися на досить високій токсичності терапії як р-INF, так і р-INF+рибавірин. Навіть виробники в інструкціях до цих препаратів істотно обмежують коло осіб, які можуть одержувати таку терапію [23]. Число побічних ефектів такого лікування дуже велике – від мієлотоксичності й активних автоімунних реакцій до тяжких психічних розладів [3, 21, 22, 43-47]. Важливо і те, що побічні ефекти можуть розвиватися рано, вже в перші тижні терапії, що вимагає постійного динамічного контролю за основними показниками гомеостазу [44-47]. Варто також вказати, що мієлотоксичність терапії може в кінцевому підсумку реалізуватися гіпо- і навіть апластичними процесами, а повне пригнічення ініційованих р-INF автоімунних процесів, з урахуванням патомеханізмів їх розвитку (найчастіше це автоімуноцитопенія) – досить сумнівне.

Необхідно також особливо вказати, що, незважаючи на досить високу токсичність терапії INF, у США (*U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration*) вже у грудні 2008 р. було дозволено застосування ПЕГ-INF і рибавіріну при лікуванні ГС у дітей, що правда з 3-річного віку! [48]. Це ще раз підтверджує, що ЕТ ГС сьогодні зайшла в глухий кут, а реальної альтернативи INF немає або її навмисно не бачать. Підтвердженням цьому є й те, що багато гепатологів у випадку неефективності терапії ПЕГ-INF із рибавірином фактично відмовляються від подальшої ЕТ ГС, але продовжують використовувати цю неефективну! терапію для лікування хворих на ГС із фіброзом печінки з метою його стримування [24, 30, 38], незважаючи на побічні ефекти і токсичність такого лікування. Дуже показовими є рекомендації виробників ПЕГ-INF, багатьох «консенсусів» з ГС і навіть ВОЗ (у тому числі й у хворих на ГС+ВІЛ) у випадку тромбоцитопенії – не скасовувати р-INF, а можливо знизити його дозу і почати додаткову терапію вкрай дорогими еритропоєтинами, які по суті не є активаторами тромбоцитопоезу [49-51]. Щоправда сьогодні активно ведуться клінічні випробування перорального препарату, який підвищує рівень тромбоцитів [49-51]. Необхідно також особливо відзначити й рекомендації виробників

щодо застосування в терапії ГС рибавіріну [23]. Так, у випадку ускладнення терапії гемолізом рекомендують тільки знижені дози рибавіріну, а повне скасування препарату регламентують тільки у разі зниження рівня гемоглобіну до 85 г/л!

Наведені дані викликають не просто подив, а по суті є незрозумілими. Адже головний принцип усунення серйозних ускладнень і побічних ефектів фармакологічної терапії – її скасування. Однак очевидна зворотна ситуація, яка крім цього істотно підвищує вартість ЕТ ГС і змушує додатково корегувати її ускладнення.

Не секрет і те, що для активного просування своїх продуктів на ринку і збереження прибутку від вже морально застарілих і малоефективних препаратів багато виробників або їх представників використовують різні системи заохочення лікарів, які застосовують їх препарати. Природно, що не всі фармвиробники використовують такі способи просування своїх продуктів, але треба особливо відзначити, що такі випадки не поодинокі і вже склалися в налагоджену систему. Також треба вказати, що це абсолютно закономірно для країн із капіталістичною економікою, де фактор «зацікавленості» та індивідуального підходу є одним з важливих умов просування і збереження товарів на ринку. Як приклад можна навести активну, широку рекламну кампанію антибіотиків закордонних виробників, які були представлені медичній громадськості країн колишнього СРСР як новітні розробки. Насправді ці «новинки» використовувалися в Європі і США вже 10-15 і більше років та давно вичерпали свою новизну й ефективність. Однак для збереження прибутків фармвиробники змінюють їх комерційні назви, нерідко незначно модифікують склад і дозу препаратів та поставляють їх на ринок країн, що розвиваються, і країн колишнього СРСР. Крім цього, враховуючи викладене, на сучасному етапі це стало базою переповнення ринку країни «препаратами-генериками», що претендують на повну аналогію з оригінальними високоефективними препаратами («брендами»). На жаль, маючи начебто той же склад, що й оригінальні препарати, «генерики» відрізняються від них меншою ефективністю, хоча й нижчою ціною (сьогодні різниця в ціні не настільки значна), що наведено в багатьох джерелах.

Не сприяє високій ефективності терапії неодноразово озвучена в мас-медіа чиновниками різного рангу проблема фальсифікації медикаментів, рівень якої сьогодні перевищує навіть 50-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

70 %! Тому не секрет, що нині, незважаючи на державний контроль, на фармакологічному ринку країни присутня велика кількість підробок, препаратів зі сфальшованими строками придатності, а також препаратів із заниженим вмістом діючих компонентів, заявлених виробником або його представниками. Сприяє цьому також високий рівень приватного капіталу в аптечному бізнесі. Відомо, що чим вища вартість продукту, тим ймовірніший ризик його фальсифікації, а ціна препаратів INF дуже висока. Активна реклама і зростаючий попит може сприяти активному фальшуванню INF. Тому в цей час вкрай актуальна практична оцінка реальної активності конкретного препарату INF, обраного клініцистом для терапії ВГ. На перший погляд, це здається нездійсненим. Але, незважаючи на гадану фантастичність запропонованого, такі дослідження досить просто виконати за допомогою звичайного імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи тест-системи для визначення активності промислових препаратів INF. Як приклад, можна привести набір реагентів «ProCon IF2» (інтервал обумовлених концентрацій – 1-25 нг/мл або 1 000-25 000 МО/мл, ТОВ «Протеиновый контур», Росія). Аналогічні тест-системи випускають й інші виробники, в тому числі й російська фірма «Вектор-Бест». Вартість такого дослідження становить всього 1-5 \$ США, що істотно нижче вартості навіть 1 ампули інтерферону (3 млн МО) і навіть незрівняна з вартістю курсової терапії. Проте, незважаючи на всю очевидність, доцільність і невисоку ціну, такі дослідження в практичному секторі медицини досі не використовують. Однак тільки така оцінка, що повинна стати сьогодні звичайною клінічною практикою ЕТ ВГ, дозволить вже на етапі вибору препарату INF мотивовано відмовитися від свідомо неефективної терапії, забезпечити моніторинг реальної якості наявних на ринку препаратів INF і дозволить різко знизити ймовірність залучення в аптечну мережу їх підробок.

Незважаючи на те, що ПБТ ВГ розробляється вже більше 20 років, вона залишається малоефективною. По суті ПБТ застосовується тільки при ГС, ГВ і частково при ГД. Найбільше число антивірусних препаратів (АВП) використовується при ГВ (високі дози р-INF, ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин), при ГС – р-INF+рибавірин, іноді з амантадином та інгібіторами протеаз і полімераз, при ГД – фактично тільки високодозова терапія р-INF [17, 24, 26-29, 36, 37, 47, 51, 52]. Комбінована терапія ВГ із включенням ІЛ та індукторів INF, хоча

й застосовується вже більше 10 років, але, на жаль, її результати неоднозначні й по суті її кінцева ефективність істотно не відрізняється від офіційно визнаної ПБТ при ВГ [3, 5, 19]. Особливо необхідно відзначити те, що до кожного нового антивірусного хіміопрепарату у збудників ВГ стрімко розвивається стійкість. Дуже показний приклад з ламівудином, резистентність до якого розвинулась вже через 1,5-2 роки його використання, а він завжди представлявся як високоефективний препарат. Крім його токсичності незабаром був виявлений і «ефект відміни», що проявляється різкою активацією вірусної реплікації ГВ і нерідко супроводжується печінковою недостатністю, що вимагає поновлення застосування вже неефективного препарату і вже за «життєвими показаннями», фактично прив'язуючи хворого до ПБТ під загрозою смерті! Ламівудин також виявився активним стимулятором вірусного мутагенезу, навіть ДНК-вого збудника ГВ. У цьому зв'язку необхідно відзначити, що в інших РНК-ових збудників ВГ, відповідно з урахуванням особливостей їх реплікації, рівня мутагенезу – резистентність до ПБТ може бути на декілька порядків вища, ніж у збудника ГВ! Цим фактично і пояснюється низька ефективність ПБТ при ВГ в цілому. Якщо така ситуація склалась при ПБТ моно-ВГ, то при мікст-ВГ – її ефективність закономірно ще нижча. Тому проблема ПБТ при мікст-ВГ сьогодні вкрай актуальна, однак з урахуванням низької очікуваної ефективності, активно не розробляється. Перешкоджає цьому і вузький спектр активності антивірусних препаратів (АВП) і їх досить висока токсичність. Тому при мікст-ВГ необхідна комбінація АВП, однак це може призвести до неприпустимої сумачії їх токсичності й непередбаченої взаємодії із зміною фармакодинаміки АВП, а отже й їх антивірусної активності.

