

2(60)'2010

- TORCH-інфекції
- ВІЛ/СНІД
- Гепатит С
- Гострі кишкові інфекції
- Малярія
- Туберкульоз

2(60)'2010

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 (Бидгощ, Польща),
В.В. Гебеш (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. Магдзік (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. Суремченко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Ширококов (Київ).*

Науково-практичний медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

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

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 19 від 25.05.2010 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 4.06.2010 р.

Видавець і виготовник:
ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 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

Васильєва Н.А. (Тернопіль)
TORCH-інфекції і вагітність

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Усачова О.В. (Запоріжжя)
Аналіз специфічного імунологічного профілю вагітних відносно вірусних збудників TORCH-комплексу
- Васильєва Н.А., Івахів О.Л. (Тернопіль)
Оптимізація лікування пацієнтів з уреплазмозом
- Матейко Г.Б., Заремба І.О., Остяк Р.С. (Івано-Франківськ)
Вміст секреторного IgA і мікробіоценоз піхви у вагітних із герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями
- Гоженко А.І., Горобець О.П., Гойдик В.С., Горобець Г.П., Гойдик Н.С., Квасницька О.Б. (Одеса)
Роль порушень гомеостазу у перебігу ВІЛ-інфекції
- Кірсанова М.О., Павленко О.Ю., Криворутченко Ю.Л. (Сімферополь)
Видовий склад грибів роду *Candida*, виділених у Криму від ВІЛ-інфікованих дітей, та їх чутливість до антимікотиків і таурозиду Sx1
- Полукчи О.К., Пеньков Д.Б., Танчук Ю.В., Сverdліна О.В. (Харків)
Ефективність терапії лінійним інтерфероном альфа-2b і рибавірином хворих на хронічний гепатит С
- Романенко Т.А., Біломеря Т.А., Козловська Р.О. (Донецьк)
Використання полімеразної ланцюгової реакції для діагностики кашлюку
- Ніколаєв В.Г., Андрейчин М.А., Копча В.С., Климнюк С.І., Котляренко Л.Т. (Київ, Тернопіль)
Ефективність ентеросгелю при гострих кишкових інфекціях
- Ольховська О.М. (Харків)
Взаємозв'язки окремих цитокінів при тяжких формах кишкових інфекцій у дітей
- Трихліб В.І. (Київ)
Перебіг завізних випадків малярії в Україні
- Плочев К.С., Попов Г.Т., Ніколов В.В. (Софія, Болгарія; Тернопіль)
Лікування хворих на бешиху даптоміцином
- Корнага С.І. (Тернопіль)
Серцево-судинна система при антимікобактерійній терапії хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень
- Василенко С.П. (Київ)
Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Хмельницькій області
- Платонова І.Л., Ткач О.А., Сахелашвілі М.І., Лаповець Н.Є., Пурська М.Б., Щурко Г.В., Топорович О.І. (Львів)
Особливості імунітету у хворих на туберкульоз легень у сучасних умовах епідемії туберкульозу
- Летц Ю.О. (Київ)
Ефективність ревакцинації БЦЖ дітей віком 14 років

ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

Кобрин Т.І., Телегін Д.Є. (Львів)
Прогнозування ефективності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 Vasylieva N.A. (Ternopil)
TORCH-Infections and Pregnancy

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 13 Usachova O.V. (Zaporizhzhia)
Analysis of the Specific Pregnant's Immunological Profile About Viral Causative Agents of the TORCH-Complex
- 17 Vasylieva N.A., Ivakhiv O.L. (Ternopil)
The Optimization of Treatment of the Ureaplasmosis Patients
- 21 Mateyko H.B., Zaremba I.O., Ostyak R.S. (Ivano-Frankivsk)
Contain of Secretory Immunoglobulin A and Microbiocenosis of Vagina at Pregnant with Herpes and Cytomegalovirus Infection
- 25 Hozhenko A.I., Horobets O.P., Hoydyk V.S., Horobets H.P., Hoydyk N.S., Kvasnytska O.B. (Odesa)
Role of Violations Homeostasis in Course of HIV-Infection
- 29 Kirsanova M.O., Pavlenko O.Yu., Kryvorutchenko Yu.L. (Simferopol)
Species Composition of Fungi of Genus *Candida*, Isolated in Crimea from HIV-Infected Children, and Their Sensitivity to Antimycotics and Taurosids Sx1
- 34 Polukchy O.K., Penkov D.B., Tanchuk Yu.V., Sverdlina O.V. (Kharkiv)
Treatment Efficiency Linear Interferon Alpha-2b and Ribavirin of Chronic Hepatitis C Patients
- 37 Romanenko T.A., Bilomerya T.A., Kozlovskaya R.A. (Donetsk)
Use of Polymerase Chain Reaction (PCR) for Diagnostics of Whooping-Cough
- 41 Nikolayev V.H., Andreychyn M.A., Kopcha V.S., Klymniuk S.I., Kotlyarenko L.T. (Kyiv, Ternopil)
Efficiency of Enterosgel in Patients with Acute Intestinal Infections
- 47 Olkhovska O.M. (Kharkiv)
Intercommunications of Some Cytokines at Severe Forms of Children Intestinal Infections
- 50 Trykhliv V.I. (Kyiv)
The Course of Delivery Cases of Malaria in Ukraine
- 54 Plochev K.S., Popov H.T., Nikolov V.V. (Sofiya, Bulgaria; Ternopil)
Treatment of Patients with Erysipelas of Daptomycin
- 56 Kornaha S.I. (Ternopil)
Cardiovascular System at Antimycobacterial Therapy Relapse Disseminated Lung Tuberculosis Patients
- 60 Vasilenko S.P. (Kyiv)
Drug Resistance of MBT in Khmelnytsky Region
- 63 Platonova I.L., Tkach O.A., Sakhelashvili M.I., Lapovets N.Ye., Purska M.B., Shchurko H.V., Toporovich O.I. (Lviv)
Features of Immunity of Patients with Pulmonary Tuberculosis in Now Times of Tuberculosis Epidemic
- 66 Lets Yu.O. (Kyiv)
Efficacy of Revaccination in Adolescents at Age 14
- REVIEWS AND LECTURES
- 69 Kobryn T.I., Telehin D.Ye. (Lviv)
Predicting the Effectiveness of Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C

ЗМІСТ

Казмірчук В.В., Андреева І.Д., Макаренко В.Д. (Харків)
Перспективи застосування Humulus Lupulus L.
при інфекціях верхніх дихальних шляхів

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Сучасна реаніматологія: можливості удосконалення

Бондаренко А.М. (Кривий Ріг, Дніпропетровська обл.)
Можливість формування ендемічних зон тропічних хвороб – реальна загроза екобіобезпеці України

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Марієвський В.Ф., Локтева І.М., Антоняк С.М. (Київ)
Паразитарні хвороби і СНІД

Локтева І.М., Зарицький А.М., Василенко Л.Г., Сопіль Г.В., Кикоть В.І. (Київ)

Пневмоциста як компонент мікробіоценозу легень при ВІЛ-інфекції/СНІД

Перемот С.Д., Смілянська М.В., Волянський А.Ю., Кашпур Н.В., Романова О.А., Сидоренко Т.А., Ігумнова Н.І., Перемот Я.О. (Харків)

Визначення мікст-герпесвірусів у клітинах крові хворих на гострий коронарний синдром

Кузнецов С.В., Кірсанова Т.О. (Харків)

Диференційна діагностика ротавірусної та ротавірусно-бактерійної кишкової інфекції у дітей

Богачик Н.А., Венгловська Я.В., Трефаненко А.Г., Сорохан В.Д. (Чернівці)

Застосування ентерофурилу і субаліну в комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції

Поліщук О.І., Брич О.І., В'ялих Ж.Е. (Київ)

Сучасні проблеми мікробіологічного моніторингу нозокоміальних анаеробних інфекцій

Покас О.В., Василенко О.Г. (Київ)

Неферментуючі грамнегативні мікроорганізми – збудники нозокоміальних інфекцій у відділеннях хірургічного профілю

Сажок Р.А., Галагуза Ю.П., Кириленко В.П., Раєвська Г.С. (Київ)

Особливості епідемічного процесу при інфекційних і паразитарних хворобах населення України, яке постраждало від аварії на ЧАЕС

Порва Ю.І., Рибалко С.Л., Ткачук З.Ю., Дерябін О.М. (Київ)

Противірусна дія препаратів РНК на експериментальну інфекцію вірусу гепатиту С та сурогатного вірусу – бичачого вірусу діареї

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею доцента Інни Станіславівни Ішчук

Сагайдаковський М. (Львів)

100 років від дня народження Генриха Станіславовича Мосінга

Трихліб В.І., Третяков В.В. (Київ)

Науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань»

РЕЦЕНЗІЇ

Козько В.М. (Харків)

Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконт, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.

CONTENTS

Kazmirchuk V.V., Andreyeva I.D., Makarenko V.D. (Kharkiv)
The Perspective of Humulus Lupulus L. Application
in the Upper Respiratory Tract Infections

DISCUSSION AND RELEABLE

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)

Modern Resuscitation: Opportunities for Improvement

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih, Dnipropetrovsk reg.)
Opportunity of Endemic Regions Formation of Tropical Diseases – Real Threat of Ukraine Ecobiosafety

BRIEF REPORTS

Mariyevsky V.F., Lokteva I.M., Antonyak S.M. (Kyiv)
Parasitic Diseases and AIDS

Lokteva I.M., Zarytsky A.M., Vasylenko L.H., Sopil H.V., Kikot V.I. (Kyiv)

Pnevmocysta Microbiocenosis of Lung as a Component in HIV/AIDS

Peremot S.D., Smilyanska M.V., Voliansky A.Yu., Kashpur N.V., Romanova O.A., Sydorenko T.A., Ihumnova N.I., Peremot Y.O. (Kharkiv)

Determination of Mixed-Herpessvirus in Blood Cells of Patients with Acute Coronary Syndrome

Kuznetsov S.V., Kirsanova T.O. (Kharkiv)

Differential Diagnosis of Rotavirus and Rotavirus-Bacterial Intestinal Infections in Children

Bohachyk N.A., Venglovskaya Y.V., Trefanenko A.H., Sorokhan V.D. (Chernivtsi)

Application Enterofuryl and Subalin in Treatment of Patients with Acute Intestinal Infection

Polishchuk O.I., Brych O.I., Vyalykh Zh.E. (Kyiv)

Recent Developments in Anaerobic Microbiological Monitoring of Nosocomial Infections

Pokas O.V., Vasylenko O.H. (Kyiv)

Non Fermental Gram-Negative Pathogens – Agents of Nosocomial Infections in Surgical Departments

Sazhok R.A., Halahuza Yu.P., Kyrylenko V.P., Rayevska H.S. (Kyiv)

Features of the Epidemic Process in Infectious and Parasitic Diseases, the Population of Ukraine, which Suffered from the Chernobyl Accident

Porva Yu.I., Rybalko S.L., Tkachuk Z.Yu., Deryabin O.M. (Kyiv)

Antiviral Effect of Drugs on Experimental Infection with RNA Virus and Hepatitis C Surrogate Virus – Bovine Virus Diarrhea

JUBILEES AND EVENTS

To the Anniversary of Associate Professor Inna Stanislavivna Ishchuk

Sahaydakovsky M. (Lviv)

100 Years Since the Birth of Henry Stanislavovych Mosinh

Trykhlil V.I., Tretyakov V.V. (Kyiv)

Scientific Conference «Pharmacotherapy of Infectious Diseases»

REVIEWS

Kozko V.M. (Kharkiv)

Viral Hepatitis and Liver Cancer / M.A. Andreychyn, V.I. Dryzhak, O.V. Ryabokon, V.S. Kopcha. – Ternopil: TDMU, 2010. – 188 p.

© Васильєва Н.А., 2010
УДК 616.98/.99-06:618.2

Н.А. Васильєва

TORCH-ІНФЕКЦІЇ І ВАГІТНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



Висвітлено сучасні уявлення про роль TORCH-інфекцій у виникненні патології вагітності та розвитку плода. Наведено рекомендації щодо діагностики та адекватного лікування цих інфекцій у вагітних.

Ключові слова: TORCH-інфекції, вагітність, діагностика, лікування.

Актуальність проблеми TORCH-інфекцій на сьогодні не викликає сумнівів. З одного боку, вони представляють реальну загрозу для виникнення серйозної акушерської і педіатричної патології при анте- і перинатальному інфікуванні плода. Так, в США в 1963-1965 рр. переохворіло на краснуху більше 2 млн людей, серед них 50 тис. вагітних, після чого приблизно 20 тис. дітей народились із вродженими вадами розвитку. З іншого боку – до 30 % (у Франції, в Єгипті – біля 50 %) жінок дітородного віку мають антитіла до токсоплазм, велика інфікованість цитомегаловірусом дорослих (від 88,1 до 100 % вагітних), вірусами простого герпесу інфіковано майже 90 % населення земної кулі, на урогенітальний хламідіоз страждає 30-60 % жінок активного статевого віку [1, 2].

Перебіг і наслідки вагітності залежать від того, чи мають TORCH-інфекції латентний перебіг, чи знаходяться в активній стадії. Зневага до клінічних проявів хвороби та імунологічних ознак актив-

ності, відмова від лікування збільшують ризик виникнення патології вагітності та розвитку плода, а гіпердіагностика веде до невиправданого лікування.

Абревіатура TORCH-інфекції запропонована в 1971 р. і означає таке: Т – токсоплазмоз, О (*other*) – інші, R (*rubeola*) – краснуха, С – цитомегаловірусна інфекція, Н – герпеси. До «інших» відносять доведені сифіліс, туберкульоз, хламідіоз, ентеровірусні інфекції, гонорею, лістеріоз, уреа- і мікоплазмоз; імовірно: кір, епідемічний паротит, вітрянку, гепатит В, грип, ВІЛ-інфекцію/СНІД і т.ін. Вірусні інфекції матері призводять до появи 2500 новонароджених з клінічними ураженнями на кожні 100 тис. пологів.

Незважаючи на етіологічні, патогенетичні, клінічні та епідеміологічні відмінності, ці хвороби мають ряд загальних рис.

Перинатальне інфікування відбувається різними шляхами – трансплацентарно (внутрішньоутробна, гематогенна, вертикальна передача), висхідним шляхом (трансцервікально), під час пологів при проходженні дитини через інфіковані родові шляхи, через материнське молоко.

У вагітних ці інфекції часто перебігають безсимптомно у вигляді носійства або з нечіткою клінічною симптоматикою, але це не виключає розвитку тяжкої патології у дитини. Хронічні форми інфекції можуть загострюватись під впливом таких факторів, як стрес, різні інші супутні захворювання, білкове голодування, несприятливі екологічні чинники, тощо. Вони спричиняють порушення імунного статусу жінки, а сама вагітність, навіть нормальна, через гормональні зміни підвищує сприйнятливості до інфекції [3]. TORCH-інфекції у хворої жінки часто супроводжуються різноманітними ускладненнями вагітності та пологів – нефропатією, фетоплацентарною недостатністю, мало- і багатоводдям, передчасними пологами, викиднями.

Основні клінічні прояви *токсоплазмозу* у матері – лімфаденопатія, субфебрилітет, міалгії, помірна загальна інтоксикація; можливі міокардит, пнев-

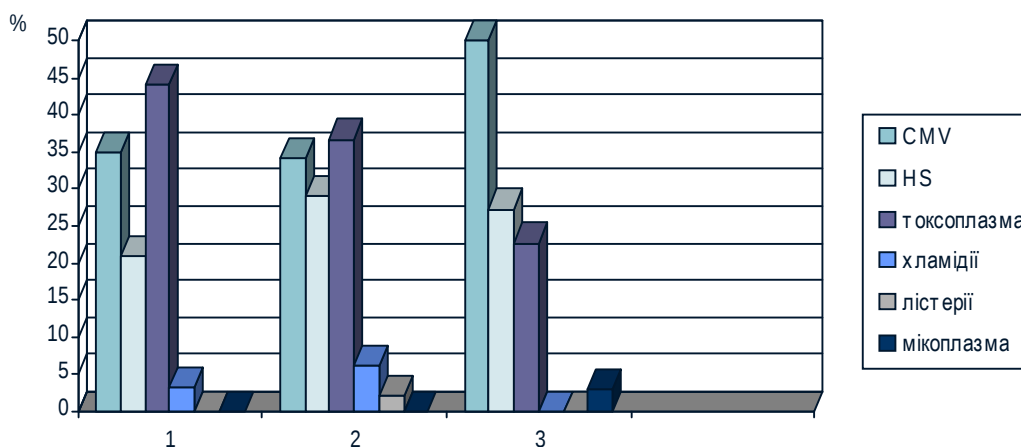
ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

моніт, висипання на шкірі, хоріоретиніт, симптоми ураження ЦНС; у пацієнток з імунodefіцитом – тенденція до генералізації патологічного процесу. *Цитомегалія* (цитомегаловірусна інфекція, ЦМВІ) проявляється легким грипоподібним захворюванням, субфебрилітетом, генералізована форма на фоні імунodefіциту – пневмонією з млявим перебігом, гепатомегалією, збільшенням у крові числа мононуклеарів. *Герпетичні інфекції* характеризуються ураженням шкіри і слизових оболонок, очей; особливу небезпеку являє для вагітних генітальний герпес. Клінічні прояви уrogenітальної форми *хламідіозу* – уретрит, бартолініт, кольпіт, ендocerвіцит. *Лістеріоз* у матері клінічно проявляється раптовим початком, гарячкою, симптомами загальної інтоксикації, нерідко екзантемами, при залозистих формах визначають також збільшення і невелику болючість лімфовузлів, при нервовій формі – менінгеальні симптоми; іноді на перший план виступають симптоми гострого гастроентериту, пієліту, ендoкардиту, нерідко збільшуються печінка і селезінка. При *краснусі* загальний стан майже не порушений, часто першим симптомом є дрібноплямиста екзантема по всьому тілу з деяким згущенням на розгинальних поверхнях кінцівок, спині, сідницях, можливе помірне свербіння шкіри; характерна генералізована лімфаденопатія, переважно збільшені задньошийні і потиличні лімфовузли. У 25-30 % випадків краснуха перебігає без висипки, а іноді – і взагалі безсимптомно.

У патогенезі пошкоджуючої дії збудників TORCH-інфекцій на плід, що розвивається, можливі 2 механізми – прямий тератогенний вплив

збудника з формуванням вроджених вад або розвиток деструктивного запального процесу в різних органах плода з подальшою зміною внаслідок цього структури органів. Ступінь ураження залежить від строків гестації, вірулентності збудника, масивності інфекції. Найбільш інтенсивно тератогенна дія збудників проявляється у перші 12 тижнів вагітності, тобто у період органогенезу плода. Вже сформовані органи менше піддаються впливу інфекційного чинника, але і в цей період можливий розвиток внутрішньоутробної інфекції. Так, при захворюванні вагітної на краснуху у I триместрі ураження плода досягають 67 %, у II – 33 % і значно менше – у III. Те саме спостерігається і при ЦМВІ [3]. Навпаки, при токсоплазмозі і хламідіозі ризик внутрішньоутробної інфекції зростає із збільшенням терміну вагітності: від 5 % у I триместрі до 90 % – в останні дні вагітності [4].

За даними патологоанатомічної служби в 2002-2005 рр. в Тернопільській області з 650 зареєстрованих випадків ante-, intra- і постнатальної загибелі дітей внутрішньоутробні TORCH-інфекції в 45,7 % виявилися основним або супутнім захворюванням (мал. 1). У 3/4 обстежених встановлено одночасний вплив двох і навіть трьох збудників групи TORCH-інфекцій у різних комбінаціях, з найчастішим поєднанням CMV+HS, HS+токсоплазми, CMV+токсоплазми. Причиною викиднів були в основному токсоплазми (44,1 %), CMV (34,9 %) і HS (21,1 %). Серед причин мертвонародження перераховані збудники реєструвались приблизно з однаковою частотою, відповідно 36,7-34,2-29,1 %. У дітей, які народилися живими і померли в ранньому неонатальному періоді (у перші 7 днів



Мал. 1. Етіологічні чинники перинатальної загибелі: 1 – викидні, 2 – мертвонародження, 3 – діти, які померли у перші 7 днів після народження.

життя), у 50 % визначали CMV-інфекцію (окремо і в комбінації), у 27,3 % – HS-інфекцію, у 22,7 % – токсоплазмоз. Хламідії трактували як причину викидня у 2 і мертвородження – у 3 випадках; лише в 1 мертворожденного виявлено лістерії і в 1 випадку постнатальної загибелі – мікоплазму (практично завжди у поєднанні з іншими інфекціями TORCH-комплексу).

При зараженні у III триместрі вагітності дитина часто народжується з латентним перебігом інфекції без клінічних ознак ураження органів та систем або лише з пошкодженням їх функцій; захворювання може виявлятися у більш пізні строки життя – від 2 тиж. – 3 міс. до декількох років, спричиняючи незворотні ураження органів і систем, аж до розумової відсталості дитини. Крім того, латентний перебіг ЦМВІ, герпетичної інфекції, краснухи супроводжується тривалим виділенням збудника з організму дитини, що є небезпечним в епідеміологічному відношенні для оточуючих.

Важливою особливістю TORCH-інфекцій у новонароджених є схожість їх клінічних проявів незалежно від етіології захворювання – від безсимптомного до вираженого, іноді бурхливого процесу; тривалість і рецидивний характер хронічної форми інфекції; зниження імунітету; значна частота народження недоношених дітей або із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Найбільш загальними ознаками цих захворювань є ураження центральної нервової системи у вигляді мікро- чи гідроцефалії, крововиливів, кальцифікатів, енцефаліту і менінгоенцефаліту з порушенням рухової сфери і м'язового тону (судоми, контрактури), слуху і зору (хоріоретиніт, увеїт, катаракта) та ін. Не менш тяжкі наслідки спричиняють генералізовані форми захворювань із загальною інтоксикацією, ураженням різних органів і систем (пневмонія, шкірні висипання, гепатоспленомегалія, жовтяниця, геморагічний синдром, уроджені вади розвитку різних органів). Дуже часто виникають бактерійні ускладнення, аж до сепсису.

Незважаючи на схожість клінічних проявів захворювань, кожна інфекція TORCH має специфічні ознаки.

Ембріопатія при *краснусі* характеризується класичною вродженою патогномонічною тріадою симптомів Грегга: катаракта, вада серця, нейросенсорна глухота. Частіше визначається так званий «розширений синдром уродженої краснухи» – генералізоване ураження багатьох органів і систем, що проявляється чисельними або системними аномаліями розвитку: найчастіше енцефалітом (до

82 %), у кожної третьої дитини – інтерстиційна пневмонія, вади розвитку (атрезія ануса, печінкових ходів, жовчного міхура, відкрита боталлова протока, дефект міжшлункової чи міжпередсердної перетинки, стеноз легеневої артерії, коарктація аорти, тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин). Серед немовлят з множинними аномаліями розвитку відзначається високий відсоток перинатальної смертності. У дітей, які народилися зовнішньо здоровими, на 3-7-ому роках життя може розвинутихся так званий «пізній синдром краснухи» – порушення зору (мікрофтальм, катаракта, глаукома), слуху (ураження вестибулярного апарату, глухота, некроз завитки, атрезія слухових проходів), відставання в розумовому й фізичному розвитку, цукровий діабет. Часте ураження кісток кінцівок і черепа (*spina bifida*, незарощення або розщеплення твердого піднебіння, дисплазія кульшового суглобу), сечостатевої (крипторхізм, гіпоспадія, гідроцеле), травної (пілоростеноз, облітерація жовчних протоків, гепатоспленомегалія, вроджений гігантоклітинний гепатит), дихальної (інтерстиційна пневмонія) систем, шкіри (дерматит). Розвиваються гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура, часто незарощення тім'ячка, плеоцитоз у лікворі. Описані тяжкі гормональні порушення, зокрема гіпотиреоз. Відомі випадки зміни груп крові, зареєстровані на 4-ому місяці життя. Якщо зараження відбулось наприкінці вагітності, дитина може народитися хворою на краснуху, перебіг хвороби в цих випадках затяжний, зрідка в подальшому розвивається прогресуючий краснушний паненцефаліт, який характеризується поступово прогресуючими порушеннями рухової і розумової функцій ЦНС протягом другого десятиліття життя і завершується смертю.

При інфікуванні жінки *токсоплазмами* в I половині вагітності у новонародженої дитини відзначається характерна тріада: хоріоретиніт, глухота, дифузно розташовані внутрішньомозкові кальцифікати. Інфікування в III триместрі призводить до ураження ЦНС, очей або гострої генералізованої форми, частіше у недоношених дітей. При хронічному токсоплазмозі спостерігаються хвилюподібна гарячка, ураження ЦНС та інших органів, що призводить до інвалідності і відставання у розумовому розвитку дитини.

ЦМВІ у 90 % новонароджених перебігає безсимптомно. У недоношених чи при морфофункціональній незрілості може розвинутихся тяжке захворювання з ураженням гемопоетичної системи,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

легень, печінки, сечостатевої системи і майже у 100 % – слинних залоз. Ураження ЦНС – від зниження рефлексів і появи кальцифікатів до розвитку глухоти, енцефаліту, менінгоенцефаліту. Значно рідше спостерігаються природжені вади серця і великих судин, часто приєднуються інші інфекції і гнійний процес. При хронічному перебігу ЦМВІ пізніми наслідками можуть бути втрата слуху, порушення рухового, розумового, мовного розвитку і навіть смерть.

Для *герпетичної інфекції* у новонароджених характерне незначне підвищення температури тіла і поодинокі везикулярні висипання або клінічно поліморфна (генералізована) форма; майже у третини дітей із системними ураженнями або пошкодженням ЦНС може не бути жодних зовнішніх проявів. Значно рідше діти народжуються недоношеними, з геморагічним синдромом, ураженнями печінки, легень, головного мозку, проте герпетичний енцефаліт чи енцефаломієліт майже у 50 % закінчується летально або психічними захворюваннями із сліпотю, глухотою, цукровим діабетом.

Найчастішою формою *хламідіозу* новонароджених є офтальмохламідіоз (за даними індійських вчених, 31 % серед усіх неонатальних кон'юнктивітів [5]) – гіперемія кон'юнктив, злипання повік після сну, але без гнійних виділень і порушення зору. Можливий початок із синдрому дихальних розладів різного ступеня тяжкості; пневмонія має торпідний хвилеподібний перебіг на тлі незначно підвищеної або нормальної температури, супроводжується ціанозом, задишкою; фізикальні та рентгенологічні дані відносно незначні. На 2-3-му тижні приєднується нападоподібний кашель з в'язким харкотинням; зміни периферичної крові часто малоінформативні. Діти часто народжуються недоношеними або з гіпотрофією, у них бувають ураження інших органів, включаючи ЦНС.

Більше як 60 % заражених *лістеріозом* дітей народжуються недоношеними. Хвороба у них зазвичай перебігає у тяжкій септико-гранульоматозній формі, дитина неспокійна, на слизових оболонках відзначаються біляві гранульоми, висипка на шкірі, тонзиліт, ознаки ураження різних органів (печінки, легень, серця). Часте приєднання бактерійної флори з розвитком абсцесів, гнійного менінгіту, септико-тифозний стан, при око-залозистій формі – міалгії, болі в животі, лімфаденіт. Іноді клініка нагадує інфекційний мононуклеоз.

Власний багаторічний досвід свідчить, що майже 2/3 жінок, що звертаються до інфекціоніста з приводу несприятливого перебігу вагітності, мали обтяжений акушерський анамнез – викидні в різні терміни, завмерлі або позаматкові вагітності, міхуровий занесок, проводилось переривання вагітності за медичними показаннями; частина дітей недоношені, з вродженими вадами розвитку, були випадки мертвонародження, деякі діти померли в першу добу після народження.

У 89,6 % обстежених жінок виявлено антитіла до CMV, у тому числі класу IgM – у 23,1 %, що свідчить швидше про реактивацію хронічної інфекції, ніж про первинне інфікування. Антитіла до токсоплазм визначались у 53,8 %, проте активний інфекційний процес (за IgM) реєструвався лише у 8,5 %. Серопозитивні до вірусів простого герпесу були 54,7 % жінок, у тому числі IgM виявлено у 7,9 %. Крім того, у 8,1 % пацієнток мало місце клінічне загострення процесу – герпетичні висипання (в різні терміни вагітності), у 4,6 % відзначено тривалий субфебрилітет, у 13,5 % – прояви ГРВІ.

Під час спостережуваної вагітності у більшості жінок відзначено загрозу її переривання, багато-або маловоддя, гестаційні набряки з протеїнурією, фетоплацентарну недостатність, ущільнення і гіперплазію плаценти, первинну слабкість пологової діяльності, передчасний розрив навколоплодової мембрани, прееклампсію, анемію. З боку плода відзначались симптоми його внутрішньоутробного інфікування: мутні навколоплідні води, симптоми затримки розвитку плода, гіпотрофія. Хронічна гіпоксія плода мала місце у 36,1 % випадків. Часто виникали показання до кесарського розтину.

Останнім часом при цілеспрямованому обстеженні жінок з обтяженим акушерським анамнезом при плануванні наступної вагітності або у зв'язку з патологією теперішньої – все частіше виявляються збудники інфекцій, які передаються статевим шляхом, але обстеження на них не передбачено стандартом TORCH-інфекцій. Так, у кожної четвертої жінки (26,2 %) встановлено уrogenітальний хламідіоз, у 31,1-48,4 % – уреapлазмоз, у 18,6 % – мікоплазмоз, при цьому діагноз підтверджено виявленням в ПЛР генетичного матеріалу збудників.

Досі не розроблені чіткі рекомендації щодо спостереження і лікування вагітних з TORCH-інфекціями.

Показаннями до обстеження на TORCH-інфекції слід вважати: обтяжений акушерський

анамнез, несприятливий перебіг вагітності, зміни, виявлені при плановому УЗД. Стандартом передбачене обстеження на токсоплазмоз, хламідіоз, герпесвірусні інфекції – HS I та II типу, CMV, краснуху. Бажане додаткове обстеження на уреоплазмоз, мікоплазмоз. Дослідження краще проводити при плануванні вагітності або в першому триместрі.

Для діагностики TORCH-інфекцій застосовують визначення антитіл класів IgM, IgG щодо відповідних збудників (радіоімунним, імуоферментним методами). Діагностичним є наростання титру антитіл у 4 рази і більше. При цьому слід враховувати, що антитіла IgG можуть зберігатися тривалий час і свідчать про хронічний перебіг або реконвалесценцію, і лише IgM є показником активності процесу, його загострення, реактивації. Для діагностики вродженої інфекції обстежувати необхідно одночасно мати і дитину, оскільки у новонародженого антитіла IgG можуть бути материнського походження; при цьому про природжену інфекцію свідчить наявність у пуповинній крові антитіл класу IgM, які не передаються трансплацентарно. Про первинну інфекцію свідчать також низькоавідні антитіла класу IgG [6]. Останнім часом впроваджують у практику еритроцитарні діагностикуми на основі білка А стафілокока.

При токсоплазмозі додатково використовують внутрішньошкірну пробу з токсоплазміном, при CMV та герпесах – методи ДНК-гібридизації, ДНК-зондів або ПЛР, а також виявлення цитопатичної дії вірусу на культури клітин фібробластів або диплоїдних клітин легень ембріона людини, метод електронної мікроскопії, реакцію латексної аглютинації (скринінг як антигенів, так і антитіл), реакцію імунофлюоресценції (прямий і непрямий методи), детекцію вірусу або його антигену за допомогою моноклональних антитіл, при краснусі – виділення вірусу із змиву з носоглотки, можливо – з крові, сечі, калу, навколоплідної рідини.

Пренатальна діагностика вродженої інфекції у плода можлива на основі виявлення збудників або їх антигенів у біоптатах ворсин хоріона, в амніотичній рідині або специфічних IgM-антитіл у крові плода, отриманої при кордоцентезі [7].

У разі мертвородження або загибелі дитини внутрішньоутробну інфекцію можна ідентифікувати за результатами даних гістологічного дослідження – при токсоплазмозі в лікворі, крові, тканинах виявляють паразитів за допомогою біологічної проби чи забарвлення за Романовським-Гімзою (внутрішньоклітинні паразити у вигляді півмісяця, цитоплазма має блакитний колір, ядро

– рубіново-червоне); при цитологічному дослідженні осаду слини, сечі, ліквору, тканин при CMV-інфекції виявляють великі клітини овальної чи округлої форми, в ядрі яких є включення, оточені світлим ободком – «совине око»; при лістеріозі – на поверхні та в товщі органів виявляють білувато-жовті вузлики – вогнища мікробно-токсичного некрозу і проліферативно-клітинних гранульом, у центрі яких після фарбування за Грамом-Вейгертом або Левадіті завжди виявляють збудників у вигляді коротких товстих грампозитивних паличок; при герпесі – типові внутрішньоядерні включення.

Серологічні дослідження на наявність проти-краснушних антитіл широко застосовують у вагітних, які мали контакт з хворими на краснуху. Якщо у такої вагітної в анамнезі немає даних про перенесене раніше захворювання, необхідне повторне серологічне дослідження (у перші дні та через 1–2 тиж.) для виявлення динаміки титру антитіл. Відсутність приросту титру антитіл дозволяє виключити свіже зараження.

Для діагностики внутрішньоутробної інфекції суттєве значення мають дані ультрасонографії, які, хоча і не дуже чутливі [8], проте деякі з них патогномонічні для певних специфічних конгенітальних синдромів – вентрикуломегалія й інтракраніальні та печінкові кальцифікати при CMV чи токсоплазмозі; очні та серцеві аномалії при уродженому синдромі краснухи; контрактура і церебральна аномалія при вітрянці [9].

Показанням для призначення етіотропної терапії вважають наявність клінічних ознак загострення процесу або антитіл класу IgM, а також загибель плоду від документованої TORCH-інфекції при попередній вагітності, неможливість виключити первинне інфікування (епідеміологічно і за сероконверсією).

За клінічні ознаки первинного зараження або реактивації процесу вважали тривалий субфебрилітет, епізоди ГРВІ під час вагітності, загострення хронічних захворювань, наявність герпетичних висипань (HS-I, HS-II), загрозу переривання вагітності, наявність УЗД-ознак внутрішньоутробної інфекції, патології плода і/або плаценти, за імунологічні – наявність IgM (якісне визначення), високий рівень IgG (перевищення контрольних показників у 10 разів і більше або зростання в динаміці), виявлення ДНК збудника у біологічних рідинах.

Токсоплазмоз є небезпечним для плода тільки при свіжому зараженні матері під час вагітності; в

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

однієї жінки дитина з вродженим токсоплазмозом може народитися лише раз у житті [10]. Наявність антитіл до 8-12 тиж. вагітності та тривалий перебіг хронічного токсоплазмозу роблять природжений токсоплазмоз дитини малоімовірним. Багаторазові викидні не можуть бути спричинені токсоплазмозом і навіть виключають таку ймовірність. Не показано переривання вагітності жінкам з хронічним токсоплазмозом, а тим більше – з інпапаратними формами; у таких випадках навіть загострення патологічного процесу у вагітних не загрожує плоду проникненням токсоплазм через плаценту.

Проте нам довелося спостерігати кілька жінок, в яких за відсутності у матері слідів перенесеної інфекції – попередня вагітність через токсоплазмоз закінчилась пізнім викиднем або була перервана за медичними показаннями у зв'язку з вадами розвитку плода; у 2 жінок навіть зареєстровано двічі мертвонароджені діти (в обох випадках токсоплазмоз гістологічно підтверджений у плоді – серонегативність під час обох вагітностей). Враховуючи нестерильність імунітету при даній інфекції, у такій ситуації існує реальна загроза свіжого зараження під час наступної вагітності і народження дитини з уродженим токсоплазмозом, що диктує необхідність профілактики, а за наявності показань – відповідної терапії. У літературі також описано рідкісний випадок конгенітального токсоплазмозу від імунокомпетентної матері з хронічною інфекцією, в якій мала місце реактивація очних проявів під час вагітності [11].

При виявленні достовірної інвазії токсоплазмами в період вагітності (сероконверсія), незалежно від форми (гострий, підгострий чи інпапаратний токсоплазмоз), необхідно забезпечити комплексне лікування із застосуванням етіотропних засобів. Проте призначення хімотерапевтичних препаратів у ранні терміни вагітності (до 3 міс.) категорично протипоказане з огляду на їх тератогенну дію, а сульфаніламідів – протягом всієї вагітності [12]. У разі необхідності лікування після 12 тижнів можна призначити курс роваміцину (ровамід, спіраміцин – антибіотики із групи макролідів), який не має тератогенного впливу, малотоксичний, погано проникає через плацентарний бар'єр і накопичується в плаценті у високій концентрації в фагоцитах – основному резервуарі токсоплазм, що в 3–4 рази знижує ризик трансплацентарної передачі токсоплазм плоду. Пропонуються різні схеми: безперервне застосування [13] або курсові режими [14].

При доведеному внутрішньоутробному інфікуванні плода і продовженні вагітності препарати спіраміцину повинні бути доповнені (не раніше 18 тиж. вагітності) комбінованими препаратами – фансидаром (25 мг хлоридину + 500 мг сульфадоксину), однак при цьому значно підвищується токсичність і тератогенний ефект терапії (мієло-, нефро- та гепатотоксичність, можливі ускладнення з боку травної системи, аж до кровотеч) [15]. Можливе застосування метронідазолу. Слід враховувати, що сульфаніламіді (група D відповідно до прийнятої в США класифікації лікарських препаратів за ступенем їх ризику для плода) і метронідазол (група C) проходять через плацентарний бар'єр, а також протипоказані при порушеннях кровотворення і активних захворюваннях центральної нервової системи, тому потребують особливої обережності при призначенні їх вагітним.

Показане проведення імуноорієнтованої терапії, зокрема введення специфічного протитоксоплазмозного імуноглобуліну – титрованого нормального або Токсобін[®] [16] – на курс 5–8 доз 1 раз в 3 дні внутрішньом'язово.

Більшість протівірусних препаратів під час вагітності протипоказані через їх тератогенну дію, тому в лікуванні вагітних жінок їх не слід застосовувати. За необхідності у лікуванні вагітних з герпетичними інфекціями, у тому числі CMV-інфекцією (за нашими даними, активація CMV-інфекції під час вагітності обтяжує її перебіг), може бути застосований людський специфічний протицитомегаловірусний (або протигерпетичний) імуноглобулін – 3-5 ін'єкцій внутрішньом'язово 1 раз на 3-5-7 днів. Проте виробник гарантує ефективність терапії при початку її у перші 12 тиж. вагітності. За рубежом автори також рекомендують застосування гіперімумного анти-CMV імуноглобуліну для лікування вагітних з первинною CMV-інфекцією [17, 18].

Ефективність застосування специфічних імуноглобулінів, імовірно, пов'язана з їх здатністю зменшувати запалення плаценти, здійснювати нейтралізацію вірусів, зв'язуючи їх високоавідними антитілами, і, можливо, зменшувати регуляцію цитокін-асоційованої клітинної імунної відповіді [17]. Кращі результати лікування одержані у жінок, які обстежені на TORCH-інфекції в I триместрі вагітності і проліковані до 20 тижнів; у виявлених і лікованих у II триместрі позитивні результати були лише у кожній другій, у III триместрі лікування виявилось мало ефективним.

Поза вагітності застосування цих препаратів недоцільне через короткочасність дії і створення лише пасивного захисту.

Крім замісної терапії специфічними імуноглобулінами під час вагітності може бути застосована неспецифічна імунокорекція за допомогою енгістолу, хофітолу, ехінацеї, імуналу, елеутерококу тощо. У комплексному лікуванні TORCH-інфекцій у вагітних рекомендований також вітчизняний препарат протекфлазид (НБК «Екофарм»), який володіє противірусною активністю, стимулює синтез ендogenous інтерферону, має антиоксидантні властивості, дозволений при вагітності. Його застосовують, як правило, при недостатній ефективності попереднього використання специфічних імуноглобулінів або разом з ними. У результаті такого лікування відзначено клінічно зменшення інтенсивності герпетичних висипань або їх припинення, нормалізацію температури тіла, покращення імунологічних показників – зникають специфічні IgM, зменшуються титри IgG, що свідчить про стихання активності патологічного процесу. Побічні реакції спостерігаються у поодиноких випадках і не потребують відміни препарату.

Після завершення вагітності за показаннями можна призначити повноцінний курс лікування противірусними засобами, препаратом вибору є ганцикловір (цимевен) у дозі 5 мг/кг маси тіла 2 рази на день внутрішньовенно 15 днів і далі підтримуюча доза 6 мг/кг/день 2-6 тиж. При герпетичній інфекції з частими рецидивами можливе застосування герпетичної вакцини.

Обов'язкове лікування хламідіозу та уреаплазмозу у вагітної, оскільки зараження дитини можливе й під час пологів. Може бути рекомендований курс роваміцину або еритроміцину (після 12 тиж. гестації). При хламідіозі та уреаплазмозі обов'язкове лікування обох статевих партнерів. Жінці паралельно слід проводити пасивну терапію специфічними Ig – хламідійним (на курс 5-8 ін'єкцій) чи уреаплазмозним, чоловіку варто призначити імунокорекцію лавомаксом. Після завершення вагітності, а також при плануванні наступної показане повноцінне лікування з обов'язковим контролем одужання. За нашим досвідом лікування біля 100 пацієнтів з уреаплазмозом, найбільш ефективною виявилась комбінація доксицикліну з лавомаксом (80 % пацієнтів позбулись інфекції).

На нашу думку, доцільно дотримуватись такої тактики щодо TORCH-інфекцій у вагітних.

1. Ми підтримуємо думку авторів, які наполягають на абсолютній необхідності скринінгу

TORCH-інфекцій для жінок, що мають обтяжений акушерський анамнез, для профілактики вад розвитку і перинатальних ускладнень [19, 20].

2. Планування наступної вагітності тільки після проведеного специфічного лікування і досягнення стійкої ремісії.

3. Підтвердження краснухи (навіть безсимптомної форми) під час вагітності в термін до 12 тижнів диктує доцільність штучного переривання вагітності. Жінкам, які хворіли на краснуху у перші 3 місяці вагітності, слід вирішити питання про її переривання і протягом року утриматися від наступної вагітності.

4. При первинному обстеженні і виявленні IgG до токсоплазм у II і навіть III триместрах для вирішення питання про давність інфікування потрібно ретельно зібрати епіданамнез щодо контакту з кішками та куштування сирого м'яса і чи не було можливості зараження саме під час вагітності. За наявності такого інциденту або при високих титрах антитіл показане повторне обстеження, у тому числі з визначенням авідності антитіл. Суттєва динаміка – як позитивна, так і негативна, а також низька авідність IgG – повинна розцінюватися як ознака недавнього інфікування. Серонегативні вагітні підлягають імунологічному обстеженню в динаміці, 1 раз у триместр.

Висновки

1. Необхідно налагодити тісний (у тому числі зворотний) зв'язок між всіма спеціалістами, які займаються проблемами TORCH-інфекцій, у першу чергу – гінекологами, інфекціоністами й дерматологами.

2. Обстеження на TORCH-інфекції вагітним потрібно проводити якомога раніше – в I триместрі або, за наявності обтяженого акушерського анамнезу, напередодні вагітності, що планується.

3. Доцільне консультування інфекціоніста і лікування за потребою під час вагітності. Медикаментозна терапія показана лише за наявності ознак свіжого інфікування чи реактивації процесу (клінічних, імунологічних), дуже обережно, з використанням дозволених при вагітності препаратів.

4. На етапі планування вагітності варто проводити цілеспрямоване лікування за результатами етіологічного розшифрування причини попередньої перинатальної патології.

Література

1. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003 / Berger

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

F., Goulet V., Le Strat Y., Desenclos J.C. // Rev. Epidemiol. Sante Publique. – 2009. – Vol. 57, N 4. – P. 241-248.

2. El-Gozamy B.R., Mohamed S.A., Mansour H.A. Toxoplasmosis among pregnant women in Qalyobia Governorate, Egypt // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2009. – Vol. 39, N 2. – P. 389-401.

3. Трубіна Л.М., Кольцова І.Г. TORCH-інфекції в неонатології і педіатрії // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 4. – С. 5-10.

4. Management of congenital toxoplasmosis in France: current data / Garcia-Meric P., Franck J., Dumon H., Piarroux R. // Presse Med. – 2009. – Nov 17. [Epub ahead of print]

5. Chlamydia trachomatis causing neonatal conjunctivitis in a tertiary care center / Kakar S., Bhalla P., Maria A. et al. // Indian. J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 45-47.

6. Toxoplasmosis in pregnancy: determination of IgM, IgG and avidity in filter paper-embedded blood / Canedo-Solares I., Ortiz-Alegria L.B., Figueroa-Damian R. et al. // J. Perinatol. – 2009. – Vol. 29, N 10. – P. 668-672.

7. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis / Robert-Gangneux F., Dupretz P., Yvenou C. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2010. – Vol. 29, N 1. – P. 33-38.