Універсальними АВП на сьогодні є тільки INF, ІНД INF, а також імунокоректори (ІМК), що активують специфічну антивірусну імунну відповідь клітинної та гуморальної ланок імунного захисту. Однак і INF, і їх ІНД на практиці виявилися також малоефективними в плані ПБТ ВГ. Враховуючи те, що INF та ІНД INF є стимуляторами не тільки системи INF, а й клітинної ланки імунітету, їх можна віднести до ІМК, а самі INF до ІЛ. Але ефективність ІНД INF та INF при ВГ не надто велика, тому не варто переоцінювати можливості ефективності ІМК в ЕТ ВГ [3, 5, 18, 19]. То ж дані про ефективність тих чи інших ІМК та ІЛ у терапії ВГ також ще вимагають серйозної доказової бази! Викладене вище до-

водить нагальну потребу кардинальної модифікації існуючих засобів і методів ПБТ ВГ або/і створення нових універсальних АВП з низькою токсичністю.

Особливо варто зупинитися на проблемі генетичної чутливості до INF та індукторів INF. Вона не нова і про неї знають вже більше 15 років [3, 5, 6, 8, 16, 19, 53, 54], однак у жодному з великих досліджень (навіть останніх років) і матеріалах численних консенсусів з ВГ такої інформації немає. Оцінку індивідуальної чутливості до багатьох препаратів, а також оцінку особливостей їх фармакокінетики проводять за жорстко пов'язаними з геном фенотипними проявами. Найпростіші й доступні з них: стать, вік, расова належність. Більш досконалі методи – оцінка за жорстко генетично детермінованими системами еритроцитарних (ABO, Rh, kell та ін.) і лейкоцитарних (HLA) антигенів. З 2003 р. з урахуванням повного картування геному людини, а також широкої доступності генетичного аналізу, заснованого на праймерній ПЛР діагностиці (полімеразна ланцюгова реакція), це завдання істотно спростилося. Завдяки цьому сьогодні розвивається нова галузь медицини – фармакогенетика, яка вже почала активно застосовуватися у практичній медицині [7, 8, 55]. Однак і сьогодні фармакогенетичні методи оцінки індивідуальної чутливості до INF і їх ІНД не регламентуються, у доступній літературі практично не обговорюються, а отже й не використовуються на практиці. Це ще раз підкреслює вже сформований і далі культивований стереотип ставлення до INF як до звичайних хіміопрепаратів. У цьому зв'язку слід особливо зазначити, що в США FDA вже зобов'язало виробників включити до інструкцій і протоколів терапії як обов'язкову умову індивідуальне генотипування за окремими групами генів при використанні ряду протипухлинних та протівірусних препаратів, з огляду на їх можливу токсичність для пацієнтів з певним генотипом [55]. Враховуючи досить велику кількість небезпечних побічних ефектів терапії p-INF, а також їх реальну невисоку кінцеву ефективність у терапії ВГ, генотипування індивідуальної чутливості до INF, їх прогнозованої токсичності і безпеки сьогодні має стати стандартом перед початком INF-терапії! Враховуючи низьку токсичність ІНД INF, їх генотипування має орієнтуватися на індивідуальну чутливість до них пацієнтів.

Сьогодні практично повна генетична карта людини вільно доступна в мережі Інтернет. Секвенування окремих ділянок геному з наступним

комп'ютерним аналізом послідовності нуклеотидів цих ділянок, а також синтез праймерів з відомою послідовністю стає вже доступним навіть для практичного сектору медицини. Необхідний тільки науковий і практичний аналіз зв'язку окремих генів або їх груп з індивідуальною чутливістю до АВП, в тому числі й INF, їх токсичністю та ймовірністю побічних ефектів терапії.

Однак, якщо вивчення геномної чутливості до INF сьогодні ще перспективна розробка, та сама проблема в цілому не нова [6, 8, 16, 52-54]. Так, вже давно існують реальні практичні методи оцінки індивідуальної чутливості пацієнтів до INF та їх ІНД, які дозволяють вже сьогодні активно їх застосовувати у практиці ЕТ ВГ [3, 5, 18, 20-22]. Власний практичний досвід дозволяє рекомендувати для широкого використання метод, заснований на феномені зміни рецепторної презентації лімфоцитів під впливом імуномодулятора, що дозволяє одразу одержати інформацію про його індивідуальну активуючу або гальмівну дію на імуніцити хворого [3, 5, 20-22]. Метод відносно нескладний та може бути застосований у різних варіантах – від «розеткових» до імунофлюоресцентних тестів.

Відомо, що чимало осіб мало- або взагалі нечутливі до INF. У цьому зв'язку варто розмежувати два основних ефекти INF, які використовують у фармакології – протівірусний (ПВ) і протипухлинний (ПП). Необхідно відзначити, що рівень резистентності до ПВ і ПП ефектів INF може бути різним. Так, чутливі клітини до ПВ дії INF можуть бути резистентними до його ПП ефектів і навпаки. Також у різних природних і p-INF рівні ПВ і ПП ефектів можуть істотно розрізнятися [5]. Механізми клітинної резистентності до INF різні і, як правило, визначені геном – низька афінність клітинних рецепторів до INF; блокування передачі з активованих INF-рецепторів; висока активність генів, які пригнічують дію INF; низька активність або блокування INF-стимульованих генів, а також регуляторів їх активності; блокування або порушення синтезу і дії ефекторних молекул індукованих INF [5, 6, 8, 16, 19, 53, 54,]. Однак це далеко не повний перелік вже відомих механізмів резистентності до INF. Нерідко прояву активності INF активно перешкоджають власне й самі віруси, які реплікуються у клітинах [5, 8, 16], і особливий внесок у цей процес роблять саме вірусні мутанти, що швидко утворюються на тлі ПБТ [5, 8, 16, 25, 56-58]. Крім цього, треба нагадати, що резистентність до INF може бути зумовлена і наявністю антитіл до p-INF, а також природним явищем дозозалежної рефрактер-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

ності клітин до INF, що з'являються вже на тлі терапії р-INF. Використовуючи INF вже на тлі клітинної рефрактерності фактично в гіпердозах, нелогічно розраховувати на їх АВ і ПП ефекти. Навпаки, це дає INF можливість реалізації фармакодинаміки, відмінної від властивих їм природним механізмам біологічної активності, що передусім реалізується серйозними побічними ефектами. Але, незважаючи на наведене і те, що проблема резистентності до INF давно відома, виробники р-INF і рекомендації всіляких «консенсусів» та широкомасштабних рандомізованих досліджень ВГ, що претендують на завершеність і всесвітнє визнання, навіть не згадують про неї і рекомендують застосування INF без врахування індивідуальної до них чутливості [23, 24, 30, 38]. Однак для виробників і їх представників замовчування проблеми резистентності до INF цілком природне, тому що впровадження тестів на індивідуальну чутливість закономірно приведе до зниження числа пацієнтів, яким показані р-INF. По-перше, це істотно скоротить прибуток виробників р-INF, а по-друге, змусить їх шукати кошти і засоби для розробки нових АВП, а це для них ще серйозніші фінансові втрати. Відносно ж причин замовчування проблеми дослідниками в галузі ЕТ ВГ і авторами «консенсусів» з ВГ – питання залишається відкритим. У цьому зв'язку також показово те, що раніше «консенсусами» і виробниками регламентувалася недоцільність подальшої терапії р-INF у випадку виникнення в пацієнта до них антитіл. Потім у такій ситуації рекомендувався перехід з $\alpha 2a$ -INF на $\alpha 2b$ -INF і навпаки зі сподіванням на відсутність у підтипів INF перехресної імунізації. Сьогодні ж ця інформація взагалі вилучена з матеріалів «консенсусів» і інструкцій виробників. Також показове сьогодні необґрунтоване розширення показань до застосування р-INF у наркоспоживачів. Якщо раніше наркоспоживання було практично абсолютним протипоказанням для терапії INF, то сьогодні в інструкціях до ПЕГ-INF про наркоспоживачів практично не згадується! Однак широко відомі тяжкі ускладнення у наркоспоживачів, аж до розвитку печінкової енцефалопатії, на тлі терапії не тільки INF, а й практично безпечними ІНД INF [3, 20-22, 44, 45]. У цьому зв'язку необхідно відзначити, що саме наркоспоживачі становлять більшість у групі хворих на ВГ, а серед пацієнтів з мікст-ВГ, при яких р-INF є практично універсальним і фактично єдиним засобом ЕТ, ця більшість стає абсолютною. Очевидне протиріччя – адже реально наркоспоживачам INF-тера-

пія протипоказана! Але сьогодні виробники р-INF про цю проблему явно замовчують! Можливо, вони вважають свої р-INF для наркоспоживачів безпечними? Природно, що це ілюзія, але кому вона вигідна? Очевидно, що не наркоспоживачам, хворим на ВГ, і не лікарям!

Враховуючи наведені дані, стає очевидним, що INF є активними біопрепаратами із вкрай складною системою регуляції їх дії та проявів активності, і розгляд, а отже і використання INF як звичайних хіміопрепаратів з дозозалежним ефектом не просто помилкове, а категорично неприпустиме! Також, враховуючи наведене вище, стає очевидна і зрозуміла низька кінцева ефективність (25-30 %) навіть тривалих (річних і більше) і комплексних (з ІЛ і хіміопрепаратами) курсів INF-терапії в етіотропному лікуванні ВГ.