8. Crino J.P. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection // Clin. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 42, N 1. – P. 71-80; quiz 174-175.

9. Degani S. Ultrasound in the evaluation of intrauterine infection during pregnancy // Harefuah. – 2009. – Vol. 148, N 7. – P. 460-464, 474.

10. Діагностика і профілактика токсоплазмозу у вагітних і дітей: Методичні рекомендації / Агасієва Е.О., Венцовський Б.М., Ковальова Н.М. та ін. // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 1. – С. 48-51.

11. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy – an underestimated event? / Andrade G.M., Vasconcelos-Santos D.V., Carellos E.V. et al. // J. Pediatr. (Rio J.). – 2009. – Vol. 86, N 1. [Epub ahead of print]

12. Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики). – М.: Медкнига, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 88 с.

13. Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практич. подходы // Вестник инфектологии и паразитологии. – <http://infectology.ru/mnenie/index.asp>, 10.12.2006.

14. Токсоплазмоз. Клініка діагностика та лікування: Метод. рекомендації / Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Козюк П.М. та ін. – Полтава, 2002. – 24 с.

15. Бондаренко А.М. Лікування токсоплазмозу у вагітних // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 87-92.

16. Марков І.С. Лікування і профілактика токсоплазмозу препаратом Токсобін[®] – специфічним імуноглобуліном людини проти токсоплазми // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6.05.2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 268-272.

17. Adler S.P., Nigro G. The importance of cytomegalovirus-specific antibodies for the prevention of fetal cytomegalovirus infection or disease // Herpes. – 2008. – Vol. 15, N 2. – P. 24-27.

18. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis / Cahill A.G., Odibo A.O., Stamilio D.M., Macones G.A. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 201, N 5. – P. 466, e1-7.

19. Cao Y, Qiu L, Zhang Q. Study on the relationship between the history of abnormal pregnancy and TORCH infection in pregnant woman // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 1999. – Vol. 34, N 9. – P. 517-520.

20. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Д. Осборна, Ш. Сазерленд: пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.

TORCH-INFECTIIONS AND PREGNANCY

N.A. Vasylieva

SUMMARY. Modern pictures are reflected of role of TORCH-infections in the origin of pathology of pregnancy and development of fetus. Recommendations are resulted in relation to diagnostics and adequate treatment of these infections for pregnant.

Key words: TORCH-infections, pregnancy, diagnostics, treatment.

Отримано 13.02.2010 р.

Шановні колеги!

Інформуємо Вас, що 5-7 жовтня в м. Вінниця відбудеться з'їзд інфекціоністів України **«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ: ДОСЯГНЕННЯ І ПРОБЛЕМИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ»**.

Оргкомітет.

О.В. Усачова

АНАЛІЗ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ВАГІТНИХ ВІДНОСНО ВІРУСІВ TORCH-КОМПЛЕКСУ

Запорізький державний медичний університет

Наведені дані специфічного імунологічного обстеження 302 вагітних стосовно цитомегаловірусів, вірусів герпесу 1-го, 2-го типів і вірусу краснухи. На базі отриманих даних виділено групи ризику щодо вірогідного внутрішньоутробного інфікування плоду.

Ключові слова: цитомегаловірус, віруси герпесу 1-го, 2-го типів, вірус краснухи, специфічний імунологічний профіль, вагітні.

Протягом останніх років у структурі репродуктивних втрат збільшується роль перинатальної інфекційної патології. Вагітність є фактором ризику розвитку інфекцій, що спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами із слабкою вірулентністю та вірусами [1, 2]. Урогенітальні інфекційні захворювання під час фізіологічної імуносупресії на тлі вагітності нерідко загострюються або переходять з латентної в активну фазу, що збільшує ризик плацентарної дисфункції, материнських і перинатальних ускладнень [3, 4]. Коло 2-6 % дітей інфікується внутрішньоутробно і ще 10-20 % – під час або одразу після пологів. Джерелом інфекції при цьому є організм інфікованої матері [5]. При внутрішньоутробному інфікуванні плода мертвородженість сягає 14,9-16,8 %, а рання неонатальна захворюваність – 5,3-27,4 % [6]. При цьому дані щодо внутрішньоутробного інфікування плода залишаються суперечливими. Деякі автори вказують на відсутність паралелізму між тяжкістю інфекційного процесу у матері і плода, що зумовлено тропністю збудників генітальних інфекцій до певних ембріональних тканин, а також високим рівнем метаболізму й енергетики клітин плода, які є ідеальним середовищем для розмноження мікроорганізмів [2, 7, 8].

Однією з головних причин невиношування вагітності є вірусно-бактерійні інфекції, серед яких домінують хронічні персистуючі вірусні хвороби TORCH-комплексу [6, 9-11]. Основні труднощі в клінічній діагностиці цих захворювань пов'язані з тим, що у більшості випадків як гостра форма,

так і загострення хронічної перебігають безсимптомно. Істинні масштаби впливу вірусних чинників групи TORCH на репродуктивні втрати та здоров'я нащадків поки що неможливо оцінити, частково через високу розповсюдженість латентних і атипичних форм, відсутність скринінгових діагностичних програм та надійних факторів контролю [12, 13].

Починаючи з 2001 р. в Запорізькій області на базі серологічної лабораторії обласної клінічної інфекційної лікарні було розпочато реалізацію державних Програм «Репродуктивне здоров'я 2001-2005 рр., 2005-2007 рр.», які передбачали проведення скринінгового обстеження вагітних на найбільш перинатально значущі інфекції TORCH-комплексу.

Мета роботи: провести аналіз специфічного імунологічного профілю вагітних відносно вірусних чинників TORCH-комплексу та оцінити інформативність цих показників щодо визначення найбільш вразливих відносно внутрішньоутробного інфікування плоду груп вагітних.

Пацієнти і методи

Під нашим спостереженням знаходилися 302 вагітні в різних термінах, що мешкають у Запорізькій області. Середній вік вагітних склав $(25,1 \pm 5,2)$ року. Серед обстежених жінок було 190 мешканок районів області та 112 – мешканок м. Запоріжжя.

Кров для дослідження у вагітних забирали з периферійної вени. У крові за допомогою імуноферментного аналізу (тест-систем компанії ДіапрофМед) визначали рівні антицитомегаловірусних (анти-ЦМВ), протигерпетичних 1-го, 2-го типів (анти-ВПГ 1/2) та протикраснушних імуноглобулінів G (IgG). Кров також досліджували на наявність імуноглобулінів M (IgM) до відповідних вірусних чинників.

Для встановлення оптичної щільності сумішей під час проведення специфічних лабораторних досліджень був використаний імуноферментний аналізатор Мультискан MS версія 8,0 фірми LABSYSTEMS. Комп'ютерна

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

обробка результатів серологічних досліджень проводилася програмою *Ascent Software*. Статистична обробка отриманих результатів виконана методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз даних дослідження специфічного імунологічного профілю вагітних (табл. 1) показав, що більшість жінок фертильного віку, мешканок м. Запоріжжя та районів області, були імунними до вірусів TORCH-групи. Так, серопозитивними до цитомегаловірусів, герпесвірусів 1-го, 2-го типів та вірусу краснухи були більш ніж 90 % мешканок обласного центру. Також понад 90 % був показник серопозитивних до цитомегаловірусів

і вірусів герпесу 1-го, 2-го типів серед мешканок районів області. При цьому, серед вагітних, що мешкають у сільській місцевості, імунними до вірусу краснухи були лише 85,8 % (161 жінка). Слід зауважити, що цей показник на 6,3 % був нижчим відповідного серед мешканок м. Запоріжжя (92,1 % – 93 обстежені). Таким чином, більша кількість вагітних, що проживають у сільській місцевості, а саме 27 із 187 обстежених (14,2 %), проти 8 із 101 запоріжанки (7,9 %), були незахищеними проти вірусу краснухи. Ця категорія жінок, як і всі інші серонегативні до вірусних чинників TORCH-групи, складають групу ризику щодо розвитку краснухи чи гострої герпесвірусної інфекції під час вагітності з ймовірним інфікуванням плоду.

Таблиця 1

Специфічний до вірусів TORCH-групи імунологічний профіль вагітних, що мешкають у м. Запоріжжі та районах Запорізької області

Збудник	Груп в ітних з місцем прожив ння	IgG				IgM			
		позитивні		нег тивні		позитивні		нег тивні	
		п	%	п	%	п	%	п	%
ЦМВ	м. З поріжжя n=190	101	91,8	10	8,2	2	1,8	106	98,2
	р йони З порізької обл. n=112	171	90,5	18	9,5	3	1,6	187	98,4
ВПГ 1/2	м. З поріжжя n=190	105	90,5	11	9,5	1	5,5	17	94,5
	р йони З порізької обл. n=112	177	93,2	13	6,8	6	3,2	184	96,8
Вірус кр снухи	м. З поріжжя n=190	93	92,1	8	7,9	2	2,4	83	97,6
	р йони З порізької обл. n=112	161	85,8	27	14,2	0	0	190	100,0

При аналізі даних наявності специфічних до вірусів, що вивчалися, IgM, які є показником гострої форми інфекційного процесу, ми отримали такі результати. Серед мешканок сільської місцевості, в групі яких був найнижчим показник імунності до вірусу краснухи, не було зареєстровано жодного випадку позитивного антикраснушного IgM. На нашу думку, такі протилежні дані специфічного до краснухи профілю (відсутність гострих форм хвороби при високому показнику неімунних пацієнтів) у цій групі вагітних є результатом обмежених контактів з потенційним джерелом інфекції в умовах невеликих населених пунктів на селі як в дитячому віці, так і в подальшому. Широке спілкування в

умовах великого міста (садочки, великі школи, транспорт, тощо) створює умови, з одного боку, для раннього інфікування поширеними вірусами з групи «дитячих інфекційних хвороб», а з іншого – підвищує ймовірність гострого захворювання неімунних осіб в більш старшому віці. Підтвердженням цього є той факт, що серед мешканок м. Запоріжжя на тлі високого показника серопозитивних до краснухи вагітних (92,1 %) у сироватці крові 2,4 % визначалися антикраснушні IgM.

Інші результати щодо імунологічного показника гострих форм вірусних інфекцій (позитивні специфічні IgM) ми отримали відносно персистуючих і здатних до рецидивування вірусів TORCH-групи

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(цитомегаловіруси та віруси герпесу 1-го, 2-го типів). Так, в обох групах вагітних при значній кількості імунних пацієнтів були наявні жінки з позитивними IgM як проти ЦМВ, так і ВПГ 1/2. Ча-

стіше імунологічні ознаки гострої форми хвороби (чи загострення хронічної) реєструвалися відносно герпесвірусів (5,5 і 3,2 % у групах порівняння проти 1,8 та 1,6 % відповідно).

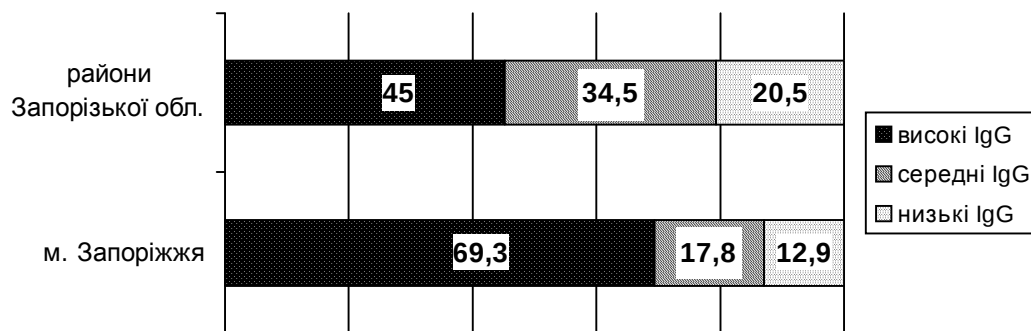
Таблиця 2

Середні рівні специфічних IgG до вірусних чинників TORCH-групи у серопозитивних вагітних Запорізької області

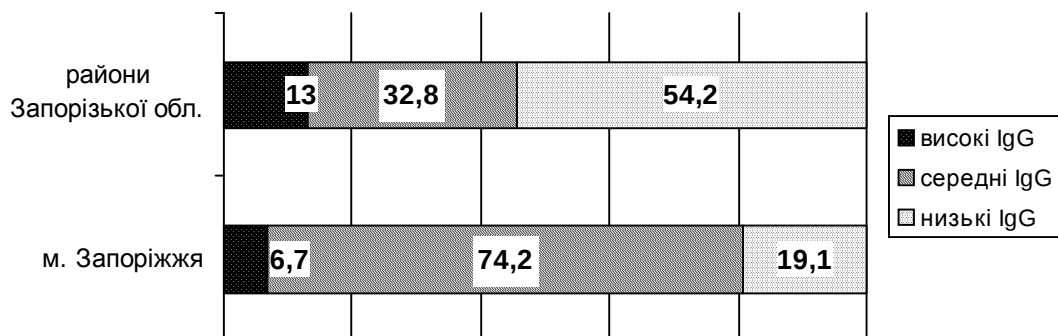
В гінні мешк нки	ЦМВ ($M \pm m - Du$)	ВПГ 1/2 ($M \pm m - Du$)	Вірус кр снухи ($M \pm m - MO/мл$)
м. З поріжжя	101,4 $\pm$ 34,0	66,2 $\pm$ 23,5	95,7 $\pm$ 20,1
З порізької обл.	93,4 $\pm$ 29,4	56,2 $\pm$ 27,6	83,8 $\pm$ 23,1

У мешканок м. Запоріжжя (табл. 2) було зареєстровано більш напружений специфічний імунітет відносно всіх вірусних чинників TORCH-комплексу, ніж у вагітних, які мешкають у районах області,

хоча різниця і не була достовірною. Розподіл вагітних на групи за силою імунної відповіді на кожний з вірусних чинників, що досліджувалися, графічно відображено на рис. 1, 2, 3.



Мал. 1. Напруженість імунітету проти ЦМВ у вагітних, мешканок Запорізької області.

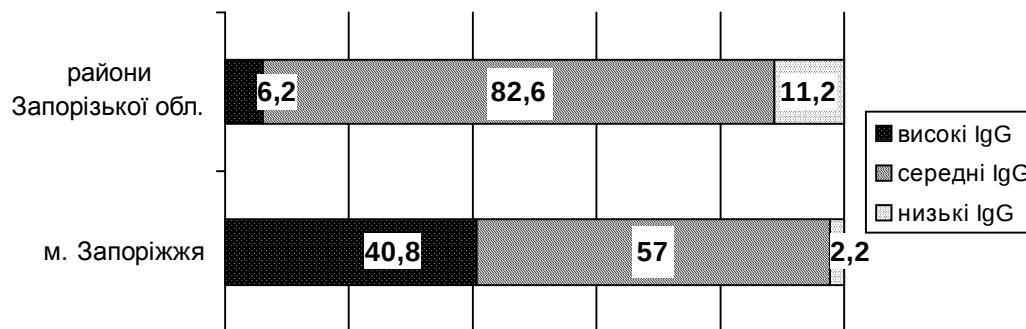


Мал. 2. Напруженість імунітету проти ВПГ 1/2 у вагітних, мешканок Запорізької області.

Як видно з мал. 1 та 2, сила імунної відповіді на різні персистуючі віруси була неоднаковою. Так, цитомегаловіруси були більш імуногенними, ніж віруси герпесу 1-го та 2-го типів, на що вказувала значно менша кількість серед серопозитивних вагітних жінок з високим рівнем специфічних до ВПГ 1/2 антитіл (13,0 % у районах області та 6,7 % у м. Запоріжжі проти 45,0 та 69,3 % відповідно до

ЦМВ). Слід зауважити, що більшість з імунних до ВПГ 1/2 мешканок районів області мали низькі титри антигерпетичних імуноглобулінів (54,2 %), що сприяло рецидивам простого герпесу і під час вагітності. Хоча до ЦМВ мешканки сільської місцевості були захищені краще, але 20,5 % (проти 12,9 % у м. Запоріжжі) із серопозитивних вагітних мали недостатній рівень специфічних антитіл.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Напруженість імунітету проти вірусу краснухи у вагітних, мешканок Запорізької області.

Схожі особливості специфічного серологічного профілю були нами зареєстровані і відносно вірусу краснухи. Мешканки великого міста були краще захищені проти збудника краснухи, ніж ті, що проживали у сільській місцевості, що віддзеркалилося як на значній кількості жінок з високим рівнем специфічних антитіл (40,8 проти 6,2 % у районах області), так і незначною кількістю тих, хто мав низькі титри специфічних імуноглобулінів (2,2 проти 11,2 % відповідно).

Висновки

1. Вагітні сільської місцевості були гірше захищеними проти вірусу краснухи, на що вказували як значна кількість серонегативних (14,4 проти 7,9 % у м. Запоріжжі), так і низькі середні рівні специфічних IgG зі значною кількістю серопозитивних жінок з низьким титром специфічних антитіл (11,2 проти 2,2 % у м. Запоріжжі).

2. Більшість жінок фертильного віку обох груп були імунними до персистуючих вірусів TORCH-комплексу. Проте, більш напруженим імунітет до ЦМВ і ВПГ 1/2 був у вагітних, які мешкають у м. Запоріжжі, а серед серопозитивних сільських мешканок 54,2 % щодо ВПГ 1/2 та 20,5 % щодо ЦМВ мали недостатні титри специфічних антитіл (проти 19,1 та 12,3 % жінок м. Запоріжжя відповідно).

3. В обох групах порівняння були жінки із серологічними маркерами гострого інфекційного процесу, спричиненого ВПГ 1/2 та ЦМВ (наявність у крові специфічних IgM), і лише у крові 2,4 % мешканок обласного центру зареєстровано позитивні IgM до вірусу краснухи.

4. Жінки фертильного віку, які мешкають у сільській місцевості, гірше захищені проти вірусних чинників TORCH-комплексу, ніж такі, що мешкають у великих містах, і складають групу ризику за можливістю виникнення гострого процесу під

час вагітності з вірогідним внутрішньоутробним інфікуванням плоду.

Література

1. Баранова И.П., Керимова Ж.Н., Коннова О.А. Факторы риска манифестных форм цитомегаловирусной инфекции при внутриутробном заражении // Юбил. науч. конф., посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина: Материалы. – СПб: Человек и здоровье, 2007. – С. 215-216.
2. Al-Ali H.G., Gassen S.A. Follow-up of pregnant women with active cytomegalovirus infection // East Mediterr Health. – 2000. – N 5. – P. 5-15.
3. Давыдова Т.В., Кравец Е.Б. Структура заболеваемости внутриутробными инфекциями по Томску за 2001-2006 гг. // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI Конгресса педиатров России (Москва, 5-8 февраля 2007 г.). – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 192-193.
4. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, N 4. – P. 680-715.
5. Костарева Л.П. Профілактика перинатальної патології у вагітних з синдромом плацентарної недостатності інфекційного генезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – О., 2006. – 19 с.
6. Швець Г.І. Рання діагностика та удосконалення терапії новонароджених від матерів, інфікованих вірусом герпесу звичайного 2-го типу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2007. – 20 с.
7. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции / В.Л. Тютюнник, Н.В. Орджоникидзе, Н.А. Зыряева и др. // Акушерство и гинекология. – 2002. – №1. – С. 9-11.
8. Марданлы С.Г. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций TORCH-группы, их значение в возникновении внутриутробной патологии при иммунодепрессивных состояниях // Юбил. науч. конф., посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина: Материалы. – СПб: Человек и здоровье, 2007. – С. 265-266.
9. Ніколаєва С.В. Прегравідарна підготовка та ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на фоні герпесвірусної інфекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – О., 2007. – 20 с.
10. Johnson K.E. Overview of Torch infections // UpToDate, 2002.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

12. Лабораторная диагностика инфекций TORCH-комплекса / Я.Б. Бейки, Н.Н. Сбитнева, М.М. Фадеева и др. // Клини. лаб. диагностика. – 2001. – №11. – С. 32-36.

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

ANALYSIS OF THE SPECIFIC PREGNANT'S IMMUNOLOGICAL PROFILE ABOUT VIRAL CAUSATIVE AGENTS OF THE TORCH-COMPLEX

O.V. Usachova

SUMMARY. *In this article the results about specific immunological investigation of the 302 pregnant about cytomegaloviruses, herpes viruses of the 1, 2 types and virus of rubella have been produced. On the base of these findings we have detected the groups of the risk about the probable intrauterine infection of the fetus.*

Key words: *cytomegalovirus, herpes viruses of the 1, 2 types, virus of rubella, specific immunological type, pregnant.*

Отримано 23.02.2010 р.

© Васильєва Н.А., Івахів О.Л., 2010
УДК 616.993.192.1-08

Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРЕАПЛАЗМОЗОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Уреаплазмоз виявлено у 31,1-48,4 % жінок, обстежених у зв'язку з обтяженим акушерським анамнезом чи патологією вагітності, та їх статевих партнерів. Найбільш ефективною виявилась комбінована терапія із застосуванням доксицикліну в комбінації з лавомаксом (82,7 % позитивних результатів після одного курсу лікування). Під час вагітності можна рекомендувати дозволені макроліди та специфічний імуноглобулін.

Ключові слова: уреаплазмоз, лікування, антибіотики, імунокорекція.

Серед причин патології вагітності і розвитку плода останнім часом все більшу роль відіграє уреаплазмоз. Збудник цієї недуги належить до факультативних патогенів урогенітального тракту, здатних за певних умов (стрес, вагітність, імунодефіцит) спричинювати інфекційно-запальні процеси сечостатевої системи, частіше в асоціації з іншими патогенними і умовно-патогенними

мікроорганізмами [1, 2]. На тлі цієї патології зростає ризик виникнення гестаційних ускладнень (порушення об'єму навколоплідних вод, передчасні пологи тощо), погіршується внутрішньоутробний розвиток плода, можливе утворення вад плода [3], зниження рівня здоров'я новонароджених [1, 4]. Найчастіше при урогенітальних інфекціях виявляють *Ureaplasma urealyticum*. Частота колонізації уреаплазмами сечостатевої системи у статевозаплідних жінок складає від 40 до 80 % [2]. Дещо нижчий рівень колонізації статевих органів у чоловіків. Попри часте виявлення уреаплазм у хворих з клінічними проявами запального процесу сечостатевої системи і ще частіше – в осіб без жодних ознак хвороби, лише з лабораторним підтвердженням діагнозу, питання адекватного лікування уреаплазмозу до цього часу залишається не вирішеним. Тому метою нашого дослідження було розроблення ефективних схем терапії пацієнтів з уреаплазмозом.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти і методи

У 2006-2010 рр. в обласному центрі TORCH-інфекцій спостерігали 320 осіб з уреаплазмозом, з них 199 жінок, обстежених цілеспрямовано у зв'язку з обтяженим акушерським анамнезом чи патологією вагітності, і 121 чоловіка. Діагноз уреаплазмозу встановлювали на підставі виявлення методом імуноферментного аналізу (ІФА) специфічних IgG у крові, а також знаходження антигенів збудника при дослідженні мазків (у чоловіків з уретри, у жінок – з уретри, вагіни і цервікального каналу) у реакції прямої імуофлюоресценції (ПІФ), ідентифікації ДНК уреаплазми в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР). Для діагностики інших TORCH-інфекцій визначали в ІФА антитіла класів IgM, IgG проти вірусів простого герпесу I та II типів, цитомегаловірусу,

токсоплазми, мікоплазми, трихомонад, хламідій, в окремих випадках – ПІФ і ПЛР.