Загальновідомо, що провідну роль в елімінації вірусу з макроорганізму відіграють імунна система і система INF. Таким чином, тривала вірусна реплікація обумовлена: специфічним імунodefіцитом і/або імунною толерантністю до конкретного вірусу; а також недостатністю системи INF. Отже, необхідна розробка засобів і методів, що дозволяють впливати на зазначені ланки гомеокінезу. Спроби замісної терапії р-INF з урахуванням можливої недостатності системи INF, а також застосування р-INF як клітинних ІМК не дали відчутних результатів у терапії ВГ. Однак арсенал засобів і методів імунотерапії при ВГ сьогодні ще не вичерпаний. «Нове – це добре забуте старе» і тому необхідно знову звернутися до обґрунтованої, доцільної і раціональної імунотерапії. Вже нині можна виділити наступні напрямки: застосування індукторів INF-генезу і активаторів внутрішньоклітинних ефекторних механізмів INF; автоцитокіноterapia; специфічна активація (навчання) клітинної ланки імунної системи і її специфічна перебудова.

Сьогодні необхідні саме спільні зусилля і цілеспрямований пошук наукової медицини, практичного сектору медицини і розробників АВП для створення дійсно ефективних, безпечних засобів ЕТ вірусних інфекцій з прямою і імунотропною дією, а також пошук нових, кардинально відмінних від використовуваних сьогодні, методів ЕТ ВГ.

Підбиваючи підсумок, варто сказати, що, незважаючи на всі негативні сторони і проблеми існуючої сьогодні ПБТ, передусім ГС, INF поки що залишаються основним засобом ЕТ ВГ, а проведений у роботі аналіз дозволив сформулювати основні напрямки тактики ПБТ препаратами INF та їх індукторами:

- 1) визначення початкової генетичної чутливості пацієнта до INF та індукторів INF;
- 2) визначення початкової і динамічної (в процесі терапії) фенотипної чутливості пацієнта до INF та індукторів INF;
- 3) визначення початкового й динамічного (в процесі терапії) стану системи INF пацієнта за рівнем інтерферогенезу і його резерву;
- 4) оцінка ефективності індукторів INF за рівнем його індукції в крові і тканинах пацієнта;
- 5) оцінка ефективності INF і їх індукторів за рівнем індукції ними внутрішньоклітинних ефекторів INF;
- 6) обов'язковий облік індивідуальної рефрактерності пацієнта до INF і їх індукторів;
- 7) визначення початкового та у динаміці (в процесі терапії) рівня антитіл до INF.

Необхідно звернути увагу, що вартість зазначених досліджень мізерна порівняно з вартістю терапії і становить не більше 5 % від неї. Такі дослідження ілюструють прогностичну ефективність терапії, а отже її доцільність. Крім цього, у разі виявлення її неефективності дозволяють істотно заощадити кошти та значно знизити можливу токсичність і побічні ефекти такої терапії.

Література

1. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити. Додаток 1.13 // Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». – Київ, 2005. – 4 с.
2. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію // Наказ МОЗ України № 826 від 30.12.2008 «Про затвердження Клінічного протоколу з діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію». – Київ, 2008. – 42 с.
3. Бондаренко А.Н., Фролов А.Ф. Тактика ведення і терапія вірусних гепатитів у наркопотребителів: Метод. реком. – Київ; СПб, 2004. – 88 с.
4. Воеводін Д.А., Розанова Г.Н. Цитокиногормональні взаємодії: положення об імуноендокринній системі // Педіатрія. – 2006. – № 1. – С. 95-104.
5. Ершов Ф.И. Система інтерферона в нормі і при патології. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
6. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients / Selzner N., Chen L., Borozan I. et al. // J. Hepatology. – 2008. – V. 48, N 5. – P. 708-713.
7. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection / Chen L., Borozan I., Feld J. et al. // Gastroenterology. – 2005. – V. 128. – P. 1437-1444.
8. Selzner N., McGilvray I. Can genetic variations predict HCV treatment outcomes? // J. Hepatology. – 2008. – V. 49. – P. 548-556.
9. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment

- response / Feld J.J., Nanda S., Huang Y. et al. // Hepatology. – 2007. – V. 46. – P. 1548-1563.
10. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR / Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J. et al. // Genes Immun. – 2003. – N 4. – P. 411-419.
11. DNA polymorphisms and response to treatment in patients with chronic hepatitis C: Results from the HALT-C trial / Morgan T.R., Lambrecht R.W., Bonkovsky H.L. et al. // J. Hepatology. – 2008. – N 8. – P. 548-556.
12. Dual regulatory roles of phosphatidylinositol 3-kinase in IFN signaling / Kaur S., Sassano A., Joseph A.M. et al. // J. Immunol. – 2008. – V. 181, N 10. – P. 7316-7323.
13. A phase 2 study to evaluate the antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of recombinant human albumin-interferon alpha fusion protein in genotype 1 chronic hepatitis C patients / Bain V.G., Kaita K.D., Yoshida E.M. et al. // J. Hepatology. – 2006. – V. 44, N 4. – P. 671-678.
14. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-negative patients with genotype 1 chronic hepatitis C / Zeuzem S., Yoshida E.M., Benhamou Y. et al. // Hepatology. – 2008. – V. 48, N 2. – P. 407-417.
15. Anti-hepatitis C virus activity of albinterferon alfa-2b in cell culture / Liu C., Zhu H., Subramanian G.M. et al. // Hepatol. Res. – 2007. – V. 37, N 11. – P. 941-947.
16. Modulation of interferon-specific gene expression by albumin-interferon-alpha in interferon-alpha-experienced patients with chronic hepatitis C / Balan V., Nelson D.R., Sulkowski M.S. et al. // Antivir. Ther. – 2006. – V. 11, N 7. – P. 901-908.
17. Stauber R.E., Kessler H.H. Drugs in development for hepatitis C // Drugs. – 2008. – V. 68, N 10. – P. 1347-1359.
18. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии / Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П. и др. // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 41-44.
19. «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Гуренкова С.А. и др. // Врач. – 2006. – № 7. – С. 1-4.
20. Бондаренко А.Н. Особенности патогенеза и терапии парентеральных вирусных гепатитов у больных, употребляющих наркотики: Дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 2005. – 351 с.
21. Бондаренко А.Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. Мечникова. – 2006. – № 4. – С. 168-175.
22. Патент деклараційний № 69221 А Україна. МПК 7 A61B10/00; G01N33/48. Спосіб прогнозування ускладнень від дії індукторів інтерферогенезу у наркозалежних хворих на вірусний гепатит / Бондаренко А.М. – № 20031211673; Заявл. 16.12.2003; Опубл. 16.08.2004. – Бюл. № 8. – 3 с.
23. Comparison of PEG-interferon alfa-2b (Pegintron, SCH 54031) plus Rebetol (SCH 18908) vs interferon alfa-2b (Intron A, SCH 30500) plus Rebetol for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated adult subjects. Kenilworth, NJ: Schering-Plough, 2001.
24. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 41-50.
25. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэ-отар-Мед, 2001. – 424 с.
26. Телегін Д.Є. Гепатологія сьогодні: погляд з-за океану // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 91-93.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