Статистичну обробку матеріалу проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

В області щорічно зростає не лише кількість осіб, обстежених на наявність уреаплазмозу, а й частота виявлення інфікованих. Так, у межах скринінгових досліджень вагітних на наявність TORCH-інфекцій за останні 4 роки виявлено 260 жінок з уреаплазмозом; частота позитивних результатів у різні роки коливалась від 31,1 до 48,4 % з числа обстежених (табл. 1). При паралельному обстеженні статевих партнерів позитивні результати співпали у 54,5 %.

Таблиця 1

Результати обстеження на уреаплазмоз вагітних та їх статевих партнерів

Контингент	Роки обстеження					Р зом
	2006	2007	2008	2009	3 міс. 2010	
Жінки	64	103	125	230	75	597
у т. ч. позитивні	31 (48,4 %)	32 (31,1 %)	58 (46,4 %)	113 (49,1 %)	26 (34,7 %)	260 (43,5 %)
Статеві партнери позитивних жінок	15	17	34	86	23	175
у т.ч. позитивні	8 (57,1 %)	13 (76,5 %)	23 (67,6 %)	40 (46,5 %)	8 (34,8 %)	92 (52,6 %)

Основними контингентами обстежених були: жінки з обтяженим акушерським анамнезом (108), вагітні з виявленою акушерською патологією (53), з різною гінекологічною патологією (21), непліддям, при плануванні вагітності; статеві партнери цих жінок (108), у деяких випадках – хворі на артрит, простатит. Пацієнти були віком від 14 до 46 років.

У жодному випадку уреаплазмоз не був моноінфекцією, завжди поєднувався з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом, у тому числі у 37,0 % – з мікоплазмозом, у 41,2 % – з хламідіозом, в 11,8 % – з трихомоніазом, у пооди-

нок випадках – з гарднерельозом. Зазначені результати співзвучні з даними, отриманими іншими авторами [1, 2].

У більшості випадків обстежені жодних клінічних проявів уреаплазмозу не відзначали. Діагноз встановлювали лабораторно на підставі виявлення у крові специфічних IgG у титрах від 1:5 до 1:160 (105), ідентифікації в мазках зі сечостатевих шляхів антигенів збудника у ПІФ (55) і/чи його ДНК у ПЛР (120) (табл. 2). Серед статевих партнерів жінок з уреаплазмозом збудника виявлено в середньому у 73,1 % осіб (коливання у різні роки від 57,1 до 76,5 %).

Таблиця 2

Лабораторне підтвердження уреаплазмозу в обстежених пацієнтів

Контингент	Число обстежених	Методи діагностики			Р зом
		ІФ	ПІФ	ПЛР	
Жінки	199	98 (49,2 %)	33 (16,6 %)	64 (32,2 %)	195 (98,0 %)
Чоловіки	121	7 (5,8 %)	22 (18,2 %)	56 (46,3 %)	85 (70,2 %)
Р зом	320	105 (32,8 %)	55 (17,2 %)	120 (37,5 %)	280 (87,5 %)

Під час вагітності для лабораторної діагностики використовували, як правило, серологічний

метод обстеження, поза вагітністю і в чоловіків перевагу надавали виявленню збудника в ПІФ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

або ПЛР. Так, у 75,0 % випадків у жінок з обтяженим акушерським анамнезом уреоплазми виявлено методом ПЛР, причому при одночасному обстеженні цей метод був більш чутливим та інформативним порівняно зі серологічним.

Дискусійним залишається питання терапії уреоплазмозу. Згідно з даними літератури, показаннями для проведення етіотропного лікування пацієнтів з уреоплазмозом є: наявність клініко-лабораторних ознак запалення сечостатевої системи; обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез; ускладнений перебіг вагітності, що не виключає інфікування плода [2]; планування вагітності найближчим часом через ризик розвитку ускладнень вагітності, патології плода і новонародженого [5]. У лікуванні доцільно застосовувати антибіотики, які здатні пригнічувати синтез білка на рибосомах (тетрацикліни, макроліди), чи ті, що блокують реплікацію і транскрипцію ДНК в уреоплазмах (нові фторхінолони) [6].

Встановлено, що хронічний уреоплазмоз перебігає на тлі суттєвих розладів імунної системи, зокрема пригнічення α - та γ -інтерферогенезу, зменшеної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, активних Т-лімфоцитів, зниження фагоцитарної та ферментативно-бактерицидної активності нейтрофілів і моноцитів [1, 4, 7]. Тому обґрунтованим є застосування у комплексній терапії індукторів ендogenous інтерфероноутворення, імуномодуляторів, адаптогенів тощо [6-8].

Проаналізовано ефективність лікування уреоплазмозу в 116 пацієнтів, з них у 61 жінки і 55

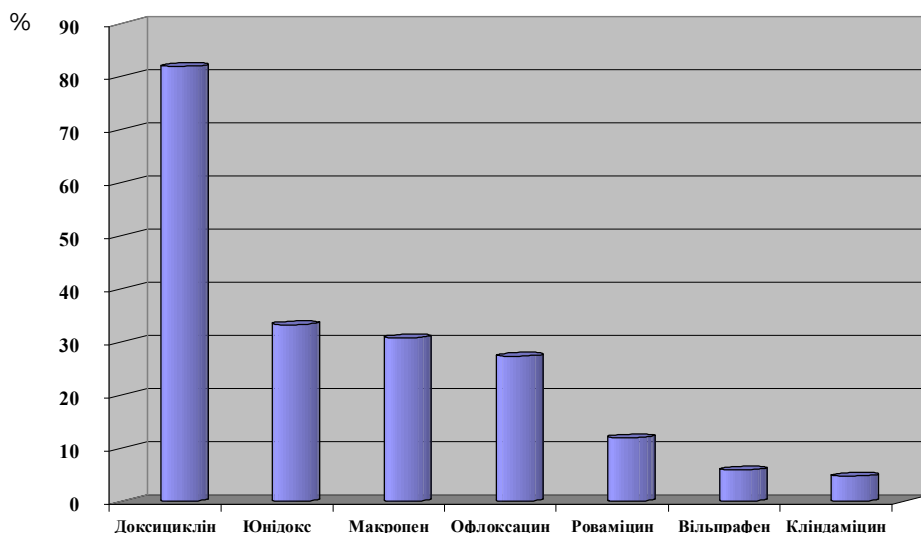
чоловіків. Здебільшого використовували антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, кліндаміцин, фторхінолони, які рекомендовані як препарати етіотропної терапії, у загальноприйнятих дозах у різних комбінаціях з імуномодуляторами та індукторами ендogenous інтерфероноутворення – циклоферон, імунофан, протеклазид, лавомакс.

Критеріями ефективності лікування були відсутність антигенів і/чи ДНК уреоплазм у мазках зі статевих органів, взятих через 2-3 тиж., 1 і 3 міс. після закінчення терапії.

За даними антибіотикограм виділених уреоплазм, відзначено високу чутливість збудників до доксицикліну, джозаміцину, еритроміцину, офлоксацину, рідше – до азитроміцину, тетрацикліну, в усіх випадках констатовано стійкість до кліндаміцину.

У зв'язку з частою нечутливістю уреоплазм до антибіотиків, більшість пацієнтів (64; 55,2 %) отримали декілька курсів антибіотикотерапії, у тому числі один курс – 52 особи, два – 37, три – 16, чотири – 7 і навіть 5 курсів – 4 хворих.

Найбільш ефективним з антибіотиків, що застосовували у комплексному лікуванні пацієнтів, виявився доксициклін – у 81,9 % осіб; позитивну дію юнідоксу відзначено в 33,3 %, макропену – у 30,8 %, офлоксацину – у 27,3 %, роваміцину – у 12,0 %; у вільпрафену і кліндаміцину ефективність була дуже низькою – 5,9 і 4,7 % (мал. 1). Інші антибіотики (еритроміцин, рокситроміцин, фромлід, рулід, кларитроміцин, гатифлоксацин, тавалік, тебріс, цефтриаксон, тетрациклін), які призначали пацієнтам, у тому числі враховуючи чутливість уреоплазм до деяких з них *in vitro*, виявились неефективними.

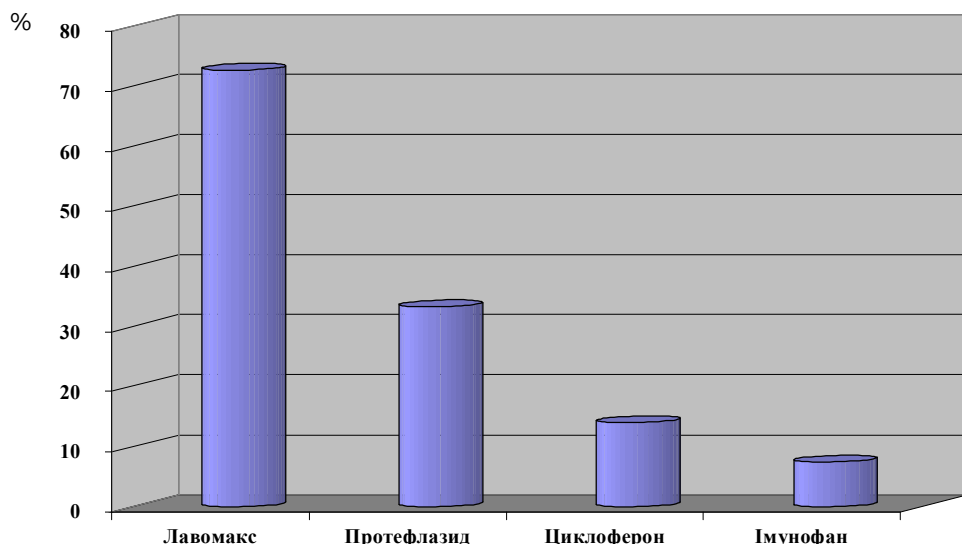


Мал. 1. Частота ефективності різних антибіотиків у комплексній терапії уреоплазмозу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначали також ефективність імуномодуляторів та індукторів ендogenous інтерфероноутворення, які застосовували за загальноприйнятими схемами одночасно з різними антибіотиками. Найкращі результати отримано при призначенні лавомаксу – позитивний ефект відзначено у

72,7 % пацієнтів, гірші результати були від застосування інших препаратів (мал. 2). Так, використання протекфлазиду дало позитивний результат у 33,3 % хворих, циклоферону – у 14,0 %, імунофану – лише у 7,4 % пацієнтів.



Мал. 2. Частота ефективності різних імуномодуляторів у комплексній терапії уреаплазмозу.

Найвдалішою для лікування хворих на уреаплазмоз виявилась схема, при якій одночасно застосовували доксициклін з лавомаксом – позитивний ефект після першого курсу лікування отримано у 82,7 % пацієнтів.

Високу ефективність лавомаксу у комплексному лікуванні уреаплазмозу можна, мабуть, пояснити тим, що він стимулює утворення α -, β - і γ -інтерферонів, володіє імуномодулюючим ефектом, посилює антитілоутворення, зменшує імунодепресію, відновлює співвідношення Т-хелпери/Т-супресори [9].

За нашими даними (лабораторний контроль – ПІФ, ПЛР через 2 тижні, 1 і 3 місяці після закінченого лікування), ерадикація уреаплазми настає значно пізніше, ніж звільнення організму пацієнтів від хламідій і мікоплазм.

Значні труднощі виникають при лікуванні вагітних з уреаплазмозом. Насамперед тому, що під час вагітності ані доксициклін, ані лавомакс не можуть бути призначені через можливу їх тератогенну дію. За необхідності лікування вагітних можна рекомендувати специфічний людський протиуреаплазмозний імуноглобулін, а з антибіотиків – дозволений спіраміцин (роваміцин), хоча їхня ефективність ще потребує додаткового дослід-

ження. Лікування статевих партнерів вагітних необхідно проводити одночасно у повному обсягу за прийнятою схемою з доведеною ефективністю.

Висновки

1. Уреаплазмоз у більшості хворих погано піддається лікуванню, пацієнти потребують призначення повторних курсів антибіотиків, які необхідно застосовувати з урахуванням чутливості збудників.
2. Кращу клінічну ефективність у комплексному лікуванні хворих виявляв доксициклін.
3. Для корекції імунітету у пацієнтів з уреаплазмозом доцільно застосовувати імуномодулятори та індуктори ендogenous інтерфероноутворення, кращим з яких виявився лавомакс.
4. Поєднане застосування доксицикліну з лавомаксом у загальноприйнятих дозах дозволило одразу отримати позитивний результат у 82,7 % пацієнтів.
5. Діагностику і лікування уреаплазмозу в жінок, особливо з обтяженим акушерським анамнезом, краще проводити на етапі планування наступної вагітності, обов'язково одночасно з їх статевими партнерами, з лабораторним контролем санації, а за необхідності – з призначенням по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вторних індивідуально підібраних схем терапії з урахуванням даних антибіотикограми виділеного збудника.

Література

1. Арестова И.М., Занько С.М., Русакевич П.С. Генитальные инфекции и беременность. – М., 2003. – 236 с.
2. Роль микоплазм в урогенитальной патологии / Кисина В.И., Прилепская В.Н., Соколовский У.В. и др. // Врач. – 2007. – № 2. – С. 3-6.
3. Лысенко К.А., Тютюнник В.Л. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 8-11.
4. Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров / Савичева А.М., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В., Кисина В.И. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – С. 11-22.
5. Белік І.Ю., Гордейкін М.І. Сучасні принципи ведення хворих на урогенітальний уреоплазмоз // Дерматологія та венерологія. – 2009. – № 1 (43). – С. 57-62.
6. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта // Лечащий врач. – 2004. – № 10. – С. 39-42.
7. Халіль Ахмад Халіль Абу Сара. Особливості клінічного перебігу, діагностики, терапії і контролю ерадикації урогенітального мікоплазмозу у жінок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Київ, 2008. – 33 с.

8. Берая Д.Я. Клинико-патогенетическое лечение микоплазмозов у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Київ, 2008. – 33 с.

9. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П. Об иммуномодулирующем влиянии лавомакса на антигенспецифическую активацию Т-лимфоцитов в условиях *in vitro* // Лавомакс в клинической практике: Сб. статей. – 2009. – С. 19-26.

THE OPTIMIZATION OF TREATMENT OF THE UREAPLASMOSIS PATIENTS

N.A. Vasylieva, O.L. Ivakhiv

SUMMARY. *Ureaplasmosis is detected in 31,1 – 48,4 % at purposeful investigation of women, that have compromised obstetric history or pathology of pregnancy, and their sexual partners. It appears that the most effective is combined therapy with the using of doxycycline in combination with lavomax (82,7 % of positive results after one course of treatment). During pregnancy are allowed the macrolides and specific immunoglobulin.*

Key words: *ureaplasmosis, treatment, antibiotics, immunocorrection.*

Отримано 26.05.2010 р.

© Матейко Г.Б., Заремба І.О., Остяк Р.С., 2010
УДК 618.3-06:618.1-022:578.825.11

Г.Б. Матейко, І.О. Заремба, Р.С. Остяк

ВМІСТ СЕКРЕТОРНОГО IgA І МІКРОБІОЦЕНОЗ ПІХВИ У ВАГІТНИХ ІЗ ГЕРПЕТИЧНОЮ І ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЯМИ

Івано-Франківський національний медичний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня

Вивчено ефективність комплексної терапії з використанням імуноотропних засобів (специфічні імуноглобуліни для внутрішньом'язового введення, препарат рекомбінантного α -2b-інтерферону віферон у свічках) і пробіотиків у вагітних із герпетичною інфекцією (ГІ) і цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) на підставі оцінки стану місцевого імунітету. Комплексна терапія сприяла зростанню вмісту вагінального sIgA у всіх вагітних із ГІ і ЦМВІ, нормалізації мікробіоценозу у вагітних із гострими і хронічними латентними

формами, зниженню частоти бактерійного вагінозу і неспецифічного вагініту у вагітних з хронічними активними формами цих інфекцій.

Ключові слова: вагітні, герпетична і цитомегаловірусна інфекції, місцевий імунітет, імуноотропні засоби.

Відповідно до сучасних уявлень [1-4], перебіг ГІ і ЦМВІ залежить як від факторів вірусу, так і від факторів господаря, особливо стану його імунної

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

системи. Першим захисним механізмом, імунним бар'єром, що забезпечує захист організму від герпесвірусів, є система місцевого імунітету. Одним із найважливіших показників стану місцевого захисту є мікробний біоценоз і рівень секреторного IgA (slgA), яким належить провідна роль у забезпеченні функціональної повноцінності слизової піхви. Порушення у локальних протимікробних бар'єрах, недостатній синтез slgA сприяють поширенню інфекційного процесу з наступною системною відповіддю організму і несприятливим його впливом на вагітність, розвиток плода. Тому задовільний стан місцевого імунітету є важливим фактором опірності і локалізації патологічного процесу при ГІ і ЦМВІ.

Враховуючи вищесказане, ми поставили мету – вивчити ефективність запропонованої нами комплексної терапії з використанням імуноотропних засобів у вагітних із ГІ і ЦМВІ на підставі оцінки стану мікробіоценозу піхви і вмісту slgA у вагінальних змивах.

Пацієнти і методи

Відповідно до мети ефективність лікувальних заходів вивчали у 51 жінки з ГІ і 45 жінок з ЦМВІ. Вагітних розділили на дві підгрупи. I підгрупу склали вагітні з ГІ і ЦМВІ, які отримували загальноприйняті лікувальні засоби згідно наказу МОЗ України № 503 від 2002 р. Профілактику і терапію ускладнень вагітності у них здійснювали з допомогою дезінтоксикаційної терапії, препаратів, що розширюють судини ФПК (еуфілін, но-шпа, папаверин), нормалізують трофічну і транспортну функцію плаценти (глюкоза з аскорбіновою кислотою, кокарбоксілаза, ессенціале), дезагрегантів (курантил, трентал), метаболічної терапії (рибофлавін, ліпоєва кислота, пантотенат кальцію, токоферолу ацетат, рибоксин, оротат

калію, піридоксаль фосфат), комплексу вітамінів з антиоксидантами і мікроелементами (вітрум-пренатал, прегнавіт). У II підгрупу ввійшли вагітні з ГІ і ЦМВІ, яких лікували за розробленими нами методами комплексної терапії (аналог ацикловіру гевіран у таблетках у поєднанні із специфічними імуноглобулінами для внутрішньом'язового введення, препаратом рекомбінантного α -2b-інтерферону віфероном у свічках і пробіотиком лактобактерином), спрямованої на пригнічення реплікації вірусу, стимуляцію синтезу інтерферону, корекцію системи імунологічної регуляції, відновлення біоценозу родових шляхів.

Вміст slgA у вагінальних змивах вивчали методом твердофазного ІФА з використанням набору фірми „Вектор-Бест” (Новосибірськ) і розраховували на 1 г загального білка, визначеного за біуретовою реакцією. Облік результатів реакції здійснювали фотометрично при довжині хвилі 450 нм. Вагінальний змив брали зі слизової оболонки заднього склепіння піхви стерильним 0,85 % розчином хлориду натрію у кількості 1 мл.

Мікробіоценоз родових шляхів вивчали шляхом мікроскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, Романовським-Гімзою, та вологих. Тип біоценозу піхви оцінювали за класифікацією Є.Ф. Кира [5].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи вміст slgA у вагінальних змивах вагітних з ГІ, які отримували різне лікування (табл. 1), слід відмітити наступне. Після традиційної терапії у I підгрупі вагітних з всіма формами ГІ – гострою, хронічною активною з вірусемією та без неї, хронічною латентною з вірусоносійством у цервікальному каналі (ЦК) – вміст slgA у вагінальних змивах не змінювався порівняно з його показниками до лікування ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Вміст slgA у вагінальних змивах вагітних з ГІ при різних методах лікування ($M \pm m$)

Вагітні з різними формами ГІ	Вміст slgA (г/л)		
	До лікування	Після лікування	
		I підгруп	II підгруп
Гостр (n=10)	0,161±0,040 ¹	0,178±0,035 ¹	0,231±0,032 ^{1,2,3}
Хронічн ктивн без вірусемії (n=14)	0,109±0,018 ¹	0,122±0,020 ¹	0,186±0,018 ^{1,2,3}
Хронічн ктивн з вірусемією (n=14)	0,177±0,016 ¹	0,191±0,015 ¹	0,218±0,013 ^{1,2}
Хронічн л тентн (n=13)	0,160±0,020 ¹	0,173±0,019 ¹	0,206±0,014 ^{1,2,3}

Примітки (тут і далі): 1 – вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно із здоровими вагітними ($0,282 \pm 0,065$ г/л); 2 – до і після лікування в II підгрупі; 3 – після лікування в I і II підгрупах.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Після комплексної терапії у II підгрупі вагітних з ГІ спостерігали підвищення вмісту sIgA порівняно з таким до лікування при всіх формах ГІ ($p^2 < 0,05$). У жінок з гострою ГІ він зростав до $(0,231 \pm 0,032)$ г/л, хронічною активною без вірусемії – до $(0,186 \pm 0,018)$ г/л, хронічною активною з вірусемією – до $(0,218 \pm 0,013)$ г/л, хронічною латентною з вірусоносійством у ЦК – до $(0,206 \pm 0,014)$ г/л. Однак показники sIgA у II підгрупі були нижчими ($p^4 < 0,05$), ніж у здорових вагітних, і вищими ($p^3 < 0,05$), ніж у вагітних I підгрупи, за винятком жінок із хронічною активною ГІ з вірусемією – $(0,191 \pm 0,015)$ проти $(0,218 \pm 0,013)$ г/л, $p^3 > 0,05$.

Аналогічну закономірність щодо вмісту sIgA у вагінальних змивах спостерігали у вагітних з ЦМВІ

(табл. 2). Привертало увагу більш виражене і достовірне ($p^2 < 0,05$) зростання його вмісту після лікування у II підгрупі вагітних з гострою – до $(0,236 \pm 0,014)$ г/л, хронічною активною – до $(0,198 \pm 0,012)$ г/л, хронічною субклінічною – до $(0,209 \pm 0,018)$ г/л і хронічною латентною ЦМВІ з вірусоносійством у ЦК – до $(0,241 \pm 0,018)$ г/л, який був достовірно нижчим, ніж у здорових вагітних ($p^4 < 0,05$), і вищим, ніж у вагітних I підгрупи з хронічними активними і субклінічними формами інфекції ($p^3 < 0,05$). Тоді як у I підгрупі вміст sIgA до і після лікування у вагітних з гострою ЦМВІ, хронічною активною, субклінічною і латентною з вірусоносійством у ЦК достовірно не відрізнявся ($p^1 > 0,05$).

Таблиця 2

Вміст sIgA у вагінальних змивах вагітних з ЦМВІ при різних методах лікування ($M \pm m$)

Вагітні з різними формами ЦМВІ	Вміст sIgA (г/л)		
	До лікування	Після лікування	
		I підгрупа	II підгрупа
Гостра (n=11)	$0,205 \pm 0,016^1$	$0,215 \pm 0,013^1$	$0,236 \pm 0,014^{1,2}$
Хронічно активна (n=10)	$0,125 \pm 0,019^1$	$0,146 \pm 0,016^1$	$0,198 \pm 0,012^{1,2,3}$
Хронічно субклінічна (n=12)	$0,145 \pm 0,021^1$	$0,152 \pm 0,016^1$	$0,209 \pm 0,018^{1,2,3}$
Хронічно латентна (n=12)	$0,199 \pm 0,021^1$	$0,220 \pm 0,016^1$	$0,241 \pm 0,018^{1,2}$

Дані про вплив лікування на стан мікробіоценозу піхви у вагітних з ГІ свідчать, що після традиційної терапії зменшився ($p < 0,05$) відсоток осіб з неспецифічним вагінітом – серед жінок з гострою ГІ до 50,0 %, з хронічною активною без вірусемії до 42,9 %, з хронічною активною із вірусемією до 42,9 %, а також серед вагітних з гострою і хронічною активною ГІ без вірусемії були жінки з проміжним типом мікробіоценозу – відповідно 16,7 і 14,2 %. Однак частота бактерійного вагінозу у вагітних з усіма формами ГІ до і після лікування не змінювалась і залишалась високою ($p > 0,05$). Традиційна терапія також не впливала на мікробіоценоз вагітних із латентними формами ГІ з вірусоносійством у ЦК.

Після комплексної терапії у вагітних II підгрупи з гострою ГІ і хронічною латентною з вірусоносійством у ЦК практично нормалізувався мікробіоценоз піхви – відсоток жінок з нормоценозом становив відповідно 50,0 і 46,1 %, з проміжним типом мікробіоценозу – 50,0 і 53,9 % за відсутності цих типів мікробіоценозу у жінок до лікування. Після комплексної терапії у вагітних з даними формами ГІ випадків бактерійного вагінозу і неспецифічного вагініту не було, а до лікування вони реєструвались у значного відсотка вагітних. Крім

того, серед жінок з хронічною активною ГІ без вірусемії і з вірусемією достовірно ($p < 0,05$) знизився відсоток осіб з бактерійним вагінозом – до 7,1 і 14,3 %, зріс відсоток осіб з проміжним типом мікробіоценозу – відповідно до 64,3 і 71,4 %, який був вищим, ніж у вагітних з аналогічними формами ГІ в I підгрупі ($p < 0,05$), а також не реєстрували неспецифічний вагініт.

У вагітних з ЦМВІ порушення мікробіоценозу піхви виражені в меншій мірі, ніж у вагітних з ГІ. Тому після курсу загальноприйнятого лікування у жінок I підгрупи з гострою і хронічною активною ЦМВІ неспецифічний вагініт не виявляли, зростала ($p < 0,05$) частота бактерійного вагінозу і знижувалась частота неспецифічного вагініту у жінок з хронічною субклінічною інфекцією – відповідно до 83,3 і 16,7 %, а також зростала частота проміжного типу мікробіоценозу і знижувалась частота бактерійного вагінозу у жінок із латентною інфекцією з вірусоносійством у ЦК – відповідно до 50,0 і 33,3 %.

Відсутність неспецифічного вагініту після традиційної терапії у жінок з гострою і хронічною активною ЦМВІ, зниження його частоти у жінок з хронічною субклінічною ЦМВІ ($p < 0,05$) можна пояснити застосуванням вагінальних свічок з антибактер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

йним ефектом (поліжинакс) у зв'язку з розвитком кольпіту і цервіциту.

У всіх вагітних з ЦМВІ в II підгрупі неспецифічний вагініт після комплексної терапії не діагностували. У жінок з гострою і хронічною латентною ЦМВІ дисбіоз піхви не виявляли, у них діагностували нормоценоз (відповідно 60,0 і 50,0 %) і проміжний тип біоценозу (40,0 і 50,0 %). Порівняно з I підгрупою, у жінок з латентною ЦМВІ зростала частота нормоценозу (50,0 проти 16,7 %, $p < 0,05$), у жінок з хронічною активною і субклінічною формами інфекції – проміжного типу мікробіоценозу (відповідно 80,0 проти 40,0 і 50,0 проти 0 %, $p < 0,05$), а також спостерігали зниження частоти бактерійного вагінозу у жінок із субклінічною ЦМВІ (16,7 проти 83,3 %, $p < 0,05$).

Висновки

1. Комплексна терапія сприяла зростанню вмісту IgA у вагінальних змивах всіх вагітних із ГІ і ЦМВІ, нормалізації мікробіоценозу у вагітних з гострими і хронічними латентними формами цих інфекцій, зниженню частоти бактерійного вагінозу і неспецифічного вагініту, зростанню частоти нормоценозу і проміжного типу мікробіоценозу у вагітних з хронічними активними ГІ і ЦМВІ.

2. Вивчення стану місцевого імунітету допоможе дати патогенетичну оцінку імунної відповіді вагітних на ГІ і ЦМВІ, з'ясувати причини їх активації в гестаційному періоді. Оцінка виявлених змін в імунному статусі матиме важливе значення для глибшого розуміння патогенетичних механізмів виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із ГІ і ЦМВІ, розробки ефективних методів лікування.

Література

1. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и беременность // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 6. – С. 3-6.
2. Белобородова Н.В. О микрофлоре хозяина и её участии в ответе на инфекцию // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 9. – С. 44-48.
3. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 7-13.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 604 с.
5. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб: Нева-Люкс, 2001. – 363 с.

CONTAIN OF SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A AND MICROBIocenosis OF VAGINA AT PREGNANT WITH HERPES AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

H.B. Mateyko, I.O. Zaremba, R.S. Ostyak

SUMMARY. *The effectiveness of complex therapy with immunofacient drugs (specific immune globulins for intramuscular injection, α -2b recombinant interferon viferon in suppositories) and probiotics at pregnant with herpes and cytomegalovirus were under study. Complex therapy promotes increasing of immune globulin A in vagina secret at all pregnant with herpes and cytomegalovirus, normalization of microbiocenosis at pregnant with acute and chronic infection latent forms, decreasing of bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis at pregnant with chronic active forms of these infections.*

Key words: *pregnant women, herpes and cytomegalovirus infection, local immunity, immunofacient drugs.*

Отримано 15.01.2010 р.

© Колектив авторів, 2010
УДК 616.98-097:578.828.6-02:612.013.1

**А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдик, Г.П. Горобець, Н.С. Гойдик,
О.Б. Квасницька**

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ У ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса,
Одеський обласний Центр профілактики і боротьби зі СНІДом

Вивчали порушення гомеостазу у 100 ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному Центрі профілактики і боротьби зі СНІДом. Було встановлено, що у хворих на СНІД має місце поліорганна недостатність, яка прогресує залежно від ступеня імунологічної недостатності. А це, у свою чергу, ставить закономірне питання про те, що поряд зі специфічною антиретровірусною терапією та боротьбою з інфекційними ускладненнями треба розширити патогенетичну терапію поліорганної недостатності, що особливо важливо зараз, коли можливості специфічної терапії зростають.

Ключові слова: гомеостатичні показники, ВІЛ-інфекція/СНІД, рівень CD4+-Т-лімфоцитів, поліорганна недостатність.

На даний час ВІЛ-інфекція/СНІД – це найважливіша проблема міжнародного рівня. Вона є однією з найбільш гострих не тільки медичних, але і соціальних проблем, що представляють загрозу здоров'ю населення [1-3]. Епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу охоплені всі адміністративні території. Щодоно в Одеській області реєструється біля 10 нових випадків ВІЛ-інфекції. Рівень поширеності ВІЛ-інфекції в регіоні займає одне з перших місць в Україні. На початок 2007 р. в області було виявлено більш 28 тисяч ВІЛ-інфікованих осіб, зареєстровано 13434 випадки ВІЛ-інфекції в різних стадіях перебігу, 3032 хворих на СНІД, з яких вже померло 2024 хворих [4].

Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що у поєднанні з імунodefіцитом обумовлюють тяжкість клінічного перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології [5-7]. Внаслідок цього у хворих

спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що у значній мірі негативно впливають на перебіг захворювання.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було виявити та проаналізувати роль порушень гомеостазу у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу.

Пацієнти і методи

Нами були проаналізовані окремі показники гомеостазу у 100 хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному Центрі по профілактиці і боротьбі зі СНІДом. При аналізі матеріалу враховували клінічний діагноз, клінічну стадію ВІЛ-інфекції, патогенетичну стадію ВІЛ-інфекції, опортуністичні інфекції, супутні захворювання, дані імунологічних досліджень, інструментальні й лабораторні методи обстеження, лікування. Вивчали зміни таких показників гомеостазу: загального аналізу крові та сечі, біохімічних показників крові залежно від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів. Дані показники ми аналізували у хворих при вступі та завершенні лікування. Усі пацієнти отримували базову терапію і симптоматичне лікування залежно від супутньої патології. Застосовувалися препарати ВААРТ у схемах, передбачених протоколами МОЗ: комбівір, ламівудин, епівір, вірасепт, ставудин. Зі 100 досліджуваних хворих померли 43 людини.

Результати досліджень та їх обговорення

Загальна характеристика вивченої групи була такою: з 100 ВІЛ-інфікованих хворих віком від 20 до 30 років було 23 %; від 30 до 40 років – 43 %, від 40 до 50 років – 33 %, від 50 років і вище – 1 %. Серед них чоловіків – 63 %, жінок – 37 %, міських жителів – 79 %, сільських – 21 %. У всіх обстежених діагностовано ВІЛ-інфекцію у стадії СНІДу на підставі клініки й імунологічного дослідження.

При аналізі патогенетичної стадії ВІЛ-інфекції за ступенем імунологічної недостатності, залежно

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів, у II стадії було 7 осіб, у III стадії – 21, у IV стадії – 72 хворих.

Одночасно у ВІЛ-інфікованих були виявлені такі захворювання: гепатит (у 93 % хворих), пієлонефрит – 81 %, ВІЛ-асоційована енцефалопатія – 61 %, токсоплазмоз – 42 %, цитомегаловірусна інфекція – 51 %, герпес – 20 %, Епштейна-Барр інфекція – 4 % хворих.

З патологоанатомічних і клінічних даних 43 померлих ми отримали такі висновки про причину смерті, які розділили на групи, це: патологія нирок, патологія печінки, легенів, нервової системи, інфекційна патологія та патологія інших органів і систем. При патології нирок спостерігали паренхіматозну дистрофію (11 чол.), повнокров'я нирок (8), вогнищевий інтерстиціальний нефросклероз (2), нефрит (2), ниркову недостатність (1), хронічний пієлонефрит у стадії загострення (37).

Порушення з боку печінки були такими: паренхіматозна дистрофія печінки (12), повнокров'я печінки (9), дифузний хронічний активний гепатит у стадії формуючого цирозу (6), асцит (7), цироз печінки (1), субтотальний жировий гепатоз (1), хронічний гепатит у стадії загострення (13), хронічний інтерстиціальний паренхіматозний гепатит у стадії загострення (1), інтерстиціальний, токсичний, серозний гепатит (2), специфічний продуктивний гепатит (1), інтерстиціальний продуктивний гепатит (2), хронічний токсичний гепатит у стадії загострення (1), інтерстиціальний серозний дифузний гепатит (9), печінково-ниркова недостатність (2).

Патологія легенів характеризувалася як: повнокров'я легень (7), набряк легень (24), бронхопневмонія (19), пневмонія (21), дисемінований туберкульоз легень (10), серозний плеврит (1), хронічний бронхіт у стадії загострення (11), зарощування плевральних порожнин (1), двобічний гідроторакс (1), вогнищевий пневмосклероз (5), дифузний пневмосклероз (8), вогнищева емфізема легень (6), легенево-серцева недостатність (4).

З боку нервової системи: менінгоенцефаліт (8), прогресуючий мультифокальний лейкоенцефаліт (1), фібрилярно-протоплазматична астроцитома спинного мозку (1), вогнищевий некротичний енцефаліт (1), підгострий енцефаліт (1), набутий токсоплазмоз, мозкова форма: продуктивний інтерстиціальний гранулематозно-некротичний енцефаліт (1), ВІЧ-асоційована енцефалопатія (13), серозний менінгіт (1), набряк головного мозку (26), набряк головного і спинного мозку з уклиненням оливи мозочка у великий потиличний отвір (1), серозний лептоменінгіт (9), дифузний серозно-гнійний лептоменінгіт (1), дифузний бактерійно-мікозний лептоменінгіт (1).

Зареєстрована інфекційна патологія: поширений кандидоз з ураженням слизових оболонок порожнини рота, стравоходу, внутрішніх органів (35), кандидамікоз (3), набутий токсоплазмоз, генералізована форма (1), оперізувальний лишай (1).

Ураження інших органів і систем: кахексія (33), виражена паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів (21), лімфаденопатія (21), паренхіматозна дистрофія міокарда (12), повнокров'я міокарда (8), міокардит (12), початковий генералізований атеросклероз з переважним ураженням аорти (3), гіпертрофія лівого шлуночка (1), повнокров'я селезінки (7), хронічний панкреатит (4), портальна гіпертензія з варикозним розширенням вен стравоходу, ерозійною кровотечею (1), токсична анемія (6), спленіт (3), лімфаденіт (5), катаральний ентероколіт (1), серозний перитоніт (1), поліорганна недостатність (4).

Аналізуючи показники загального аналізу крові у загальній групі хворих (табл. 1) та у хворих залежно від ступеня імунологічної недостатності (табл. 2) до та після лікування, ми відмічали значні зміни, причому вони наростають в залежності від рівня CD4+-лімфоцитів. Це особливо стосується анемії (зменшується кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну) з одночасним підвищенням ШОЕ.

Таблиця 1

Загальний аналіз крові у хворих на СНІД

Пок зник	n	До лікув ння (M±m)	Після лікув ння (M±m)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	98	2,90±0,01	3,13±0,05
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	97	215,17±12,84	227,46±13,49
Гемоглобін, г/л	98	108,24±3,27	105,80±3,33
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	97	6,52±0,47	6,64±0,47
ШОЕ, мм/год	94	40,36±2,66	38,66±2,64

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Загальний аналіз крові у хворих в залежності від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів ($M \pm m$)

Пок зник	Вище 500 в 1 мкл			Від 500 до 200 в 1 мкл			Від 200 до 50 в 1 мкл			Менше 50 в 1 мкл		
	п	1	2	п	1	2	п	1	2	п	1	2
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	7	4,06 $\pm$ 0,26	3,99 $\pm$ 0,32	21	3,49 $\pm$ 0,27	3,42 $\pm$ 0,29	49	3,37 $\pm$ 0,13	3,34 $\pm$ 0,14	21	3,52 $\pm$ 0,20	3,25 $\pm$ 0,23
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	7	276,00 $\pm$ 28,88	283,10 $\pm$ 53,39	21	226,00 $\pm$ 33,82	218,90 $\pm$ 32,53	48	217,70 $\pm$ 19,11	227,00 $\pm$ 19,01	21	178,40 $\pm$ 20,46	218,90 $\pm$ 28,79
Гемоглобін, г/л	7	128,86 $\pm$ 7,17	127,43 $\pm$ 9,37	21	111,23 $\pm$ 8,02	106,00 $\pm$ 7,68	49	104,57 $\pm$ 4,71	105,39 $\pm$ 4,86	21	106,95 $\pm$ 6,70	99,33 $\pm$ 6,91
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	7	9,36 $\pm$ 2,42	6,78 $\pm$ 0,69	20	7,15 $\pm$ 0,94	6,70 $\pm$ 0,91	49	6,36 $\pm$ 0,69	6,54 $\pm$ 0,78	21	5,36 $\pm$ 0,87	6,78 $\pm$ 0,86
ШОЕ, мм/год	7	26,00 $\pm$ 11,75	27,43 $\pm$ 11,19	21	42,19 $\pm$ 6,16	36,48 $\pm$ 7,60	46	44,04 $\pm$ 3,75	41,87 $\pm$ 3,57	20	35,00 $\pm$ 5,29	37,50 $\pm$ 5,98

Примітки: 1 – до лікування, 2 – після лікування.

Також ми проаналізували зміни деяких показників гомеостазу у загальній групі хворих (табл. 3) та залежно від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів (табл. 4). По-перше, слід відмітити, що більшість показників знаходились на верхніх межах норми (білірубін, креатинін) або її перевищували – сечовина, АлАТ, АсАТ, тоді як виявлялась чітка гіпоальбумінемія, гіпонатріємія. Причому після лікування ці показники не покращувались.

Отже, ми бачимо значні зміни показників як загального, так і біохімічного аналізу крові, які мають тенденцію до погіршення залежно від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів.

Водночас, більшість порушень метаболізму зростають залежно від імунологічної недостатності – збільшились рівні сечовини, креатиніну, зменшились концентрація загального білка та альбуміну, зростала активність ЛДГ, АлАТ, АсАТ, амілази.

Таблиця 3

Біохімічний аналіз крові у загальній групі хворих

Пок зник	п	До лікув ння ($M \pm m$)	Після лікув ння ($M \pm m$)
Білірубін з г., мкмоль/л	99	17,56 $\pm$ 2,59	20,15 $\pm$ 3,18
Сечовин , мкмоль/л	41	9,82 $\pm$ 1,51	9,39 $\pm$ 1,20
Кре тинін, мкмоль/л	97	88,78 $\pm$ 7,17	93,34 $\pm$ 7,34
ЛДГ, од.	99	353,00 $\pm$ 50,85	390,84 $\pm$ 40,59
л Т, од.	94	46,79 $\pm$ 4,05	52,03 $\pm$ 4,36
с Т, од.	99	76,76 $\pm$ 7,95	85,24 $\pm$ 8,72
Глюкоз , ммоль/л	99	4,03 $\pm$ 0,15	3,84 $\pm$ 0,16
міл з , од.	40	78,40 $\pm$ 9,00	91,00 $\pm$ 12,15
Тригліцериди, ммоль/л	94	2,05 $\pm$ 0,11	2,05 $\pm$ 0,10
З лізо, мкмоль/л	78	14,88 $\pm$ 0,95	15,69 $\pm$ 0,94
льбумін, г/л	98	28,47 $\pm$ 1,03	26,67 $\pm$ 0,95
З г. білок, г/л	99	76,63 $\pm$ 1,29	74,60 $\pm$ 1,41
Сечов кислот , мкмоль/л	83	4,90 $\pm$ 0,26	5,54 $\pm$ 0,36
Н трій, ммоль/л	18	138,11 $\pm$ 1,67	125,66 $\pm$ 1,31
К лій, ммоль/л	18	5,25 $\pm$ 0,19	5,38 $\pm$ 0,31

Вищенаведене свідчить про те, що погіршення загального стану хворих на СНІД значною мірою залежить від порушень метаболізму, що і є однією з причин неефективного лікування аж до летального висліді. Комплексний характер порушень гомеостазу, обумовлений патологією печінки (зростання білірубіну, активності АлАТ, АсАТ,

зменшення рівня протеїнемії і особливо альбумінів крові), нирок (збільшення концентрації креатиніну, сечовини, тенденцією до гіпонатріємії, що поєднувалось з наявністю сечового синдрому [8-10]), причому ці метаболічні ознаки патології підтверджені даними морфологічних досліджень у померлих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Біохімічний аналіз крові у хворих залежно від абсолютної кількості CD4+-Т-лімфоцитів (M±m)

Пок зник	Вище 500 в 1 мкл			Від 500 до 200 в 1 мкл			Від 200 до 50 в 1 мкл			Менше 50 в 1 мкл		
	n	1	2	n	1	2	n	1	2	n	1	2
Білірубін з г., мкмоль/л	7	20,43± 9,95	9,00± 6,53	21	12,05± 1,84	11,29± 1,29	50	20,52± 3,53	27,56± 5,88	21	15,09± 3,49	15,09± 3,49
Сечовин , мкмоль/л	3	4,68± 1,32	3,85± 1,25	8	15,41± 7,20	9,16± 3,92	21	9,21± 1,53	9,80± 1,70	9	8,02± 1,55	10,52± 2,62
Кре тинін, мкмоль/л	7	62,28± 7,35	43,71± 4,05	21	83,33± 9,99	87,05± 11,02	48	87,67± 6,99	90,92± 7,69	21	105,62± 28,63	115,52± 27,60
ЛДГ, од.	7	221,9± 47,8	162,4± 42,6	21	360,5± 148,5	410,1± 152,7	50	340,1± 36,3	369,2± 36,3	21	419,9± 86,7	499,2± 84,2
л Т, од.	7	39,07± 13,49	50,79± 13,56	20	64,55± 14,64	68,65± 14,93	47	39,82± 3,86	45,93± 4,72	20	48,15± 7,77	50,29± 8,81
с Т, од.	7	61,00± 24,04	49,57± 8,19	21	95,29± 24,92	85,76± 17,13	50	65,80± 5,55	88,20± 11,88	21	89,57± 24,72	101,0± 25,84
Глюкоз ., ммоль/л	7	3,79± 0,72	3,14± 0,53	21	3,79± 0,40	3,79± 0,40	50	4,17± 0,20	3,99± 0,24	21	4,01± 0,26	3,79± 0,24
міл з , од.	3	42,00± 19,80	60,66± 30,61	7	66,00± 15,89	62,00± 16,13	22	84,00± 15,75	94,18± 15,39	8	87,50± 11,50	119,0± 46,35
Тригліцериди, ммоль/л	7	1,71± 0,43	1,15± 0,22	20	1,67± 0,18	1,67± 0,18	46	2,19± 0,16	2,28± 0,16	21	2,20± 0,27	2,20± 0,22
З лізо, мкмоль/л	5	22,50± 5,95	22,50± 5,51	19	16,34± 1,88	15,39± 1,82	35	15,30± 1,49	15,81± 1,33	19	10,66± 1,25	13,97± 2,06
льбумін, г/л	7	31,57± 3,28	33,86± 3,68	21	29,26± 2,84	25,48± 1,93	49	27,98± 1,34	26,02± 1,26	21	27,76± 2,39	27,00± 2,53
З г. білок, г/л	7	82,57± ±4,60	85,42± 4,76	21	78,76± 2,81	75,90± 2,41	51	76,35± 1,72	74,00± 2,15	20	53,00± 3,48	51,00± 2,61
Сечов кислот , мкмоль/л	7	4,77± 1,05	4,77± 1,12	20	5,64± 0,48	5,64± 0,64	36	4,38± 0,37	5,04± 0,62	20	5,16± 0,65	3,36± 0,72
Н трій, ммоль/л	2	142,0± 14,0	142,0± 14,0	2	142,0± 14,0	135,0± 12,1	10	136,4± 2,5	140,6± 1,5	4	138,5± 4,2	138,5± 4,0
К лій, ммоль/л	2	5,25± 2,40	5,25± 2,40	2	5,25± 2,40	5,25± 2,40	10	5,01± 0,25	5,01± 0,35	4	5,85± 0,72	6,45± 1,44

У цілому можна стверджувати, що у хворих на СНІД має місце поліорганна недостатність, яка прогресує залежно від ступеня імунологічної недостатності. А це, у свою чергу, ставить закономірне питання про те, що поряд зі специфічною антиретровірусною терапією та боротьбою з інфекційними ускладненнями треба розширити патогенетичну терапію поліорганної недостатності, що особливо важливо зараз, коли можливості специфічної терапії зростають.