27. Телегін Д.Є. Поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів – від патогенезу до терапії // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 59-67.
28. Asselah T., Benhamou Y., Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C // *Liver Int.* – 2009. – V. 29, N 1. – P. 57-67.
29. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges / Thompson A., Patel K., Tillman H., McHutchison J.G. // *J. Hepatol.* – 2009. – V. 50, N 1. – P. 184-194.
30. Pawlowska M. Retreatment strategies for the patients with HCV infection // *Przegl. Epidemiol.* – 2005. – V. 59, N 2. – P. 591-594.
31. Hijikata M., Ohta Y., Mishiro S. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt-88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon // *Intervirology* 2000. – V. 43. – P. 124-127.
32. Host-specific response to HCV infection in the chimeric SCID-beige/Alb-uPA mouse model: role of the innate antiviral immune response / Walters K.A., Joyce M.A., Thompson J.C. et al. // *Plos. Pathog.* – 2006. – V. 2, N 6. – P. 59.
33. Liver gene expression signature to predict response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C / Asselah T., Bieche I., Narguet S. et al. // *Gut.* – 2008. – V. 57. – P. 516-524.
34. Polymorphisms in the IL-12B gene and outcome of HCV infection / Houldsworth A., Metzner M., Rossol S. et al. // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2005. – V. 25. – P. 271-276.
35. Efficacy of triple therapy with thymalfasin, peginterferon alpha-2a, and ribavirin for the treatment of hispanic chronic HCV nonresponders / Poo J.L., Sanchez Avila F., Kershenovich D. et al. // *Ann. Hepatol.* – 2008. – V. 7, N 4. – P. 369-375.
36. Kronenberger B., Zeuzem S. Future treatment options for HCV: double, triple, what is the optimal combination? // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – V. 22, N 6. – P. 1123-1136.
37. Kronenberger B., Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C: anticipated impact of resistance in patients treated with protease inhibitors // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – V. 11, N 1. – P. 15-21.
38. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in native patients with chronic hepatitis C / Angelico M., Koehler-Horst B., Piccolo P. et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – V. 20, N 7. – P. 680-687.
39. Triple antiviral therapy with amantadine for IFN-ribavirin nonresponders with recurrent posttransplantation hepatitis C / Bizollon T., Adham M., Pradat P. et al. // *Transplantation.* – 2005. – V. 79, N 3. – P. 325-329.
40. Triple antiviral therapy in HCV positive patients who failed prior combination therapy / Fargion S., Borzio M., Maraschi A. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 12, N 33. – P. 5293-5300.
41. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 101, N 4. – P. 842-847.
42. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C (Review). – The Cochrane Collaboration: «Published by John Wiley & Sons, Ltd.», 2009. – 75 p.
43. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – V. 165, N 19. – P. 2206-2212.
44. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C / Iwasaki Y., Ikeda H., Araki Y. et al. // *Hepatology.* – 2006. – V. 43, N 1. – P. 54-63.
45. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients / Quarantini L.C., Bressan R.A., Galva A. et al. // *Liver Int.* – 2007. – V. 27, N 8. – P. 1098-1102.
46. Schafer M., Boetsch T., Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C // *Addiction.* – 2000. – V. 95, N 7. – P. 1101-1110.
47. Shiffman M.L. What future for ribavirin? // *Liver Int.* – 2009. – V. 29, N 1. – P. 68-73.
48. Guidance for Industry E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, GenomicData and Sample Coding Categories // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), 2008. – 10 p.
49. Afdhal N.H., McHutchison J.G. Review article: pharmacological approaches for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease and hepatitis C infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 26, Suppl. 1. – P. 29-39.
50. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C / McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.L. et al. // *New Engl. J. Med.* – 2007. – N 22. – P. 2227-2236.
51. Tillmann H.L., Patel K., McHutchison J.G. Role of growth factors and thrombopoietic agents in the treatment of chronic hepatitis C // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – V. 11, N 1. – P. 5-14.
52. Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению / Под ред. М.И. Давыдова. – Москва, 2004. – Вып. 4. – 224 с.
53. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection / Huang Y., Yang H., Borg B.B. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS) USA.* – 2007. – V. 104, N 3. – P. 985-990.
54. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy / Taylor M.W., Tsukahara T., Brodsky L. et al. // *J. Virology.* – 2007. – V. 8. – P. 3391-3401.
55. Treatment of Chronic Hepatitis C infection. Statistical review and evaluation clinical studies BLA / Serial Number: BLA103949/5171 // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), 2008. – 20 p.
56. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C // *Liver Int.* – 2009. – V. 29, N 1. – P. 9-14.
57. HCV non-responder patients: definition of non-response and treatment strategy / Marcellin P., Bourliere M., Pawlotsky J.M., Ouzan D. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. – V. 31, N 8-9. – P. 4S13-19.
58. Interpretation of positive transcription-mediated amplification test results from polymerase chain reaction-negative samples obtained after treatment of chronic hepatitis C / Morishima C., Morgan T.R., Everhart J.E. et al. // *Hepatology.* – 2008. – V. 48, N 5. – P. 1412-1419.

IS TREATMENT OF HEPATITIS C A PHARMACOLOGICAL LOTTERY?

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The analysis of application of the basic modern means and methods of antiviral therapy of virus hepatitis has been carried out. The special attention in this article is paid to the therapy with high doses of prolong recombinant interferons (peg-INF and alb-INF), inducers of interferon genesis and also their combinations with medications of antiviral chemotherapy. It is especially specified that interferons are interleukins, which have complex, cascade, multistage genomic mechanism of

realization of interferon effects. It is shown that the basic condition for efficiency of interferon therapy is an individual genetic and phenotypic sensitivity to interferon medications. Dependence of effects of antiviral chemotherapy means on a dose is impossible. The law of severe side-effects of therapy with high doses of interferons is proved. It is shown that today interferons have lost a role of basic means of antiviral therapy of virus hepatitis. The necessity of active search of new means and methods of antiviral therapy is substantiated.

Key words: virus hepatitis, interferons, antiviral therapy.

© Богадельніков І.В., Вяльцева Ю.В., Бобришева А.В., Мовсисян К.М., 2009
УДК 616.98:578.825.11

І.В. Богадельніков, Ю.В. Вяльцева, А.В. Бобришева, К.М. Мовсисян

NE NOS INDUCAS IN TENTATIONEM (НЕ ВВЕДИ НАС У СПОКУСУ)

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Наведені уявлення про форми існування герпетичної інфекції в організмі у вигляді інфікованості, персистенції та інфекційного процесу. Автори сумніваються у доцільності впливу неспецифічними препаратами на специфічний процес.

Ключові слова: герпетична інфекція, інфікованість, персистенція, діагностика, лікування.

ВООЗ проголосила герпесвірусні інфекції (ГВІ) як чинник, що визначає інфекційну і соматичну захворюваність у ХХІ столітті [1].

І армія пост-СНГ-івських лікарів і вчених почала це доводити. Цей ажіотаж підтримується фармацевтичними фірмами, що пропонують величезний вибір різних фармакологічних препаратів. Проте недолік знань і кон'юнктурні інтереси призводять до дій, які суперечать основоположним принципам інфектології: пріоритету клінічних проявів над лабораторними, пріоритету специфічної терапії над іншими видами лікування та ін.

Збудники герпесвірусних інфекцій (ГВІ) володіють усіма рисами, властивими збудникам інфек-

ційних хвороб. Розвиток герпетичної інфекції пов'язують з дією на організм різних фізичних чинників (переохолодження, перегрів, опромінювання і т.ін.), інфекційних захворювань, що супроводжуються зниженням імунітету. Проте в більшості перерахованих випадків, тобто при дії на організм фізичних факторів і розвитку захворювань (інфіковані ж майже 90 % населення), герпетична інфекція не розвивається. Більше того, навіть при захворюваннях, які перебігають з багаторазово доведеним розвитком імунодефіциту, і навіть коли він (імунітет) є суттю недуги, активація герпесвірусних інфекцій відбувається не в 100 % випадків. Так, при ВІЛ/СНІДі активація вірусу простого герпесу (ВПГ) спостерігається в 30 %, цитомегаловірусу (ЦМВ) – у 25 %, при гострому лімфолейкозі – у 25 і 40 % випадків відповідно [2, 3].

Крім того, необхідно відзначити, що тільки 5 % новонароджених, інфікованих герпетичною інфекцією, реагують клінічними проявами і 10-20 % – у старшому віці. Але, що важливіше: герпесвіруси володіють принциповими відмінностями

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

ми від інших збудників: загальною сприйнятливістю та інфікуванням до 70-95 %; невідворотністю зараження, відсутністю клінічних проявів при зараженні (мають місце приблизно у 5 %), довічним носійством, неможливістю ерадикації, умінням вислизати від імунної відповіді, постійною кількістю (константа?) клітин, які несуть вірусну ДНК (для ЕБВ-інфекції) [4].

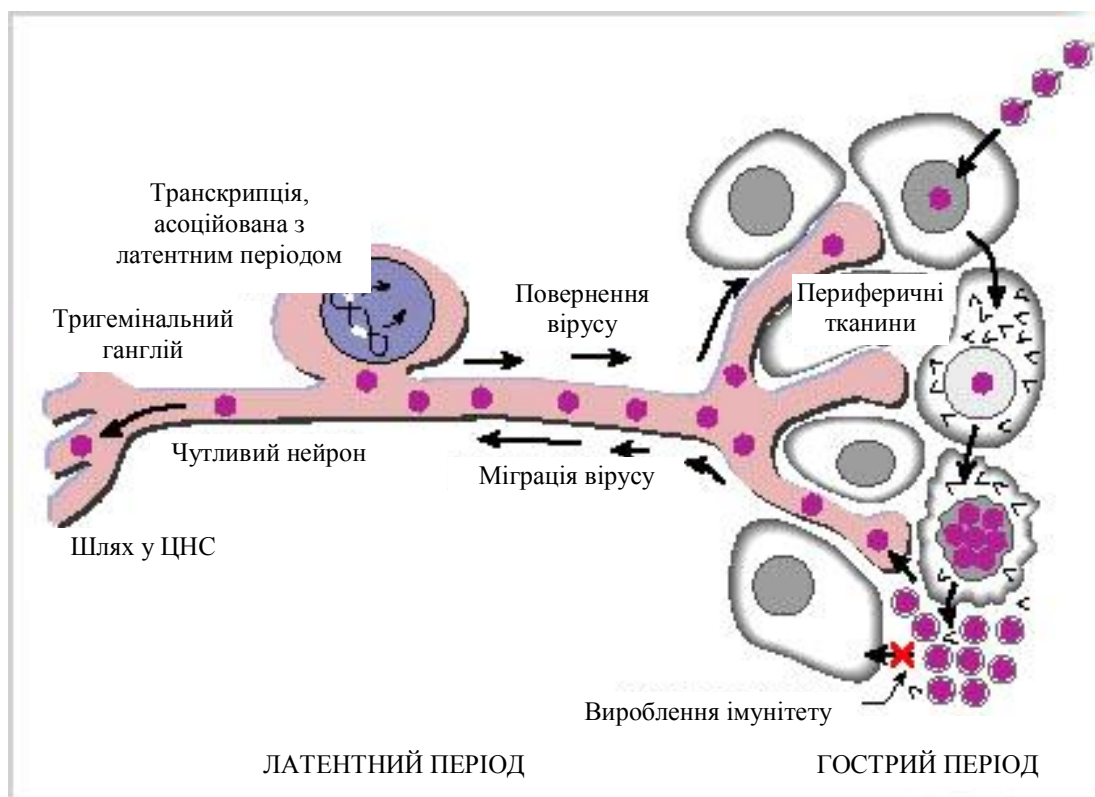
Це дозволило припустити, що ГВІ може бути етіологічним чинником, тренером імунної системи, але вона не є маркером імунодефіциту і в цілому є складовою біоценозу в імунокомпетентних дітей [5].

Наші зауваження стосуватимуться тільки герпетичної інфекції, спричиненої HVS-I, яка перебігає в імунокомпетентних дітей.

Для герпетичної інфекції характерні три стани: інфікованість, персистенція, інфекційний процес.

Інфікованість. Вона починається ще внутрішньоутробно, в період новонародженості і в дитячому віці, досягаючи до цього часу 70-95 %. Причому в період новонародженості клінічні прояви виявляються тільки в 5 % випадків, у старшому віці – в 10-30 % [6].

Персистенція. На малюнку 1 представлена схема персистенції HVS в організмі [7].



Мал. 1. Схема персистенції HVS в організмі.

При попаданні вірусу простого герпесу в клітини шкіри або слизових оболонок у них відбувається його реплікація, що закінчується накопиченням віріонів, які потім уражають інші клітини. Вже на етапі реплікації вірусу можлива віремія, але в імунокомпетентних дітей вона швидко припиняється під впливом факторів гуморального імунітету.

Віруси, що утворилися, проникають в чутливі нейрони і по них вірусний нуклеокапсид переноситься до тіла нейрона в найближчих гангліях, якими для HSV-1 є тригемінальні. В ганглії вірус-

на ДНК вбудовується в ядро нейрона, де відбувається латентно-асоційована транскрипція. Тут вірус абсолютно недоступний для впливу клітин імунної системи.

При реактивації, під дією генної експресії, в ядрі нейрона утворюються вірусні нуклеокапсиди, які переносяться в закінчення аксонів і покидають їх. Це знову може призводити до ураження клітин шкіри та епітелію оболонок слизових оболонок і попадання вірусів у кров. Цей процес і є персистенцією.

При попаданні в кров віруси стикаються з клітинами імунної системи, відбувається вироблення специфічних антитіл спочатку класу IgM, потім IgG. Після досягнення певного рівня специфічних антитіл віруси знову повертаються до місця своєї локалізації. Тобто сама присутність HSV в організмі людини є явищем, яке не має вимагати проведення активних дій. Це нормальний фізіологічний процес, вплинути на який людина не може, оскільки ерадикація збудника неможлива.

Інфекційний процес. Клінічні форми герпесвірусної інфекції досить добре описані в літературі (С.О. Крамарев, 2003; Л.І. Чернишова, 2005; Е.І. Юліш, О.П. Волосовец, 2005; С.О. Крамарев та ін., 2008; Наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. та ін.) і в цій статті немає необхідності зупинятися на них.

Разом з тим, при діагностиці та лікуванні герпетичної інфекції виникають певні труднощі. Як відомо, пріоритетом у діагностиці герпетичних інфекцій є виявлення клінічних проявів хвороби, що має доповнюватися виділенням вірусу методом PCR і ІФА з визначенням титру специфічних антитіл класу IgM (гострий процес) та IgG. Про діагностичний пріоритет клінічних симптомів над лабораторними свідчать так само зарубіжні «Протоколи лікування HSV-інфекції у новонароджених», в яких прямо вказано на необхідність негайного призначення специфічної терапії (ацикловіру і його аналогів при щонайменшій підозрі на інфекцію, оскільки «Зволікання смерті подібне» [8]. Причому ризик помилитися до уваги не береться, оскільки навіть зайве вживання не байдужих для організму препаратів (ациклічних нуклеозидів) менш шкідливе і небезпечне, ніж пропущена навіть на короткий час і недиагностована, а значить і нелікована, інфекція. Зазвичай, необхідно достатньо активно лікувати інфекцію, спричинену HSV, і у дітей в інших вікових групах.

Проте в нашій країні пріоритет клінічним проявам над лабораторними даними при герпесвірусній інфекції часто не надається.

Це зумовлено тим, що незадоволеність результатами лікування цілого ряду захворювань, таких як бронхіт, пневмонія, бронхіальна астма й ін., примусила багато педіатрів звернути увагу на герпесвіруси як можливу причину не завжди успішного лікування зазначених захворювань. І дійсно, при цілому ряді досліджень у хворих на бронхіти, пневмонію, цукровий діабет, ревматизм та ін. результати обстеження за допомогою методу PCR, ІФА з визначенням IgM, IgG виявилися

позитивними [9, 10]. Це дало підставу припустити їх патогенетичну роль у разі несприятливого перебігу хвороби. Однак позитивні результати досліджень PCR, ІФА можуть бути і в разі персистенції герпесвірусів (мал. 1).

За логікою, властивою інфектології, якщо при діагностиці інфекційних хвороб пріоритет віддається клініці, то при лікуванні – специфічним препаратами. Такими препаратами є ацикловір і його похідні. Проте часто-густо рекомендуються лікарські засоби, що володіють широкими біологічними властивостями: протівірусними, імуномодулювальними, імуностимулювальними [4, 9].

У зв'язку з цим виникає ряд запитань.

1. Чи можливо і чи потрібно намагатися впливати на специфічний процес призначенням неспецифічних препаратів?

2. Чи тотожні поняття «протівірусний» і «протигерпетичний»?

3. Чи можливо боротися з імунодефіцитом за допомогою «імуномодулювальних» і «імуностимулювальних» засобів, не усунувши причину, що його спричинила?

4. Як ставитися до всіляких «імуномодулювальних» та «імуностимулювальних» препаратів, якщо доведена відсутність імунодефіциту при обстеженні 300 хворих на ГВІ [6]?

5. У західних протоколах лікування персистуючих інфекцій немає рекомендацій про використання імуномодуляторів [11]. Це зумовлено тим, що вживання імуностимуляторів, зокрема, при EBV-інфекції, може спричинити нестримне розмноження В-лімфоцитів і виникнення В-клітинної лімфоми [6]. Чи є це «ноу-хау» тільки вітчизняної науки?

6. І як бути з одним із постулатів інфектології: «є правило: там, де проводиться специфічна терапія вірусних інфекцій, немає місця синтетичним інтерферонам» [6]. А може немає місця не тільки їм?

Обговорення цих питань сприятиме кращому розумінню проблеми вірусних, у тому числі й герпесвірусних, інфекцій.

Література

1. Основы пренатальной диагностики / Под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002.
2. Вальцева Ю.В. Иммунологические проявления цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей / Мат. междунар. науч.-практ. конф., посвящен. 75-летию Донецкого гос. мед. ун-та. им. М. Горького. – Донецк, 2005. – С. 36-37.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

3. Medical Management of HIV infection / Ed. Barlett J.G., Gallant J.E. – МРН, 2003. – 429 p.

4. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гепатологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.

5. Богадельников И.В. Герпесвирусная инфекция в организме – недостаток или утонченное совершенство // Современная педиатрия. – 2006. – № 2 (11). – С. 96-98.

6. Чернышова Л.И. Сравнительная характеристика подходов к лечению персистирующих инфекций у детей // Мат. междунар. науч.-практ. конф. (25-26.10.2005 г.). – Донецк, 2005. – С. 164.

7. Wagner E.K. [http://darwin.bio.uci.edu /Latent Infections by HSV](http://darwin.bio.uci.edu/Latent%20Infections%20by%20HSV).

8. Крамарев С.О. Герпесвірусні інфекції у дітей // Medicus Amicus. – 2003. – № 4. – С. 8-9.

9. Внутриклеточные инфекции и состояние детей в XXI веке // Мат. междунар. науч.-практ. конф. (25-26.10.2005 г.). – Донецк, 2005. – 186 с.

10. Внутриклеточная инфекция и состояние детей в XXI веке // Матер. II науч.-практ. конф. с международным участием (4-5 декабря 2008 г.). – Донецк, 2008. – 192 с.

11. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.

NE NOS INDUCAS IN TENTATIONEM (LEAD US NOT INTO TEMPTATION)

I.V. Bohadelnicov, Yu.V. Vyaltseva, A.V. Bobrysheva, K.M. Movsysyan

SUMMARY. Views about different forms of herpes-virus infection in the organism are presented in the article such as acute infectiousness, infectious process and latent persistence. Attempts to influence specific process with different medications with nonspecific effect is not evidence-based.

Key words: herpes infection, infectioning, persistence, diagnosis, treatment.

© Андрейчин М.А., Борак В.П., Іщук І.С., 2009
УДК 61(092)

СПОМИН ПРО ВЧИТЕЛЯ ЛЮДМИЛУ ІВАНІВНУ БОГАЧИК



6 квітня 2009 р. минуло 25 років, коли відійшла у вічність доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Богачик, талановитий науковець і педагог.

Людмила Іванівна народилася в с. Стефанівці Томашлінського району на Вінничині в сім'ї службовців. Навчалась у Київському медичному інституті, який закінчила з відзнакою. У студентські роки проявила хист до наукової роботи, а тому була зарахована до аспірантури при кафедрі патологічної фізіології. Але на заваді стала війна.