Відносно можливих механізмів уражень різних органів, то це може бути не тільки пряма дія вірусів чи імунологічних механізмів, але й зростаюча гемічна гіпоксія внаслідок анемії, і це підтверджується підвищенням активності ЛДГ і, як наслідок, збільшенням АсАТ, що є виявом дистрофії паренхіматозних органів. Не слід забувати, що значні морфологічні порушення зареєстровані з боку центральної нервової системи, а це може бути

причиною складних регуляторних порушень функціонування органів і систем.

Висновки

1. Встановлені значні порушення з боку гомеостазу (збільшилися рівні сечовини, креатиніну, зменшувались концентрація загального білка та альбуміну, гіпонатріємія, зросла активність ЛДГ, АлАТ, АсАТ, амілази, знижувалась кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну з одночасним підвищенням ШОЕ), які мають тенденцію до погіршення залежно від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів.

2. Ефективність лікування СНІДу повинна базуватися не тільки на специфічній та антибактерійній терапії, але обов'язково включати корекцію функцій паренхіматозних органів залежно від характеру та ступеня їх ушкодження і нормалізації гомеостазу у цілому.

Література

1. Онищенко Г.Г. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации // Иммунология. – 2006. – № 6. – С. 356-361.
2. Захворюваність ВІЛ-інфікованих хворих на дерматовенерологічну патологію у Дніпропетровському регіоні / Святенко Т.В., Шевченко О.П., Сурменко М.С. та ін. // Дерматологія та венерологія. – 2008. – № 3 (41). – С. 56-61.
3. Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme. WHO/Europe survey on HIV/AIDS and antiretroviral therapy: 31 December 2006. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2007.
4. Вегержинська Н.Д., Волков О.В., Лісецька В.І. Епідситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області, проблемні питання та шляхи їх вирішення // Інфекційний контроль. – 2007. – № 2 (21). – С. 16-17.
5. Изучение эффективности полидана в комбинации с тим азидом при терапии ВИЧ-инфекции / Папуашвили М.Н., Пинегин Б.В., Щелканов М.Ю., Мацевич Г.Р. // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
6. Norris Ph. J., Rosenberg E.S. Cellular immune response to human immunodeficiency virus // AIDS. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 2. – S16-S21.
7. Pantaleo G., Walker B. Retroviral Immunology: Immune response and Restoration. – Totova, New Jersey, 2001.
8. Мочевой синдром у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа / Гоженко А.И., Горобец О.П., Гойдик В.С. и др. // Нефрология. – 2008. – № 4 (12). – С. 54-58.
9. Пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу / Гоженко А.І., Горобець О.П., Гойдик В.С. та ін. // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2008. – № 1-2 (11). – С. 233-236.
10. Особенности структурных изменений в корковом веществе почек у больных СПИДом при сопутствующем пиелонефрите / Насибуллин Б.А., Гоженко А.И., Горобец О.П., Михальчук В.Н. // Вісник морфології. – 2009. – № 1 (15). – С. 47-50.

ROLE OF VIOLATIONS HOMOEOSTASIS IN COURSE OF HIV-INFECTION

A.I. Hozhenko, O.P. Horobets, V.S. Hoydyk, H.P. Horobets, N.S. Hoydyk, O.B. Kvasnytska

SUMMARY. Studied violation of homoeostasis in 100 HIV-infected of patients in the stage of AIDS which were on stationary treatment in Odessa regional Center on a prophylaxis and fight against AIDS. It was set that for patients poliorganing insufficiency which makes progress depending on the degree of immunological insufficiency takes a place AIDS. And it in same queue a question puts appropriately that next to specific antiretrovirus therapy and fight against infectious complications it is needed to extend specific therapy of poliorganing insufficiency, that it is especially important presently when possibilities of specific therapy grow.

Key words: homoeostatic indexes, HIV-infection/AIDS, level CD4+-T-lymphocytes, poliorganing insufficiency.

Отримано 3.02.2010 р.

© Кірсанова М.О., Павленко О.Ю., Криворутченко Ю.Л., 2010
УДК 616.594.171.2:547.282:615.282

М.О. Кірсанова, О.Ю. Павленко, Ю.Л. Криворутченко

ВИДОВИЙ СКЛАД ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA*, ВИДІЛЕНИХ У КРИМУ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ, І ЇХ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИМІКОТИКІВ І ТАУРОЗИДУ Sx1

Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського

Вивчено видову різноманітність грибів роду *Candida*, ізольованих від 24 ВІЛ-інфікованих дітей, і визначено чутливість виділених штамів до комерційних антимікотиків і тритерпенового сапоніну таурозида Sx1, виділеного з плюща кримського *Hedera taurica* Carr. Встановлено низьку чутливість грибів до ністатину і препаратів групи азолів, а також їхню

відносно високу чутливість до амфотерицину В і таурозида Sx1.

Ключові слова: гриби роду *Candida*, ВІЛ-інфекція, сапонін таурозид Sx1, антимікотики.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* широко розповсюджені в природі і входять до складу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мікрофлори людини. Останнім часом збільшилося число захворювань, в розвитку яких головну або істотну роль відіграють ці умовно-патогенні мікроорганізми. Таку тенденцію пов'язують із зростанням кількості людей, які страждають на імунodefіцити різної природи, з широким застосуванням антибіотиків, синтетичних гормональних препаратів і іншими чинниками [1, 2]. Мікози, у тому числі і кандидози, є одними з найпоширеніших опортуністичних інфекцій серед ВІЛ-інфікованих людей і хворих на СНІД.

З метою лікування захворювань, спричинених патогенними і умовно-патогенними грибами, застосовується широкий спектр антимікотичних засобів. Разом з тим, швидке формування грибами роду *Candida* резистентності до ліків і токсичність деяких протигрибкових препаратів залишають розповсюдження грибкової інфекції важливою проблемою сучасної медицини [3].

У зв'язку з цим велика увага дослідників приділяється природним речовинам, що мають антифунгальну дію, і їх хімічним модифікаціям, які посилюють корисний ефект. Серед таких речовин важливе місце займають глікозиди, зокрема сапоніни [4]. У наших попередніх дослідженнях була продемонстрована імуномодуюча активність сапонінів типу таурозидів [5].

Дана робота присвячена вивченню видової різноманітності грибів роду *Candida*, ізолюваних від ВІЛ-інфікованих дітей, та чутливості виділених штамів до комерційних антимікотиків і тритерпенового сапоніну таурозиду Sx1.

Матеріали і методи

Матеріалом досліджень були 34 штами грибів роду *Candida*, ізолювані від 24 ВІЛ-інфікованих дітей віком від 8 днів до 9 років. Пацієнти перебували на стаціо-

нарному лікуванні в Кримській республіканській дитячій інфекційній лікарні, м. Сімферополь.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з використанням тест-системи «*Auxocolor*» (*BioRad*, Франція).

Тритерпеновий сапонін таурозид Sx1 (3-O- α -L-рамнопіранозил (1 $\rightarrow$ 2)- α -L-арабінопіранозид хедерагеніну) був виділений з плюща кримського *Hedera taurica* Carr. у Таврійському національному університеті і наданий для досліджень доктором хімічних наук, професором В.І. Гришківцем.

Для вивчення антифунгальної дії таурозиду Sx1 і протигрибкового препарату амфотерицину В (*Bristol-Myers Squibb*, Франція) визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) даних речовин за допомогою методу серійних розведень, що був нами модифікований. Дослідження проводилися на середовищі RPMI-1640 в 96-лункових пластикових планшетах (мікрометод) з додаванням 3 % людської плазми (донорів) [6].

Крім того, за допомогою методу дисків проводилося визначення чутливості грибів до препаратів амфотерицину В, ністатину, ітраконазолу, клотримазолу, флуконазолу (виробництва НІЦФ, м. Санкт-Петербург, Росія).

Результати досліджень та їх обговорення

Серед ізолюваних від ВІЛ-інфікованих дітей грибів роду *Candida* 70,6 % штамів належали до виду *C. albicans*, 8,8 % – *C. dublinensis*, 8,8 % – *C. lusitaniae*, 6,0 % – *C. famata*, 2,9 % – *C. tropicalis* і 2,9 % – *C. kefyr*.

У 4 досліджених пацієнтів гриби одночасно було виділено з різних матеріалів (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, у більшості (3) пацієнтів із різних матеріалів виділявся один і той же вид – *C. albicans*. Схожа чутливість ізолятів, отриманих з різних матеріалів від одного і того ж хворого, до сапоніну і амфотерицину В дозволяє припустити, що вони належать до одного підвиду. Проте в

Таблиця 1

Гриби роду *Candida*, що були виділені з різних матеріалів ВІЛ-інфікованих пацієнтів, і їх чутливість до таурозиду Sx1 і амфотерицину В

П ацієнт	Досліджений матеріал	Виділений штам	МІК, мкг/мл	
			таурозид Sx1	амфотерицин В
1	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	1,56
	Кал	<i>C. albicans</i>	250	0,78
2	Сеч	<i>C. albicans</i>	125	0,39
	Кал	<i>C. albicans</i>	125	0,78
3	Кал	<i>C. albicans</i>	250	0,39
	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	0,78
	Зшкребок зі шкіри	<i>C. albicans</i>	250	0,78
4	Кал	<i>C. lusitaniae</i>	250	0,78
	Мокротиння	<i>C. albicans</i>	250	0,19

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

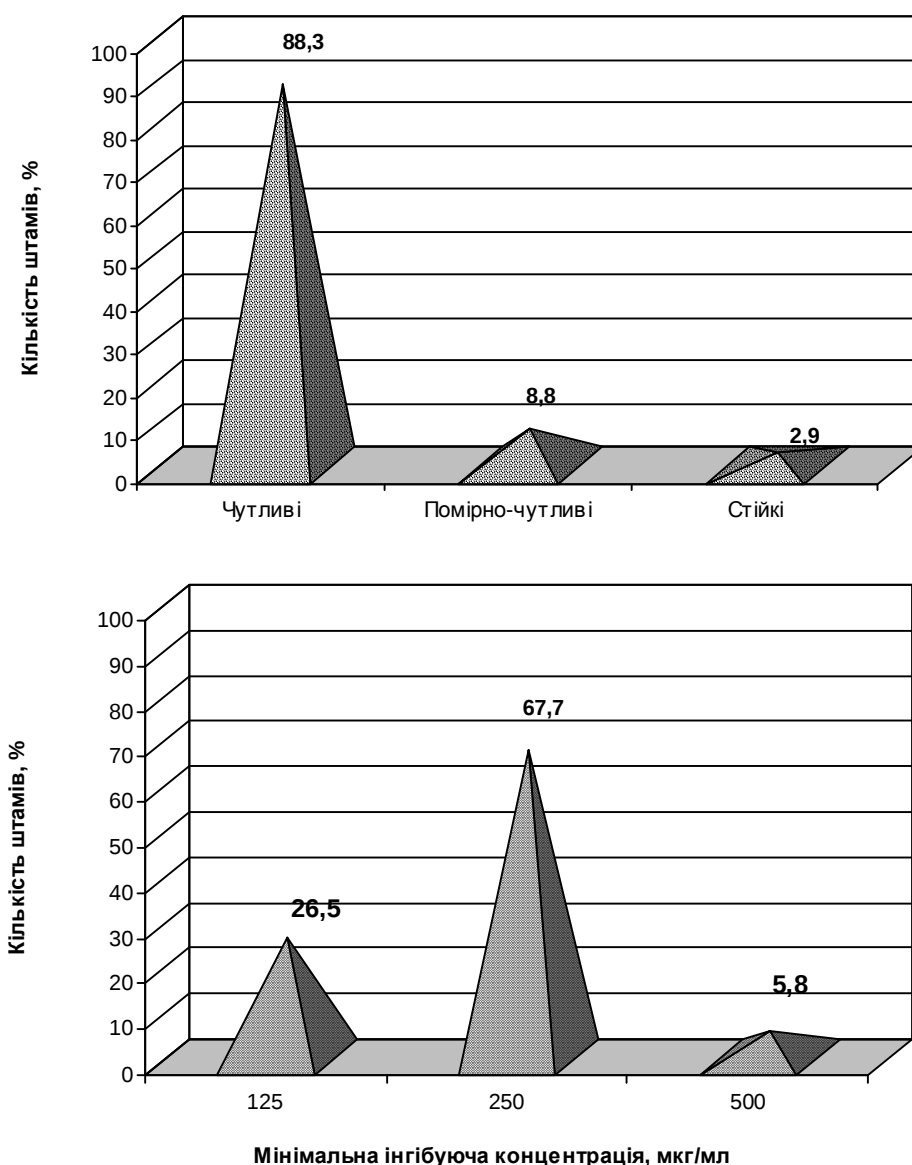
одного пацієнта при взятті різних матеріалів були виділені різні гриби.

Всі 34 одержані штами було вивчено на чутливість до амфотерицину В і таурозиду Sx1 методом серійних розведень. Стосовно до амфотерицину В штами було розділено на чутливі – МІК 0,09-0,78 мкг/мл, помірно-чутливі – 1,00-2,00 і стійкі – > 2,00 мкг/мл [6].

Більшість вивчених штамів була чутливою до амфотерицину В (мал. 1). МІК для сапоніну варіювала від 125 до 500 мкг/мл. Для 94,2 % штамів

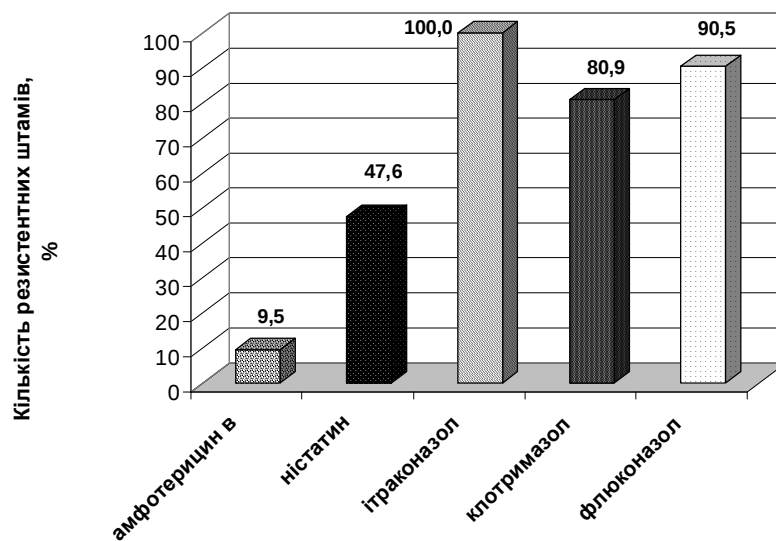
МІК таурозиду Sx1 складала 125-250 мкг/мл, що свідчить про наявність у цього сапоніну виражених антифунгальних властивостей [4].

З метою зіставлення результатів використання модифікованого методу серійних розведень з результатами загальноприйнятого методу дисків і порівняння стійкості виділених грибів до різних протигрибкових препаратів було вивчено за допомогою методу дисків (мал. 2) чутливість 21 штаму мікроорганізмів, ізолюваних від ВІЛ-інфікованих дітей, до п'яти комерційних антимікотиків.



Мал. 1. Чутливість грибів роду *Candida*, отриманих від ВІЛ-інфікованих дітей, до амфотерицину В (зверху) і сапоніну таурозиду Sx1 (знизу).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Резистентність до антимікотиків грибів роду *Candida*, ізольованих від ВІЛ-інфікованих дітей, при її визначенні за допомогою методу дисків.

Було встановлено, що відсоток резистентних до амфотерицину В штамів, визначений за допомогою методу дисків (9,5 %), був близьким до сумарного відсотка стійких і помірно-чутливих штамів (11,7 %), визначеного за результатами використання модифікованого нами методу серійних розведень. Це свідчить про прийнятність використання зазначеного модифікованого методу для визначення МІК антимікотиків.

Як видно з мал. 2, резистентними до амфотерицину В було відносно небагато штамів, ністатину – близько половини штамів, ітраконазолу – всі, а до клотримазолу і флюконазолу – переважна більшість штамів грибів. Отримані в процесі власних досліджень результати щодо переважання

полірезистентних штамів серед дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих, в основному збіглися з даними інших авторів [7, 8]. Проте у нашому дослідженні було виявлено набагато більше штамів грибів роду *Candida*, стійких до ністатину (47,6 % проти 0 %) та амфотерицину В (9,5-11,7 проти 6,8 %), ніж у роботі О.І. Поліщук і співавт. [8]. Таким чином, результати наших досліджень свідчать про значне зростання у дріжджоподібних грибів резистентності до препаратів, що належать до найбільш активної групи антимікотиків – полієнових антибіотиків.

Резистентність до амфотерицину В у вивчених нами конкретних штамів не збігалася з рівнем стійкості до таурозиду Sx1. За резистентні до тау-

Таблиця 2

Видовий склад грибів, виділених при повторному дослідженні від ВІЛ-інфікованих, і їхня чутливість до амфотерицину В (А), ністатину (Н), ітраконазолу (І), клотримазолу (К), флюконазолу (Ф) та таурозиду Sx1 (Sx1)

П цїєнт	Вік (міс.)	М тері л	Ізольов ний шт м	МІК, мкг/мл		Метод дисків				
				Sx1		Н		І	К	Ф
1	66	М зок із ротоглотки	<i>C. dublinensis</i>	250	0,19	Ч*	Ч	*Р	Ч	Р
	72	М зок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	1,56	Р	Р	Р	Р	Р
2	8	М зок із ротоглотки	<i>C. dublinensis</i>	250	0,78	Р	Ч	Р	Ч	Р
	12	М зок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	0,09	Не дослідили				
3	28	К л	<i>C. albicans</i>	125	0,19	Р	Ч	Р	Ч	Ч
	29	Сеч	<i>C. kefir</i>	125	0,19	Не дослідили				
4	9	К л	<i>C. lusitaniae</i>	250	0,78	Р	Ч	Р	Р	Р
	12	М зок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	0,78	Ч	Ч	Р	Р	Р

Примітки: * Ч – чутливий, Р – резистентний.

розиду Sx1 штами вважалися такі, стосовно яких МІК сапонину була 500 мкг/мл і більше.

Для виявлення динаміки колонізації грибами роду *Candida* хворих і змін в їхній чутливості до вивчених препаратів у 4 пацієнтів проводилися повторні дослідження (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, при повторному дослідженні пацієнтів, що проводилося в інтервалі від 1 до 6 місяців, видовий склад виділених грибів роду *Candida* набував змін. Чутливість грибів, що виділялися в різний час від однієї і тієї ж людини, до різних антимікотиків змінювалася різною мірою. Чутливість таких ізолятів до сапоніну Sx1 залишалася стабільною в межах МІК 125-250 мкг/мл.

Висновки

1. Серед штамів грибів роду *Candida*, ізольованих від ВІЛ-інфікованих дітей, переважали *C. albicans* (70,6 %). При повторному дослідженні через 1-6 міс. видовий склад грибів змінювався.

2. Ізольовані від ВІЛ-інфікованих хворих штами дріжджоподібних грибів відрізнялися відносно високою чутливістю до амфотерицину В (88,3 %) і високою стійкістю до ністатину – 47,6 %, ітраконазолу – 100 %, клотримазолу – 80,9 % і флуконазолу – 90,5 % штамів.

3. Мінімальна інгібуюча концентрація сапоніну таурозиду Sx1 стосовно вивчених штамів грибів коливалася в межах 125-500 мкг/мл. Для 94,2 % ізолятів вона склала 125-250 мкг/мл, що дозволяє розглядати таурозид Sx1 як потенційний антигрибковий засіб.

Література

1. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: Издатель Мокеев, 2001. – 396 с.
2. Криворученко Ю.Л., Жебровский В.В., Кирсанова М.А. Кандиды при заболеваниях, традиционно не связываемых с микозами // Эксперимент. клин. мед. – 2004. – № 2. – С. 56-57.

3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. – М.: Триада-Х, 2001. – 472 с.

4. Sparg S.G., Light M.E., van Staden J. Biological activities and distribution of plant saponins // J. Ethnopharmacology. – 2004. – Vol. 94. – P. 219-243.

5. Study of the adjuvant activity of new MDP derivatives and purified saponins and their influence on HIV-1 replication in vitro / Krivorutchenko Y.L., Andronovskaja I.B., Hinkula J. et al. // Vaccine. – 1997. – Vol. 15. – P. 1479-1486.

6. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов. – М.: Мир, 2001. – 429 с.

7. Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V. Blood stream infections due to *Candida* species: SENTRY Antimicrob. Surveillance Program in North America and Latin America, 1997-1998 // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2000. – Vol. 44, N 3. – P. 747-751.

8. Поліщук О.І., Покас А.В., В'яліх Ж.Е. та ін. Чутливість до антимікотиків дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих // Мікробіол. журн. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 37- 43.