У тяжкі воєнні роки Людмила Іванівна завідувала лікарською дільницею, районною інфекційною лікарнею на Вінничині. З 1946 р. викладала у Вінницькій фельдшерсько-акушерській школі й одночасно була співробітником музею-садиби М.І. Пирогова.

Проте не полишала мрії стати науковцем. В 1948 р. вступила до аспірантури при Науково-дослідному інституті інфекційних хвороб АМН СРСР, де під керівницт-

вом видатного епідеміолога акад. Л.В. Громашевського займалася проблемою висипного тифу. Згодом працювала асистентом кафедри інфекційних хвороб Вінницького медичного інституту (1953-1960 рр.). У 1955 р. захистила кандидатську дисертацію, присвячену вивченню антиінфекційного та антитоксичного імунітету при спорадичному висипному тифі.

З 1961 р. до 1963 р. Людмила Іванівна працювала асистентом кафедри інфекційних хвороб Запорізького інституту вдосконалення лікарів. Починаючи з 1964 р. і до виходу на пенсію (1982 р.), вона трудилась у Тернопільському медичному інституті на посаді завідувача кафедри інфекційних хвороб. Докторську дисертацію захистила у 1967 р. на тему «Аналіз спорадичних випадків висипного тифу на основі клінічних, експериментальних і епідеміологічних даних».

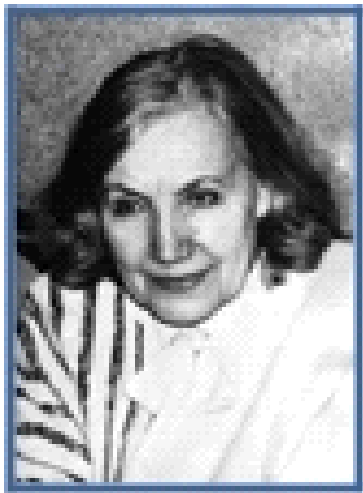
Л.І. Богачик була висококваліфікованим інфекціоністом, досвідченим викладачем, чудовим лектором, вихователем молоді. Вона уміла зацікавити слухачів, доступно й образно викласти навчальний матеріал. Біля ліжка хворого студенти отримували не лише практичні навички, але й елементи чуйного ставлення до хворого, прикладом якого була сама Людмила Іванівна.

Людмилі Іванівні властиві були доброзичливість, скромність, порядність, чуйність, уважне ставлення до співробітників, студентів і хворих, дисциплінованість, почуття відповідальності за доручену справу. Вона поєднувала у собі найкращі якості викладача, наукового працівника, лікаря, а також керівника колективу. А ще Людмила Іванівна була турботливою й уважною дружиною, матір'ю і бабусею.

У 1984 р. Людмили Іванівни Богачик не стало. Однак завжди пам'ятатимуть про неї вдячні учні, колеги, численні хворі.

*Проф. М.А. Андрейчин,
ас. В.П. Борак,
доц. І.С. Іщук (Тернопіль).*

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ЛЮБОВІ ЛЕОНТІЇВНИ ГРОМАШЕВСЬКОЇ (22.11.1922 - 21.04.2009)



21 квітня 2009 р. пішла з життя Любов Леонтіївна Громашевська – видатний вчений, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат премії О.В. Палладіна НАН України, кавалер орденів «Трудового червоного прапора», «Ярослава Мудрого», багатьох медалей, учасник Великої вітчизняної війни 1941-1945 рр.

Л.Л. Громашевська народилася на Вінниччині 22 листопада 1922 р., середню школу закінчила в Луганську і поступила на лікувальний факультет Київського медичного інституту, який закінчила у Челябінську в 1943 р. Навчалася у цільовій аспірантурі 2-го Московського медичного інституту на кафедрі біохімії.

З 1 березня 1949 р. працювала в Інституті інфекційних хвороб, а після поєднання з Інститутом епідеміології, мікробіології і паразитології – в об'єднаному Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. Протягом всієї роботи в інституті вона керувала лабораторією біохімії, нині – клінічної біохімії. Е 1949 р. їй було присвоєно науковий ступінь кандидата медичних наук, в 1961 р. – доктора наук за спеціальністю «біохімія». У 1963 р. Любов Леонтіївна отримала звання професора, в 1983 р. – Заслуженого діяча науки України. Л.Л. Громашевська була автором біля 400 наукових праць (у тому числі 15 в монографічних виданнях), 6 монографій, мала авторські свідоцтва, багато раціоналізаторських пропозицій, методичних рекомендацій, нагороджена медаллю «Изобретатель СРСР». Під її керівництвом розроблено і модифіковано багато різноманітних методів біохімічних досліджень у біологічних рідинах людини.

Л.Л. Громашевська зробила великий внесок у становлення і розвиток клінічної біохімії як науки. Головним напрямком її досліджень було експериментальне і клінічне вивчення (на клітинному, субклітинному, молекулярному рівнях) біохімічних зсувів в організмі за різних патологічних станів та при застосуванні лікарських препаратів – хіміотерапевтичних (антибіотиків), гормонів та ін. Важливе місце займали дослідження гострих і хронічних захворювань внутрішніх органів, зокрема уражень печінки – неінфекційного та інфекційного генезу. Л.Л. Громашевською розроблена концепція «метаболічної інтоксикації» яка розглядає інтоксикаційний синдром, що супроводжує різні патологічні стани, як пов'язаний з порушенням обміну речовин з накопичення в організмі нормальних метаболітів, проміжних і кінцевих продуктів їх обміну та появою ненормальних метаболітів.

Під керівництвом Л.Л. Громашевської виконано 70 докторських і кандидатських дисертацій. Л.Л. Громашевською створено школу спеціалістів, якими проводяться теоретичні наукові розробки у тісному зв'язку з практикою. Її учні працюють завідувачами кафедр, науковими співробітниками, викладачами в Києві, Дніпропетровську, Запоріжжі, Львові, Луганську, Тернополі, Чернівцях, Ужгороді та ін.

Л.Л. Громашевська протягом всієї діяльності проводила велику громадську роботу. Вона була одним із засновників і Президентом «Українського товариства клінічної лабораторної діагностики»; Головним позаштатним спеціалістом Української Ради з управління курортами профспілок (АТ «Укрпрофоздоровниця»); входила до складу Президії Правління Союзу наукових товариств країн СНД. Л.Л. Громашевська – засновник і головний редактор журналу «Лабораторна діагностика», який видається в Україні з 1997 р. як перший професійний журнал лабораторної медицини; член редакційної ради багатьох журналів, спеціалізованої ради з присудження наукових ступенів докторів і кандидатів наук, яка працює на базі Інституту.

Колектив ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського», численні друзі та учні завжди пам'ятатимуть Любов Леонтіївну – видатного вченого, принципову та чуйну людину.

*Колектив ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського»,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
друзі, учні.*

© Граділь Г.І., Ткаченко В.Г., 2009
УДК 616.98-97+616.36-002]-084

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ КЛІНІКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ І ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ГЕПАТИТІВ

12-13 лютого 2009 р. у Харківському національному медичному університеті відбулася науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів», присвячена 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ.

Відкрив конференцію проректор з наукової роботи ХНМУ професор В.В. М'ясоєдов, який передав учасникам конференції привітання від ректора, професора В.М. Лісового та зазначив, що форум відбувається у стінах одного з найстаріших вищих медичних закладів України, історія якого нараховує понад 200 років, а проведення його саме у Харкові є визнанням багаторічних досягнень харківської школи інфекціоністів.

Замісник начальника Управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації Г.Г. Тарасенко та головний лікар обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом О.П. Черкасов у своїх промовах наголосили на значущості інфекційної патології у світі, особливо СНІДу, вірусних гепатитів, їх впливі на соціально-економічне життя країн, здоров'я і тривалість життя людини.

У пленарній доповіді завідувач кафедри інфекційних хвороб ХНМУ професор В.М. Козько розповів про історію вищої школи Слобожанщини, наголосивши, що вона має початок з 1805 р., коли був створений медичний факультет університету ім. В.Н. Каразіна, а потім Харківський медичний університет, якому з 2007 р. присвоєно статус національного. Також було зроблено екскурс славетними сторінками 85-річної історії однойменної кафедри з часу її фундації у 1923 р., коли кафедру очолила перша в Україні жінка-професор Зінаїда Миколаївна Несмелова, й по сьогодні. За 85 років змінювалася захворюваність та структура інфекційних хвороб, їх клінічні прояви, діагностичні та лікувальні можливості, але єдине, що залишилося непорушним – це беззавітне і самовіддане служіння науці й практиці багатьох поколінь лікарів-інфекціоністів, вчених та педагогів, яких виховала та загартувала Харківська школа інфекціоністів і які працювали й тепер працюють на цій нелегкій стежі.

На актуальних питаннях специфічної профілактики інфекційних хвороб зупинилася Т.О. Чумаченко (Харків), яка показала внесок інфекційних хвороб у сумну статистику смертей населення планети. Так, щорічно близько 10,6 млн дітей віком до 5 років по-

мирають внаслідок інфекцій, близько 1 млн людей – від гепатиту В та його наслідків. Зазначено, що більшість тез противників імунопрофілактики не витримують критики, а спеціальні дослідження встановили безпечність вакцин та не виявили зв'язку, наприклад, між вакцинацією проти гепатиту В та синдромом хронічної втоми, розсіяним склерозом та ін. Зважаючи на те, що альтернативи імунопрофілактиці сьогодні немає, що було доведено у 1979 р., коли у світі було ліквідовано натуральну віспу, а у 2002 р. – поліомієліт у європейському регіоні й в Україні, вакцинація залишається найефективнішим методом контролю за інфекціями, проти яких розроблено та впроваджено вакцини, суттєво знижуючи ризик смерті та на порядок зменшуючи фінансові затрати на лікування. Охарактеризовані основні нові напрямки створення вакцин на основі сучасних молекулярних технологій. Відзначено важливу роль індивідуального підходу до імунізації населення та методи і засоби досягнення цієї стратегії. Відмічено також, що чиста вода та якісні вакцини мають значний вплив на здоров'я населення.

У доповіді «Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в Харківській області», озвученій лікарем-епідеміологом Харківського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом Л.І. Єськовою, було відзначено, що захворюваність на ВІЛ-інфекцію та смертність від неї у Харкові та області серед різних категорій населення продовжує неухильно зростати. Так, на 01.01.2009 р. під диспансерним спостереженням знаходилося 1760 громадян України і 7 іноземців, тож епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекції залишається вкрай негативною і напруженою. Харківська область, де сьогодні працюють 8 лабораторій для обстеження на ВІЛ та 31 кабінет довіри, займає одинадцяте місце за кількістю ВІЛ-інфікованих серед регіонів України. Було звернено увагу, що після переходу на обстеження пацієнтів відповідно до закону про добровільність, значно підвищились показники частоти виявлення при зниженні об'ємів досліджень. Надано також інформацію стосовно реєстрації ВІЛ-інфікованих серед вагітних, донорів та осіб у місцях позбавлення волі.

Значна кількість доповідей торкалася різноманітних аспектів важливої медичної, соціальної, економічної проблеми – вірусних гепатитів, саме так називалася одна із секцій конференції.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Професор Г.М. Дубинська (Полтава) поділилася досвідом з питань діагностики і лікування хворих на хронічну HBV-інфекцію залежно від молекулярно-біологічних, імунологічних, біохімічних та деяких інших чинників, які визначають прогноз захворювання. Було продемонстровано ефективність лікування інтерферонами, протівірусними засобами. Відмічена особлива складність лікування хворих на гепатит В при цирозі печінки та підкреслено, що сьогодні монотерапія лінійними або пегільованими інтерферонами є ідеальною при HBeAg+ гепатиті. Зазначено також, що перспективними у лікуванні хронічної HBV-інфекції можуть бути препарати, які зменшують інтенсивність апоптозу клітин печінки.

Особливостям клінічного перебігу гепатиту С на тлі ВІЛ-інфекції, а також побічним ефектам антиретровірусної терапії при поєднанні гепатиту С з ВІЛ-інфекцією було приділено увагу у доповіді О.С. Андросової (Вінниця). М.І. Краснов (Харків) висвітлив сучасні аспекти застосування лінійних та пегільованих інтерферонів при вірусних гепатитах та прогрес, що намітився у вирішенні цієї проблеми охорони здоров'я.

Беззаперечно цікавою для слухачів стала доповідь Головного інфекціоніста МОЗ України І.А. Бобрової (Київ), котра зупинилася на проблемах, пов'язаних з протівірусною терапією хронічного гепатиту С у пацієнтів з тяжким перебігом (гемофілія, цитопенія, автоімунні захворювання, тощо); було обґрунтовано застосування натурального лейкоцитарного інтерферону – альфа-ферону та показано шляхи оптимізації терапії клінічно тяжких пацієнтів.

Як альтернатива пункційній біопсії для визначення стадії фіброзу печінки та ступеня активності патологічного процесу у ній при хронічних гепатитах В і С пропонувався для використання неінвазивний метод – FibroMAX. Д.Є. Телегін (Львів) навів переваги цього методу, межі його застосування та клінічні приклади, які підтверджують ефективність та інформативність зазначеного тесту.

У доповідях асистентів О.Є. Бондаря і Г.О. Соломенник (Харків) було представлено власний досвід лікування відповідно хронічної печінкової енцефалопатії і застосування пробіотика субаліну та дипіридамолу у хворих на хронічний гепатит С.

Під час роботи секції «Актуальні інфекції» було висвітлено широкий спектр різноманітних проблем інфекційної патології.

Професор І.П. Колеснікова (Київ) на початку змістовної і цікавої доповіді, привітавши кафедру інфекційних хвороб з ювілеєм, нагадала слова вчителя М.В. Кривоносова: «кафедра жива, коли на кафедрі є молодь». Надалі доповідачем була надана інформація відносно

ключових стратегій ВООЗ, пов'язаних з імунопрофілактикою. Виступ також був присвячений епідеміологічному аналізу впровадженій в національний календар щеплень 8 років тому вакцинації проти краснухи та результатам імунологічного моніторингу за цією інфекцією, що дозволило сформулювати принцип селективної імунізації осіб з низьким рівнем протикраснушних антитіл. Аналіз напруженості імунітету проти краснухи виявив розбіжність при порівнянні її у регіонах України. Звернено увагу на необхідність підвищення доступності та якості інформації для медичних працівників і суспільства стосовно ефективності та ризику, пов'язаного з імунізацією.

Наприкінці І.П. Колеснікова наголосила, що виконання основних положень програми «Здоров'я-21» потребує від усіх нас зусиль та всебічних дій оптимізації епідемічного нагляду і профілактичних заходів.

Зацікавленість слухачів викликала доповідь О.А. Вербенець (Севастополь) «Клініко-епідеміологічні особливості марсельської гарячки», яка на території України у природних умовах реєструється тільки в Криму, але зважаючи на активність природного вогнища та досить часте перебування в Криму, особливо під час літнього відпочинку, осіб з інших областей нашої країни та зарубіжжя, лікарі повинні постійно бути насторожі щодо цієї відносно екзотичної для нас інфекції.

На підвищенні ефективності етіотропної терапії хворих на гострі кишкові інфекції та зниженні кількості її побічних ефектів, зокрема розвитку дисбактеріозу, акцентувала у своїй доповіді К.В. Юрко (Харків). Було запропоновано ефективні схеми комплексної терапії із застосуванням пробіотиків та симбіотиків. Численні цікаві та змістовні доповіді торкалися питань профілактики туберкульозу на тлі скорочення протитуберкульозних закладів (А.В. Сириця, Харків), застосування нового рослинного препарату з протівірусною активністю панавіру в лікуванні хворих на широкий спектр вірусних інфекцій – герпетичної, енцефалітів, папіломавірусної та ін. (А.О. Камаралі, Київ), кількісної та якісної індикації СНІДу та гепатитів В і С методом полімеразної ланцюгової реакції (Ю.І. Якубцов, Київ), вивчення патогенетичних аспектів, зокрема локального і системного рівня прозапальних цитокінів у хворих на гострі менінгіти (П.В. Нартов, Харків).

Другого робочого дня конференції працювала секція, на якій обговорювалися питання клініки, діагностики, терапії та профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу, епідемія якої продовжується як в Україні, так і у більшості країн світу. Зважаючи на те, що за останніми даними в Україні зареєстровано близько 135 тис. ВІЛ-інфікованих осіб, серед яких 25 тис. дітей, а реальна кількість інфікованих за розрахунками може бути в 2-4 рази ви-

щою, а також той факт, що зазначена проблема уже торкнулася або в найближчий час торкнеться практично кожного українця, актуальність ВІЛ/СНІДу є беззаперечною, а кожна доповідь викликала підвищену цікавість.

Г.Л. Великоданов (Харків) представив дані обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом стосовно застосування антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, яка, зазвичай, повертає інфікованим особам втрачену надію на життя.

Професор К.І. Бодня (Харків) поділилася досвідом ведення хворих зі стронгілоїдозом – гельмінтозом, асоційованим зі СНІД. Різноманіття клінічних форм та проявів бартонельозної інфекції у ВІЛ-інфікованих та особливості їх діагностики представив у своїй доповіді доцент А.В. Бондаренко (Харків). Була надана інформація стосовно розроблених тест-систем для діагностики бартонельозної інфекції та поживного середовища для вирощування збудника. Особливості перебігу токсоплазмозу у хворих на СНІД, які перебували на лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова, було представлено К.А. Гойденко. Дві інші доповіді, озвучені В.Г. Ткаченком і Т.О. Михайловою (Харків), висвітлили значні досягнення у сфері профілактики перинатальної передачі ВІЛ у світі та досвід її проведення у Харківському регіоні, що дозволяє сьогодні ВІЛ-інфікованим жінкам у 95 % випадків народжувати ВІЛ-негативних малюків. У доповіді О.В. Загородневої (Харків) було висвітлено правові аспекти ВІЛ-інфекції у контексті українського законодавства та продемонстровано як практично на всіх гілках влади, починаючи з Президента України, розглядаються і розроблюються, приймаються та втілюються у життя нормативні та правові акти стосовно проблем ВІЛ/СНІДу у нашій країні.

У перервах між засіданнями учасники та гості конференції мали нагоду ознайомитися з чисельними рекламно-інформаційними матеріалами фармацевтично-медичних фірм, обмінятися думками, досвідом з багатьох питань медичної науки і практики.