SPECIES COMPOSITION OF FUNGI OF GENUS CANDIDA, ISOLATED IN CRIMEA FROM HIV-INFECTED CHILDREN, AND THEIR SENSITIVITY TO ANTIMYCOTICS AND TAUROSID SX1

M.O. Kirsanova, O.Yu. Pavlenko, Yu.L. Kryvorutchenko

SUMMARY. The diversity of *Candida* species isolated from 24 HIV - infected children was studied. Their sensitivity to antimycotics and saponin taurosид Sx1 extracted from Crimean ivy *Hedera taurica* Carr. has been examined. The low sensitivity of the species to nystatin and azole preparations, and their relatively high sensitivity to the amphotericin B and taurosид Sx1 have been determined.

Key words: fungi of genus *Candida*, HIV-infection, saponin taurosид Sx, antimycotics.

Отримано 16.01.2010 р.

О.К. Полукчи, Д.Б. Пеньков, Ю.В. Танчук, О.В. Свердліна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЛІНІЙНИМ ІНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В І РИБАВІРИНОМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Харківська медична академія післядипломної освіти, обласна клінічна інфекційна лікарня

Узагальнено досвід лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) із застосуванням лінійного $\alpha 2b$ -інтерферону в комбінації з рибавірином. Клінічне вивчення комбінованої терапії виявило її достатню ефективність і невисокий відсоток розвитку побічних явищ, що супроводжують лікування.

Ключові слова: хронічний гепатит С, інтерферонотерапія, рибавірин.

За даними ВООЗ, ХГС є однією з найактуальніших проблем інфектології через широке розповсюдження і несприятливі наслідки недуги. У 80 % випадків хронічних захворювань печінки основною причиною є вірус гепатиту С (HCV). Відповідно до прогнозів фахівців, у найближчі 20 років кількість хворих на цироз печінки, пов'язаний з цією інфекцією, зросте на 580 %, а смертність від них – на 220 % [1-3]. На перший план лікування ХГС виходить радикальна терапія. Зараз «золотим стандартом» лікування ХГС вважають одночасне призначення препаратів пегільованого α -інтерферону і рибавірину, що забезпечує розвиток стійкої вірусологічної відповіді у більш ніж 50 % випадків [3, 4]. Проте висока вартість пегільованих інтерферонів суттєво обмежує їхнє застосування. У зв'язку з цим дещо частіше використовують інтерферони короткої дії (лінійні).

Основною метою цього дослідження є узагальнення власного досвіду комбінованої терапії ХГС лінійним $\alpha 2b$ -інтерфероном і рибавірином у пацієнтів, інфікованих різними генотипами HCV.

Пацієнти і методи

Під нашим спостереженням знаходився 41 хворий на ХГС, в яких діагноз був підтверджений виявленням антитіл до HCV не менше ніж за 6 міс. до початку терапії і в крові яких була присутня РНК HCV (реплікативна форма), визначена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При генотипуванні HCV було встановлено, що 1b генотипом вірусу було інфіковано 19

пацієнтів, 3a генотипом – 18 і 2 генотипом – 4 пацієнти. У всіх випадках перед початком терапії відмічали біохімічну активність процесу (підвищення активності АлАТ від 1,5 до 5 норм). На наявність хронічного захворювання печінки також вказували такі клінічні симптоми, що були виявлені у 26 (63,4 %) зі 41 хворого: гепатомегалію відмічали у 24 (58,5 %), вона була виражена мінімально; слабкість, нездужання були у 12 (29,2 %) пацієнтів, гіркота у роті — в 11 (26,8 %) хворих. У 15 (32,6 %) пацієнтів клінічних проявів хронічного гепатиту не було.

Пацієнти були віком від 20 до 49 років, 29 (70,7 %) з них були до 35 років. Серед обстежених осіб чоловіків було 21, жінок – 20. Пацієнти були масою від 55 до 90 кг. Індекс маси тіла в жодному випадку не перевищував 30.

Нами було проведено оцінку ефективності, безпеки і переносності комбінованої терапії препаратами еберон- α і рибавірин у пацієнтів з ХГС. Учасники дослідження отримували інтерферон $\alpha 2b$ (еберон- α , компанія *Heber Biotec*, Куба) у дозі 3 млн ОД через день підшкірно в комбінації з рибавірином 800-1400 мг щоденно всередину. Обидва препарати починали і припиняли приймати в один і той же час. Тривалість терапії при 1b генотипі HCV складала 12 міс., при 2 та 3a генотипі – 6 міс.

Стан пацієнтів і результати аналізів оцінювали кожні 2 тиж. лікування, а потім на 12-й і 24-й тиж. після припинення терапії. Дослідження сироватки крові на РНК HCV у ПЛР проводили перед терапією, через 3 міс. від її початку (у пацієнтів з 1b генотипом HCV – через 6 міс.) і після її завершення, а також через 24 тиж. після її закінчення.

До дослідження не включали осіб з клінічно очевидним цирозом печінки, з коінфекціями ВІЛ або вірусом гепатиту В; з клінічно значущими проявами супутньої патології внутрішніх органів.

Математичну обробку цифрового матеріалу, який отримали при обстеженні хворих, проводили з викори-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

станням програми «Statgraphics» на персональному комп'ютері у системі «Windows 2000».

Результати досліджень та їх обговорення

Слід зазначити, що не всі хворі закінчили терапію. 3 (7,3 %) пацієнти (2 жінки, 1 чоловік) з генотипом 1b самостійно перервали лікування на 2-4-у місяцях від його початку. Таким чином, до аналітичної розробки потрапили 16 осіб з генотипом 1b, загалом 38 пацієнтів.

Аналізуючи результати, які ми отримали (табл. 1), слід зазначити, що рання вірусологічна відповідь (РВВ, 3 міс. від початку лікування) відзначалася у 92,1 % пацієнтів. Звертає на себе увагу той факт, що РВВ була отримана лише у 50 % пацієнтів з 2-м генотипом, який вважають найлегшим. В цей термін повна відповідь була отримана у 100 % з 3а генотипом HCV.

При визначенні вірусологічної відповіді через 6 міс. від початку терапії (повільна – ПВВ при ге-

нотипі 1b, або безпосередня – БВВ при генотипах 3а, 2) було встановлено, що РНК HCV в сироватці крові не виявлялась у 81,2 % хворих і це значною мірою залежало від генотипу. Найвищим цей відсоток був, як і в попередній термін, у пацієнтів з 3а, найнижчим – з 2-м генотипом.

ПВВ при генотипі 1b та стійку (СВВ) – при генотипах 2 та 3а (від'ємний ПЛР HCV РНК через 12 міс. від початку терапії) було визначено у 78,9 % пацієнтів. Слід зазначити, що частка БВВ у подальшому повністю співпадала зі СВВ і при генотипі 1b вона складала 75,0 %, при генотипі 3а – 94,4 % та генотипі 2 – лише 25,0 %. Але треба враховувати невелику кількість хворих ХГС із 2-м генотипом вірусу в нашій роботі. Тому це питання потребує подальшого вивчення.

Враховуючи пацієнтів, що самостійно перервали лікування, та з негативною вірусологічною відповіддю (всього 11), вірусологічна ефективність терапії еберон-α + рибавірін склала 73,1 %.

Таблиця 1

Характер вірусологічної відповіді у хворих на ХГС при застосуванні комбінованої терапії препаратами еберон-α + рибавірін

Генотип вірусу	бс. число т ч стк повної вірусологічної відповіді			
	3 міс.	6 міс.	12 міс.	18 міс.
1b (n=16)	15 (93,7 %)	13 (81,2 %)	12 (75,0 %)	12 (75,0 %)
3а (n=18)	18 (100,0 %)	17 (94,4 %)	17 (94,4 %)	
2 (n=4)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	
Р зом (n=38)	35 (92,1%)	31 (81,5 %)	30 (78,9 %)	

При визначенні показників АлАТ було встановлено, що у значної частини хворих (у 28 з 41; 68,3 %) їхня нормалізація відбувалася вже через 1 міс. від початку терапії еберон-α та рибавірином. Через 3 міс. терапії підвищеними показники були лише у 4 пацієнтів (9,8 %), в яких повну вірусологічну відповідь отримано не було. Рівень АлАТ у них коливався від 0,9 до 2,3 ммоль/(лхгод). За 6 міс. терапії підвищеним показник АлАТ був у 2 хворих (5,2 %), причому позитивними у них були також показники ПЛР РНК. Це свідчить про те, що підвищення рівня АлАТ є предиктором негативної вірусологічної відповіді.

Побічні ефекти, що супроводжували терапію (табл. 2), спостерігалися в усіх пацієнтів. Частіше за все це були загальна слабкість, астенизація, втрата маси тіла понад 5 кг, респіраторні синдроми, диспепсичні розлади у вигляді нудоти, депресія, порушення сну, алопеція, сухість і свербіж

шкіри. Помірне зниження рівня гемоглобіну було майже у половини хворих; тромбоцитопенія та лейкопенія реєструвалися в меншій мірі. Слід зазначити, що в жодному випадку медикаментозної корекції зазначених явищ не потребувалося.

У цілому ж частота побічних ефектів при лікуванні еберон-α і рибавірином була не більшою, а навіть нижчою (3,1 на пацієнта), ніж при терапії іншими лінійними інтерферонами α2b у комбінації з рибавірином [5].

За нашими даними, ефективність комбінованої терапії еберон-α + рибавірін хворих на ХГС виявилася дещо вищою, ніж за даними літератури [1, 2]. Ми вважаємо, що це пов'язано з переважанням пацієнтів молодого віку, відсутністю тяжкої супутньої патології. У цієї категорії хворих на ХГС результати лікування значно вищі, ніж у популяції хворих в середньому, і відповідають опублікованим даним.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Побічні явища у хворих на ХГС на тлі застосування комбінованої терапії препаратами еберон-α + рибавірин

Прояв	бс. число	Ч стк, %
З г льн сл бікiсть	22	57,8
стенічний синдром	17	44,7
Зниження рівня гемоглобіну	15	39,5
Втр т м си тіл 5 кг і більше	14	36,8
Диспепсичні явищ	12	31,5
лопечія	11	28,9
Грипоподібний синдром	11	28,9
Тромбоцитопенія	10	26,3
Депресія	9	23,6
Порушення сну	8	21,0
Лейкопенія	6	15,8
Свербіж шкіри	4	10,5

Економічні витрати при застосуванні еберон-α істотно менші, ніж при використуванні інших інтерферонів, що відповідає оптимальному поєднанню «Ціна – якість». Таким чином, проведення клінічне вивчення комбінованої терапії ХГС із застосуванням еберон-α у комбінації з рибавірином виявило її достатню ефективність.

Висновки

1. Еберон-α в лікуванні хворих на хронічний гепатит С не поступається за клініко-лабораторною ефективністю іншим лінійним α2b-інтерферонам.
2. Застосування еберон-α не призводить до збільшення частоти розвитку побічних ефектів, що супроводжують терапію α2b-інтерферонами.

Література

1. Блохина Н.П. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – Гепатология. – 1998. – № 1. – С. 9-12.
2. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53-62.
3. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Киев, 2005. – 290 с.

4. Эффективность и безопасность терапии хронического вирусного гепатита С у больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса, пегилированным интерфероном альфа-2А и рибавирином / Зайцев И.А., Кириенко В.Т., Бабаев Ю.Я. и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 2. – С. 104-108.

5. Особенности интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С / Полукчи А.К., Шандер Т.А., Кондратюк В.В. и др. // Хвороби печінки в клінічній практиці: Мат. наук.-практ. конф. – Харків, 2009. – С. 139-140.

TREATMENT EFFICIENCY LINEAR INTERFERON ALPHA-2B AND RYBAVIRYN OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

O.K. Polukchy, D.B. Penkov, Yu.V. Tanchuk, O.V. Sverdlna

SUMMARY. Own experience of treatment of patients with is generalized the chronic hepatitis C with application of linear alpha-2b of interferon in combination with ribaviryn. The clinical study to the combined therapy exposed its sufficient efficiency and low percent of development of by-effects which accompany treatment.

Key words: chronic hepatitis C, treatment by interferon, rybaviryn.

Отримано 16.02.2010 р.

© Романенко Т.А., Біломеря Т.А., Козловська Р.О., 2010
УДК 616.912.8-07:547.963.32

Т.А. Романенко, Т.А. Біломеря, Р.О. Козловська

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ КАШЛЮКУ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, обласна санітарно-епідеміологічна станція

Вперше в Україні узагальнено досвід використання полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для лабораторного підтвердження кашлюкової інфекції в Донецькому регіоні за 2007-2009 рр. Частота виділення ДНК збудника кашлюку в ПЛР серед обстежених осіб різного віку корелювала з рівнем захворюваності на кашлюк. Показана доцільність широкого впровадження ПЛР для ранньої діагностики кашлюку як інформативного і об'єктивного методу ідентифікації збуднику.

Ключові слова: кашлюк, діагностика, полімеразна ланцюгова реакція, вікові групи, захворюваність.

Незважаючи на багаторічне проведення загальної планової вакцинопрофілактики кашлюку, в перебігу його епідемічного процесу ще не відбулися зрушення, характерні для вакцинокерованих інфекцій: не вдалося досягти спорадичного рівня захворюваності та подовження міжепідемічних інтервалів, майже не змінився віковий розподіл захворюваності. Так, в Україні з 2003 р. відбувається активізація епідемічного процесу кашлюку: показник захворюваності підвищився з 1,63 на 100 тис. населення до 5,22 на 100 тис. у 2006 р., тобто в 3,2 разу. Найбільш ураженою віковою групою залишаються діти перших років життя. У 2006 р. показник захворюваності дітей віком до 2 років досяг 106,9 на 100 тис. осіб даного віку та був найвищим за період з 1992 р. [1].

Однією з можливих причин такої ситуації є недосконалість діагностики кашлюку, наслідком чого є неповне виявлення і реєстрація захворювання в осіб більш старшого віку, а звідси – неправильні висновки про епідемічну ситуацію, некоректний епідеміологічний діагноз та зниження ефективності заходів боротьби з цією інфекцією. Зміни рівня захворюваності у групі дітей наймолодшого віку дають найбільш об'єктивну інформацію про тенденції епідемічного процесу кашлюку, вона є індикаторною для епідеміологічної діагностики кашлюку, адже діти наймолодшого віку мають яс-

краво виражені специфічні клінічні ознаки хвороби, отже захворюваність серед них діагностується і реєструється у повному обсязі.

Виявлення та рання діагностика випадків хвороби серед осіб будь-якого віку в початковій, катаральній стадії, коли хворий найбільш небезпечний в епідеміологічному плані, має велике значення не тільки у ліквідації осередків кашлюкової інфекції, а й взагалі для зниження захворюваності на кашлюк [2]. Ці заходи можуть допомогти нещепленим особам запобігти інфікуванню в оточенні хворого на кашлюк, а лікування антибіотиками на ранній стадії інфекції знижує тяжкість, веде до швидкого припинення виділення бактерій, тим самим скорочує період можливої передачі інфекції.

Типовими ознаками кашлюку у дітей є спазматичний кашель, напади судомного кашлю, які тривають декілька тижнів. Однак, у разі інфікування раніше вакцинованих осіб можуть виникати нетипові, стерті форми кашлюку, без класичних клінічних стадій хвороби. Утруднює своєчасну діагностику кашлюку наявність вираженого кашлюкоподібного синдрому при багатьох соматичних захворюваннях, можливість частого виникнення мікст-інфекції.

Лабораторна діагностика, що застосовується для виявлення кашлюкової інфекції, недостатньо ефективна [3, 4]. Абсолютним підтвердженням етіологічної природи хвороби є виявлення збудника кашлюку з допомогою прямих методів ідентифікації *Bordetella pertussis* у зразках матеріалу, відібраного у хворого в катаральному періоді захворювання. З ряду причин (запізні строки обстеження, неправильний добір матеріалу від хворих, недотримання умов транспортування і зберігання, використані поживні середовища та інші) частота позитивних бактеріологічних знахідок кашлюку становить 6-15 % [5].

Використання непрямих серологічних досліджень зазвичай виявляє аглютинуючі антитіла

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(реакція аглютинації, РНГА), однак їх синтез більш активно відбувається в процесі імунізації, а не хвороби. Серопозитивну відповідь можна отримати в досить пізні терміни від початку захворювання і не більше, ніж у 20-32 % хворих [6].

Рутинні методи діагностики кашлюку (бактеріологічний, серологічний) не відповідають вимогам сучасності, займають тривалий час, мають обмежену результативність, пов'язані з матеріальними витратами. Тому на сучасному етапі необхідно розробляти і впроваджувати нові методи лабораторної діагностики кашлюку з кращими показниками специфічності та інформативності, зокрема – полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Перевагами ПЛР порівняно з методами досліджень, що застосовуються для клініко-лабораторної діагностики, є висока специфічність і чутливість методу, швидкість проведення аналізу (декілька годин), простота методики, відсутність перехресних реакцій з гетерологічними штамами, а також можливість діагностики кашлюку у ранні стадії хвороби.

Нами була вивчена можливість застосування методу ПЛР, що передбачає виявлення ДНК збудника *B. pertussis*, для діагностики кашлюкової інфекції.

Матеріали і методи

За матеріалами карт епідеміологічного обстеження осередку (форма 357/о) та статистичних звітів (форми 1/о, 2/о) санітарно-епідеміологічних станцій Донецької області і м. Донецька методом епідеміологічного аналізу було визначено особливості перебігу епідемічного процесу кашлюку, а також стан лабораторного підтвердження інфекції з діагностичною метою та в епідемічних осередках за 2007-2009 рр.

Проведено і узагальнено результати обстеження на кашлюк методом ПЛР 283 осіб з підозрою на це захворювання. Дослідження виконано в лабораторії ТОВ «Надія». Для постановки ПЛР з метою лабораторного підтвердження кашлюку застосовували набір реагентів (тест-систему) для виявлення ДНК *B. pertussis* методом ПЛР, виробництва науково-виробничої фірми «ДНК-Технологія» (Москва). Набір складається з трьох комплектів: комплект для виділення ДНК із клінічного матеріалу, комплект для проведення ПЛР зі специфічними для ДНК *B. pertussis* праймерами, комплект для детекції продуктів ПЛР. Дослідження в ПЛР дає можливість швидкого виявлення послідовностей ДНК *B. pertussis* в біологічних зразках (назофарингеальний мазок, бронхоальвеолярний лаваж та ін.). Метод базується на ампліфікації ДНК збудника кашлюку за допомогою ферменту термостабільної ДНК-полімерази із 4 дезоксинукле-

озидтрифосфатів, що є структурними елементами ДНК, та специфічних для ДНК *B. pertussis* праймерів. Тест-система зарекомендувала себе як високочутлива і достатньо специфічна для виявлення хворих на кашлюкову інфекцію при використанні у практиці охорони здоров'я [5].

Статистичні обчислення проводили з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Всього за 2007-2009 рр. методом ПЛР для виявлення ДНК *B. pertussis* обстежено 283 особи, в тому числі діти віком до 1 року становили 7,1 % обстежених, 1 року – 9,5 % (табл. 1).

Частка немовлят першого року життя серед обстежених у ПЛР для підтвердження випадків кашлюку була нижчою порівняно з дітьми іншого віку, можливо тому, що діти наймолодшого віку мають яскраво виражені клінічні прояви кашлюкової інфекції і не потребують лабораторного обстеження для встановлення діагнозу кашлюку.

Найбільшу частку складали діти 2-3 років – 31,1 %. На другому місці за частотою обстежень були діти 4-5 років – 23,3 % у віковій структурі обстежених. За ними слідують діти 6-7 років – 14,8 %, а в 2007 р. їх частка складала 19,4 %. Рідше за представників інших вікових груп за обстеженням звертались особи більш старшого віку: школярі 8-10 років – у середньому становили 6 % обстежених (у 2009 р. їх частка досягала 14,6 %), школярі 11-14 р. – 2,8 % обстежених, підлітки 15-19 р. – 3,2 %, дорослі – 2,1 % обстежених. Тобто, найчастіше потребують обстеження з метою уточнення діагнозу «кашлюк» діти віком 2-3 і 4-5 років.

У 2007 р. було обстежено більше осіб, ніж в інші роки. Частота позитивних результатів була вищою, ніж в 2008 р., що корелювало зі зниженням рівня захворюваності на кашлюк у 2008 р. як у місті, так і в області (інтенсивний показник у м. Донецьку в 2007 р. становив 5,6 на 100 тис. нас., у 2008 р. – 1,3 на 100 тис. нас.). То ж результати ПЛР підтверджують широку циркуляцію кашлюкового мікробу в популяції.

Однак серед осіб різного віку збудник кашлюку ідентифікувався нерівномірно. Найчастіше позитивні знахідки було отримано серед дітей віком 1 рік – у 46,2 % обстежених цього віку. Наступними групами за частотою виділення відповідних кашлюку послідовностей нуклеїнових кислот були школярі молодших класів. У 32,1 % дітей 6-7 років і 33,3 % дітей 8-10 років були позитивні результа-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Вікова структура обстежених в ПЛР з метою виявлення ДНК збудника кашлюку

Вік	2007 р.		2008 р.		6 міс. 2009 р.		Р зом з 2007-2009 рр.	
	Всього обстежено	%	Всього обстежено	%	Всього обстежено	%	Всього обстежено	%
до 1 року	7	4,9	10	10,2	3	7,3	20	7,1
1 рік	13	9,0	9	9,2	5	12,2	27	9,5
2-3 роки	48	33,3	31	31,6	9	22,0	88	31,1
4-5 років	28	19,4	24	24,5	14	34,1	66	23,3
6-7 років	28	19,4	10	10,2	4	9,8	42	14,8
8-10 років	6	4,2	5	5,1	6	14,6	17	6,0
11-14 років	5	3,5	3	3,1	0		8	2,8
15-19 років	5	3,5	4	4,1	0		9	3,2
20 р. і ст рші	4	2,8	2	2,0	0		6	2,1
Всього	144	100,0	98	100,0	41	100,0	283	100,0

ти. Ці дані узгоджуються з віковим розподілом захворюваності на кашлюк в останні роки, коли відбулась інтенсифікація епідемічного процесу серед дітей 6-7 років на фоні високих показників захворюваності наймолодших дітей [8].