Необхідно відмітити, що конференція за характером тематики та змістом доповідей вийшла за межі суто проблематики, якою займаються лікарі-інфекціоністи, тому, окрім останніх, вона привернула увагу науковців та практичних лікарів багатьох інших спеціальностей: сімейних лікарів, гастроентерологів, епідеміологів, педіатрів, акушерів-гінекологів та інших, – настільки широким та актуальним був спектр проблем, яких торкнулися учасники форуму. Слід зазначити, що учасники науково-практичної конференції з міжнародною участю перш за все були стурбовані критичною ситуацією, яка склалася у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Наголошувалось на невпинне зростання ВІЛ-інфікованості

населення України (у 2008 р. офіційно зареєстровано на 15 % більше нових випадків ВІЛ-інфікування, ніж у 2007 р.) і, за неутішним прогнозом експертів ВООЗ і ООН, в Україні у 2010 р. кількість ВІЛ-інфікованих може становити 1,4 млн, а смертність унаслідок епідемії СНІДу може досягти 12-13 тис. осіб на рік. Реальна розповсюдженість ВІЛ-інфекції/СНІДу та парентеральних гепатитів, зокрема спричинених вірусом гепатиту С, значно перевищує дані офіційної статистики. Основні проблеми відносно ГВ-вірусної інфекції пов'язані з генетичною гетерогенністю вірусу, швидким розвитком сталості, наявністю HBeAg-негативних мутантів, високою ціною лікування та його низькою ефективністю. Окрім того, Україна посідає одне з провідних місць за рівнем захворюваності на гепатит А в Європейському регіоні. Питома вага гепатиту А, який реєструється в Україні, становить 20-30 % від усієї захворюваності в Європі та в 40-60 разів вища, ніж в розвинутих країнах Європи та Північної Америки.

Очевидно, що епідемія ВІЛ/СНІДу може прийняти неконтрольований характер. На тлі глобальної фінансової кризи реальні наслідки розвитку епідемічної ситуації в Україні можуть значно перевищити прогнози аналітиків, що нагально потребує посилення контролю та ефективної протидії поширенню ВІЛ-інфекції, парентеральних гепатитів та інших актуальних інфекцій.

Учасники та гості конференції брали активну участь в обговоренні доповідей, задавали цікаві, змістовні, актуальні питання, що знайшло своє відображення в заключній резолюції наукового форуму.

Рішення конференції.

1. Ураховуючи, що захворювання, обумовлене ВІЛ, є здебільшого інфекційним, рекомендувати Асоціації інфекціоністів України поставити на рівні МОЗ питання про надання пріоритетного статусу інфекційно-епідеміологічній службі країни, кафедрам інфекційних хвороб та епідеміології вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації стосовно проведення наукових досліджень, лікування та моніторингу його ефективності, навчання студентів і тематичного удосконалення лікарів суміжних спеціальностей.

2. Департаменту кадрової політики освіти і науки МОЗ України звернути увагу на те, що скорочення ліжкового фонду інфекційних лікарень, протитуберкульозних закладів, яке проводиться органами місцевої влади, призведе до втрати кваліфікованих кадрів і неможливості здійснення ефективної допомоги хворим на соціально-небезпечні інфекції (туберкульоз, СНІД, парентеральні гепатити) та може сприяти погіршенню епідемічної ситуації.

3. Вважати передчасним та таким, що може негативно вплинути на якість ранньої клінічної діагностики

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

захворювання, переміщення профілактичної і лікувальної роботи з пацієнтами, хворими на інфекцію ВІЛ/СНІД, у кабінети довіри та розмежування функцій цих кабінетів і кабінетів інфекційних захворювань.

4. Рекомендувати Асоціації інфекціоністів України негайно розглянути питання про забезпечення обласних медичних центрів необхідним обладнанням для виконання дослідження рівня CD4 клітин та застосування кількісного методу детекції ВІЛ стосовно усіх категорій пацієнтів (наприклад, ВІЛ-інфіковані жінки, в яких відразу після народження дитини може стрімко зростати вірусне навантаження, не можуть очікувати результати цих досліджень протягом місяця, поки вони виконуються у республіканському центрі).

5. Ініціювати питання поглибленого вивчення можливості застосування пегільованих інтерферонів у хворих на парентеральні вірусні гепатити у поєднанні з ВІЛ/СНІД та прийняття державної програми по проблемі вірусних гепатитів, зокрема про поліпшення реєстрації хворих на хронічні вірусні гепатити, цирози печінки,

гепатоцелюлярну карциному, та прискорення прийняття закону про інфекційні захворювання.

6. Удосконалювати стандарти ведення хворих на ВІЛ-інфекцію і опортуністичні захворювання, більш широко застосовувати у клінічній практиці високоактивну антиретровірусну терапію з урахуванням вимог міжнародних протоколів, зокрема, ввести до стандартів лікування хворих на хронічні вірусні гепатити схему моніторингу побічних дій протівірусної терапії та їх корекції.

7. Брати участь у створенні єдиного міжнародного інформаційного простору в Європі з питань інфектології.

Організатори та учасники конференції висловлюють щирі слова подяки за допомогу у проведенні наукового форуму адміністрації та колегам університету, завдяки яким конференція відбулася на високому науковому та організаційному рівні.

*Доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ Г.І. Граділь,
асистент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ В.Г. Ткаченко.*

© Гришук Л.А., 2009
УДК 616.24-002.5(049.3)

**ФТИЗИАТРІЯ / За ред. В.М. Мельника,
І.Г. Ільницького. — Київ-Львів, 2008. — 304 с.**



Зростання кількості хворих на туберкульоз було відмічено наприкінці XX століття у багатьох країнах світу. З 1995 р. в Україні була зареєстрована епідемія туберкульозу. Захворюваність на туберкульоз серед населення України залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем. У 2008 р. захворюваність населення на активний туберкульоз становила 77,8 на 100 тис. населення, що порівняно з 2007 р. нижче на 2,5 %, а відносно показників 1998 р. — зросла в 1,4 разу і становила відповідно 55,3 на 100 тис. населення. Виходячи з цієї ситуації, викладанню фтизіатрії у медичних вузах України приділяється значна увага. Знання з фтизіатрії важливі не тільки майбутнім фтизіатрам, але й лікарям інших спеціальностей.

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває видання нових сучасних підручників і посібників з фтизіатрії, одним з яких є «Фтизіатрія», підготовлений В.М. Мельником, І.Г. Ільницьким, О.В. Панасюком та співавторами.

У посібнику на високому методичному рівні викладені загальні принципи і напрямки організації самостійної роботи студентів, принципи деонтології у фтизіатрії, в кінці кожного розділу наводяться тестові запитання і ситуаційні задачі, які дозволяють студенту перевірити і закріпити знання з відповідних тем. Це особливо важливо на етапі переходу викладання у вузах згідно із заходами Болонської системи освіти.

Детально наведені методики написання медичної карти стаціонарного хворого, методи рентгенологічної діагностики хворих на туберкульоз органів дихання, методика вивчення рентгенограм легень і описання рентгенологічних тіней при туберкульозі, лабораторна діагностика туберкульозу, функціональні методи обстеження в клініці туберкульозу, туберкулінодіагностика. Описані принципи і протоколи лікування хворих на туберкульоз згідно із сучасними директивними документами. Дана характеристика протитуберкульозних препаратів. Окремим розділом (розділ VII) представлена DOTS-стратегія, адаптована до національної програми лікування хворих на туберкульоз. В умовах зростання хіміорезистентного туберкульозу важливим є використання методів і засобів народної медицини в комплексному лікуванні туберкульозу, що висвітлюється в представленому розділі підручника.

У наступних розділах детально розглянуті клінічні форми первинного і вторинного туберкульозу. Розділ XII присвячений перебігу туберкульозу у поєднанні з іншими захворюваннями та станами. Зокрема порушується проблема поширення епідемічної ситуації з туберкульозу в поєднанні з ВІЛ/СНІДом в Україні. Понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 40 % з них помирає від нього. Наявність ВІЛ-інфекції є потужним чинником, який сприяє розвитку активної форми туберкульозу в носіїв латентної інфекції та підвищує ймовірність розвитку рецидивного туберкульозу. Наводяться методи лікування таких хворих.

У XIII розділі висвітлені питання неспецифічної та специфічної профілактики туберкульозу. Завершують посібник розділи «Організація боротьби з туберкульозом» та «Організація виявлення туберкульозу в Україні». Окремо підкреслене значення участі медичних працівників загальної мережі у своєчасному виявленні туберкульозу.

Рецензована книга має велике значення не тільки для студентів 4-6-го курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації, інтернів, лікарів-курсантів, а також для терапевтів, сімейних лікарів, педіатрів та лікарів інших спеціальностей. Посібник може бути використаним для наукової та навчально-методичної роботи у вищих медичних навчальних закладах і на кафедрах фтизіатрії.

Професор Л.А. Гришук (Тернопіль).

ВИМОГИ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ СТАТЕЙ

ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail, адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1,5 інтервали, у 2 примірниках.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають «та ін.» («и др.», «et al.»), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До усіх статей додається резюме (до 1/3 сторінки) та ключові слова українською й англійською мовами.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі JPG). З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль. E-mail: infecdis@ukr.net

Редакція журналу