У 2008 р. рівень захворюваності на кашлюк у м. Донецьку і області знизився, і, відповідно, зменшився обсяг досліджень з метою ідентифікації збудника кашлюку в ПЛР і знизилась частота позитивних результатів. Всього було обстежено 98 осіб, у тому числі у 16,3 % обстежених ідентифікували *B. pertussis*, що в 1,5 разу менше, ніж у попередньому році. Частіше за всіх були уражені немовлята: із 10 обстежених у половини ідентифікували ДНК збудника кашлюку. Одна п'ята частка обстежених дітей віком 4-5 і 8-10 років були вра-

жені кашлюком. Школярі молодшого віку (6-7 років) у 10 % випадків мали позитивні результати, що в 3,2 разу рідше, ніж у попередньому році. Однак, їх кількість і частка в структурі обстежених також знизилась з 19,4 % (28 осіб) у 2007 р. до 10,2 % (10 осіб) у 2008 р.

При однаковій частоті обстежень осіб віком 1 рік у 2007 і 2008 рр. (9,0 і 9,2 % відповідно) зареєстровано зниження у 4,2 разу позитивних знахідок, що можна розцінити як достовірне скорочення циркуляції збудника у цій віковій групі у 2008 р. Зменшення частоти виділення збудника в 2,1 разу констатували також у групі дітей 2-3 років, а саме з 20,8 % у 2007 р. до 9,7 % у 2008 р. при однаковій частці осіб цього віку у віковій структурі обстежених (33,3 і 31,6 % відповідно в ці роки).

Таблиця 2

Результати обстеження методом ПЛР для виявлення ДНК *B. pertussis* осіб різного віку в Донецькій області у 2007-2009 рр.

Вік	2007 р.			2008 р.			6 міс. 2009 р.			Р зом з 2007-2009 рр.		
	Всього обстежено	У т.ч. з позитивним результатом		Всього обстежено	У т.ч. з позитивним результатом		Всього обстежено	У т.ч. з позитивним результатом		Всього обстежено	У т.ч. з позитивним результатом	
		бс. число	%		бс. число	%		бс. число	%		бс. число	%
до 1 року	7	1	14,3	10	5	50,0	3	1	33,3	20	7	35,0
1 рік	13	6	46,2	9	1	11,1	5	0	0,0	27	7	25,9
2-3 роки	48	10	20,8	31	3	9,7	9	1	11,1	88	14	15,9
4-5 років	28	7	25,0	24	5	20,8	14	4	28,6	66	16	24,2
6-7 років	28	9	32,1	10	1	10,0	4	2	50,0	42	12	28,6
8-10 років	6	2	33,3	5	1	20,0	6	3	50,0	17	6	35,3
11-14 років	5	0	0,0	3	0	0,0	0	0	0,0	8	0	0,0
15-19 років	5	0	0,0	4	0	0,0	0	0	0,0	9	0	0,0
20 р. і ст рші	4	0	0,0	2	0	0,0	0	0	0,0	6	0	0,0
Всього	144	35	24,3	98	16	16,3	41	11	26,8	283	62	21,9

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед дітей 8-10 років відсоток підтвердження кашлюку досяг досить високих значень при незначній абсолютній кількості обстежених, а саме 33,3 % серед 6 обстежених осіб у 2007 р., 20,0 % серед 5 осіб у 2008 р. та 50,0 % серед 6 осіб у 2009 р. Це, імовірно, свідчить про високий рівень клінічної діагностики кашлюку лікарями, що направляють дітей в лабораторію для підтвердження діагнозу в ПЛР.

За 6 місяців 2009 р. помічена подальша тенденція до зниження обсягів досліджень в ПЛР (було обстежено 41 особу) при тому, що рівень захворюваності на кашлюк порівняно з першим півріччям 2008 р. не змінився. Однак, рівень виділення «маркерів» збудника кашлюку був найвищим за весь проаналізований період – 26,8 %.

Це може свідчити про підвищення прицільності обстежень на кашлюк, покращення рівня кваліфікації лікарів відносно клінічної діагностики кашлюкової інфекції.

Частіше всього ДНК збудника виділяли у вікових групах до 1 року, 6-7 і 8-10 років з незначною кількістю обстежених (3-6 осіб), з яких від половини до третини дітей мали позитивний результат. Серед 5 осіб віком 1 рік збудник кашлюку не ідентифікували жодного разу. Серед дітей 4-5 та 2-3 років, що мали найбільшу питому вагу у структурі обстежених, 28,6 та 11,1 % відповідно були інфікованими кашлюковим збудником.

В середньому за всі проаналізовані роки *B. pertussis* виділялась методом ПЛР у 21,9 % обстежених, найчастіше – у вікових групах епідемічного ризику. А саме 35,0 % обстежених дітей віком до 1 року, 25,9 % – віком 1 рік, 28,6 % – віком 6-7 років мали позитивний результат, що в цілому корелює з рівнем захворюваності осіб різного віку. Серед дітей старшого віку (11-14 років), підлітків і дорослих збудник не був ідентифікований жодного разу, можливо, через незначну кількість обстежених у цих групах, що зумовлено не стільки незначним рівнем циркуляції збудника, скільки низьким рівнем клінічно виражених форм кашлюкової інфекції серед них, що не потребувало лабораторного обстеження осіб цього віку.

Висновки

1. Використання ПЛР для виявлення ДНК *B. pertussis* є інформативним і об'єктивним методом лабораторного підтвердження діагнозу кашлюкової інфекції.

2. Частота виявлення ДНК збудника кашлюку в ПЛР серед обстежених осіб різного віку коре-

лювала з рівнем захворюваності на кашлюк у Донецькому регіоні.

3. Для покращення стану лабораторної діагностики кашлюку необхідне широке впровадження в практику охорони здоров'я нових сучасних методів дослідження, зокрема ПЛР як прямого методу ідентифікації ДНК збудника кашлюку.

Література

1. Петрусевич Т.В., Семенюк О.М. Сучасні особливості епідемічного процесу кашлюку в Україні // Сучасні інфекції. – 2007. – № 3. – С. 42-45.
2. Романенко Т.А., Колеснікова І.П., Сусідко В.В. Діагностика кашлюку у комплексі протиепідемічних заходів // Профілактична медицина. – 2009. – № 3. – С. 20-24.
3. К вопросу о повышении эффективности бактериологического метода диагностики коклюшной инфекции / Зверькина Н.Н., Ценева Г.Я., Курова Н.Н. и др. // Клин. лаб. диагностика. – 2002. – № 2. – С. 44-45.
4. Comparison of polymerase chain reaction, culture, and Western immunoblot serology for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection / Grimpel E., Begue P., Anjak I. et al. // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – P. 2745-2750.
5. Применение новой тест-системы для диагностики коклюшной инфекции / Л.В. Феклисова, Г.В. Спирина, Т.С. Шобухова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 2. – С. 59-61.
6. Бабаченко И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у детей в современных условиях: Автореф. дис. ... д. мед. н. – Санкт-Петербург, 2007. – 39 с.
7. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе / Е.Д. Савилов, Л.М. Мамонтова, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 112 с.
8. Романенко Т.А. Визначення вікових груп ризику захворюваності на кашлюк у сучасний період // Університетська клініка. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 113-117.

USE OF POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) FOR DIAGNOSTICS OF WHOOPING-COUGH

T.A. Romanenko, T.A. Bilomerya, R.A. Kozlovska

SUMMARY. In the article first in Ukraine experience of the use of polymerase chain reaction is generalized for laboratory confirmation of whooping-cough infection in the Donetsk region for 2007-2009. Frequency of selection of exciter of whooping-cough in PCR among the inspected persons of different age correlated with the level of morbidity a whooping-cough. Expedience of wide introduction of PCR is shown for early diagnostics of whooping-cough, as informing and objective method of authentication of exciter of whooping-cough.

Key words: whooping-cough, diagnostics, PCR, groups of ages, morbidity.

Отримано 3.02.2010 р.

© Колектив авторів, 2010
УДК 616.36-022-085.246.9-036.8

В.Г. Ніколаєв, М.А. Андрейчин, В.С. Копча, С.І. Климнюк, Л.Т. Котляренко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСГЕЛЮ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, ЗАТ „Екологоохоронна фірма “КРЕОМА-ФАРМ” (Київ)

Комплексне застосування хворими на гострі кишкові інфекції (ГКІ), спричинені умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ), та шигельоз Зонне пасти ентеросгелю дозволяє суттєво покращити результати лікування порівняно з пацієнтами, які лікувалися тільки традиційними засобами без використання ентеросорбентів: швидше минають клінічні й біохімічні прояви ентериту, нормалізується кількісний та видовий склад кишкової мікрофлори.

Ключові слова: кишкові інфекції, дисбактеріоз кишечнику, ентеросгель.

Згідно з даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється близько 2 млрд хворих на ГКІ, а захворюваність ними має неухильну тенденцію до зростання [1]. З огляду на незадовільний стан технічного оснащення для очищення води та водогінної мережі, а також молокозаводів й інших підприємств харчової промисловості, інфляційні процеси в Україні, навряд чи є серйозні підстави очікувати швидкого поліпшення епідемічної ситуації [2].

A priori усі ГКІ порушують баланс кишкової мікрофлори. Необхідно відзначити, що й самі вони радше виникають на фоні недостатньої захищеності глікокаліксу нормофлорою. Однак досі у більшості випадків кишкових інфекцій, особливо в умовах спалахів і при тяжкому ступеню захворювання, широко застосовуються препарати, що впливають на мікробіоценоз кишечнику дуже негативно [3, 4]. До того ж, у сучасних соціально-економічних умовах діє ряд причин, що викликають гострі і хронічні дисбіози: екологічне неблагополуччя, зростання стресових впливів, підвищений радіаційний фон і неповноцінне харчування [5, 6]. Широке розповсюдження дисбактеріозів є одним з найважливіших факторів, що зумовлюють підвищення частоти й тяжкості різних гострих і хронічних захворювань. Тому розробка ефективних схем лікування таких хворих, спрямованого

на максимально щадний вплив на кишковий біоценоз, є актуальним завданням сьогодення [7, 8].

Сучасні терапевтичні принципи вимагають передусім патогенетичного лікування гострих кишкових діарейних інфекцій, яке протягом останніх років доповнене застосуванням нових ентеросорбентів, здатних зв'язувати та елімінувати бактерійні токсини, мікробні тіла й токсичні продукти метаболізму.

Метою роботи було дослідити вплив лікування пастою ентеросгелю на клінічний перебіг і патогенетичні ланки ГКІ, спричинених УПМ, і шигельозу Зонне.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 22 хворих на ентероколітну форму ГКІ, спричинених УПМ, і 14 пацієнтів з шигельозом Зонне середнього ступеня тяжкості, віком 19-55 років.

В обстежуваних осіб діагноз підтверджено бактеріологічно шляхом отримання копрокультури умовно-патогенних ентеробактерій у концентрації, що перевищує 10^6 в 1 г випорожнень, або штаму *S. sonnei*.

18 пацієнтів (10 осіб з ГКІ, спричиненими УПМ, а також 8 – з шигельозом Зонне) отримували тільки традиційну терапію з використанням фуразолідону та симптоматичних середників (група контролю), решта – таке ж лікування з включенням у комплексну терапію пасти ентеросгелю всередину 3 рази на добу за 1,5-2 год до або через 2 год після їди, запиваючи достатньою кількістю води [9]. Разова доза пасти ентеросгелю становила 15 г (столова ложка), добова – 45 г. Обидві групи хворих були сформовані методом випадкової ознаки.

Критеріями ефективності лікування були: терміни згасання основних клінічних проявів, динаміка показників ендотоксикозу ГКІ, стан слизової оболонки товстої кишки за даними ректороманоскопії, тривалість повторного виділення УПМ і шигел, а також частота розвитку і глибина дисбіозу кишок. Ступінь ендотоксикозу оцінювали за лейкоцитарним індексом інтоксикації та гематологічним показником інтоксикації (ГПІ) [10].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою визначення протеїну кишечника, що зв'язує жирні кислоти (*i-FABP* – *intestine-type fatty acid binding protein*), використовували *i-FABP*-твердофазовий *ELISA* набір виробництва *HyCult biotechnology* (Нідерланди). Рівень *i-FABP* у сироватці крові свідчить про ступінь пошкодження тонкої кишки при ішемії, інфекційному запаленні тощо [11, 12]. Досліджено 36 проб сироваток крові, отриманих в динаміці недуги від 12 хворих на гострі кишкові інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами – УПМ (клебсіелою, протеєм, цитробактером) і 6 хворих на шигельоз.

Для встановлення активності запального процесу в кишечнику у всіх хворих визначали кількість лізоциму у випорожненнях. Кількісне визначення лізоциму здійснювали за допомогою *ELISA*-аналізу, використовуючи відповідну інструкцію *Immun Diagnostik* (Німеччина). Для аналізу достатньо 100 мг випорожнень, а вміст лізоциму, подібно до концентрації *i-FABP*, визначали за калібрувальною кривою спектрофотометричним методом.

Отримані результати досліджень були піддані статистичній обробці у програмі *Statgraf* і *MS Excel 2000* [13].

Результати досліджень та їх обговорення

Зіставлення термінів зникнення інтоксикації, гарячки, болю в животі, проносу, спазмованої сигмоподібної кишки та патологічних домішок у калі показало тенденцію до вкорочення їх у хворих досліджуваної групи (комплексне використання ентеросгелю) порівняно з контролем (тільки загальноприйнята терапія без використання ентеросорбентів, $p > 0,05$).

Аналіз динаміки інтегративних показників ендогенної інтоксикації у реконвалесцентів ГКІ, які отримали тільки традиційне лікування, свідчить, що ЛПІ та ГПІ лише наблизилася до норми, хоча й через 7-10 діб після стихання гострих проявів недуги вони суттєво відрізнялися від значень у здорових осіб ($p < 0,05$, табл. 1). При цьому ГПІ достовірно зменшувався порівняно з відповідним значенням у розпал хвороби. При клінічному одужанні в осіб, які додатково отримували ентеросгель, обидва показники ендогенної інтоксикації достовірно зменшилися, досягши значень здорових людей. Щоправда, при шигельозі Зонне ГПІ усе ж суттєво перевищував нормальний рівень.

Таблиця 1

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації у хворих на ГКІ при різних методах лікування ($M \pm m$)

Група пацієнтів	Нозологічні форми	ЛПІ	ГПІ
У розпал хвороби			
Досліджувані (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	$2,87 \pm 1,18^{**}$	$4,08 \pm 1,46^{**}$
	шигельоз Зонне (n=8)	$3,33 \pm 0,45^{**}$	$6,32 \pm 1,75^{**}$
Контрольні (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	$2,51 \pm 0,94^{**}$	$4,52 \pm 1,33^{**}$
	шигельоз Зонне (n=6)	$3,98 \pm 1,13^{**}$	$6,56 \pm 1,42^{**}$
У період клінічного одужання (через 7-10 діб)			
Досліджувані (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	$0,66 \pm 0,43^{***}$	$0,87 \pm 0,55^{***}$
	шигельоз Зонне (n=8)	$1,13 \pm 0,57^{***}$	$2,49 \pm 0,36^{***}$
Контрольні (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	$1,03 \pm 0,38^{***}$	$2,35 \pm 0,39^{***}$
	шигельоз Зонне (n=6)	$1,62 \pm 0,50^{***}$	$3,16 \pm 0,81^{***}$
Здорові особи (n=40)		$0,62 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,09$

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з контрольною групою; ** – зі здоровими особами; *** – з відповідним показником у розпал хвороби ($p < 0,05-0,01$).

Аналіз динаміки ректороманоскопічної картини засвідчує факт суттєвого відставання репаративних процесів слизової оболонки термінального відділу товстої кишки порівняно з інтоксикаційним і диспепсичним симптомами. Так, у $(77,8 \pm 13,9)$ % реконвалесцентів ГКІ, спричинених УПМ, і $(66,7 \pm 19,2)$ % реконвалесцентів шигельозу Зонне через 7-10 діб виявили ознаки слабо вираженого катарального проктосигмоїдиту.

Швидкість репарації слизової оболонки термінального відділу товстої кишки у різних групах цих пацієнтів була різною. Так, вже у період ранньої реконвалесценції (через 7-10 діб) кращими були результати лікування досліджуваної групи осіб. Зокрема, у них уже не виявляли деструктивних форм проктосигмоїдиту, а у $(22,2 \pm 13,9)$ % реконвалесцентів ГКІ, спричинених УПМ, і $(33,3 \pm 19,2)$ % реконвалесцентів шигельозу ректороманоскопіч-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на картина нормалізувалася. Натомість в усіх реконвалесцентів після традиційного лікування без використання ентеросорбентів реєстрували катаральний проктосигмоїдит.

У період розпалу захворювання в усіх 22 (100,0 %) осіб з ГКІ, спричиненими УПМ, та 10 (71,4 %) хворих на шигельоз Зонне рівень специфічного біохімічного маркера ушкодження слизової оболонки тонкої кишки – i-FABP перевищував пороговий 20 нг/л ($p < 0,05$). Очевидно, це свідчить про практично постійний розвиток ентериту при ГКІ й досить частий при дизентерії Зонне. З 32 осіб, в яких було виявлено зазначений маркер ентериту, вміст i-FABP становив ($306,0 \pm 80,6$) нг/л (межі коливань від 51,0 до 800,0 нг/л).

Медіана вмісту i-FABP у сироватці крові під час розпалу недуги становила 282,75 нг/л, причому у разі ГКІ, спричинених УПМ, середнє значення цьо-

го показника досягало ($274,5 \pm 85,3$) нг/л, а при дизентерії Зонне – ($300,8 \pm 130,2$) нг/л ($p > 0,05$).

Після традиційного лікування без використання ентеросорбентів (7-10-а доба хвороби) рівень i-FABP у сироватці крові перевищував пороговий у кожного третього реконвалесцента ГКІ, спричинених УПМ, та шигельозу Зонне і тільки в одиничних осіб (відповідно 10,0 і 12,5 %), лікованих за допомогою ще й ентеросгелю. Попри відсутність достовірної різниці варто відзначити чітку тенденцію до зменшення кількості реконвалесцентів з наявністю біохімічного маркера ентериту після комбінованої терапії із додаванням ентеросгелю, ніж без цього ентеросорбенту (табл. 2).

Концентрація лізоциму у випорожненнях під час розпалу недуги досягала ($1960,0 \pm 235,5$) мкг/л при ГКІ, спричинених УПМ, і ($2517,6 \pm 483,3$) мкг/л при шигельозі Зонне, що суттєво перевищувало значення здорових осіб ($p < 0,05$, табл. 3).

Таблиця 2

Рівень i-FABP у сироватці крові хворих на ГКІ при різних методах лікування

Група пацієнтів	Нозологічна форма	Вміст i-FABP, нг/мл			
		субпороговий		вище порогового	
		бс. число	(M±m) %	бс. число	(M±m) %
У розпал хвороби					
Досліджувані (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	0	0,0	10	100,0±0,0
	шигельоз Зонне (n=8)	2	25,0±15,3	6	75,0±15,3
Контрольні (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	0	0,0	12	100,0±0,0
	шигельоз Зонне (n=6)	2	33,3±19,2	4	66,7±19,2
У період клінічного одужання (через 7-10 діб)					
Досліджувані (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	9	90,0±9,5*	1	10,0±9,5*
	шигельоз Зонне (n=8)	7	87,5±11,7	1	12,5±11,7
Контрольні (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	8	66,7±13,6*	4	33,3±13,6*
	шигельоз Зонне (n=6)	4	66,7±19,2	2	33,3±19,2

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з відповідним показником у розпал хвороби ($p < 0,01$).

Після традиційного лікування без використання ентеросорбентів (7-10-а доба хвороби) рівень лізоциму у випорожненнях знижувався до ($1055,7 \pm 148,9$) мкг/л у реконвалесцентів ГКІ, спричинених УПМ, та до ($1203,5 \pm 457,2$) мкг/л після перенесеного шигельозу Зонне, що не засвідчило статистично достовірної різниці порівняно з розпалом недуги, але все ще суттєво перевищувало рівень здорових людей ($p < 0,05$).

У цей же період вміст лізоциму у випорожненнях реконвалесцентів, які отримували традиційне лікування разом з ентеросгелем, практично нормалізувався після ГКІ, спричинених УПМ, –

($686,4 \pm 124,5$) мкг/л, що нижче показника у розпал хвороби ($p < 0,05$). Щоправда, через 7-10 днів після ушпиталення хворих на шигельоз Зонне, попри статистично достовірне зниження ($p < 0,05$), досліджуваний показник так і не досяг норми, становлячи ($899,6 \pm 217,1$) мкг/л (табл. 3).

Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що в разі типового колітного варіанту шигельозу терапевтичний ефект ентеросгелю усе ж частково нівелюється у зв'язку із втратою препаратом сорбційних властивостей через його знижену селективність у дистальних відділах травного каналу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Концентрація лізоциму у випорожненнях хворих на ГКІ при різних методах лікування ($M \pm m$)

Група пацієнтів	Нозологічна форма	Концентрація лізоциму, мкг/л
У розпал хвороби		
Досліджувані (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	1960,0 $\pm$ 235,5*
	шигеліоз Зонне (n=8)	2238,4 $\pm$ 369,4*
Контрольні (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	1647,2 $\pm$ 288,3*
	шигеліоз Зонне (n=6)	2517,6 $\pm$ 483,3*
У період клінічного одужання (через 7-10 днів)		
Досліджувані (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	686,4 $\pm$ 124,5**
	шигеліоз Зонне (n=8)	899,6 $\pm$ 217,1*,**
Контрольні (n=18)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	1055,7 $\pm$ 148,9*
	шигеліоз Зонне (n=6)	1203,5 $\pm$ 457,2*
Здорові особи (n=10)		340,5 $\pm$ 136,2

Примітки: * – достовірна різниця порівняно зі значенням здорових осіб; ** – з відповідним показником у розпал хвороби ($p < 0,05$).

Таким чином, у всіх хворих на ГКІ, спричинені УПМ, та більшості пацієнтів з шигеліозом Зонне уражається тонка кишка. Біохімічна ознака ентериту (за рівнем і-FAVP у сироватці крові), а також маркер запалення кишечника (рівень лізоциму у випорожненнях) характеризуються швидшою позитивною динамікою при комплексному лікуванні із застосуванням ентеросгелю, ніж при традиційній терапії без використання ентеросорбентів.

Вивчення динаміки кількісного та видового складу кишкової мікрофлори показало наступне.

У розпал недуги розвивалися різкі кількісні зміни анаеробної мікрофлори (табл. 4). Так, кількість *Bifidobacterium spp.* при ГКІ, спричинених УПМ, та шигеліозі Зонне була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб – відповідно (6,40 $\pm$ 0,40) і (5,90 $\pm$ 0,38) проти (8,49 $\pm$ 0,34) Іг КУО/г.

Низькими були й кількісні показники *Lactobacillus spp.* – (5,19 $\pm$ 0,30) Іг КУО/г при ГКІ та (5,66 $\pm$ 0,42) Іг КУО/г при шигеліозі Зонне проти (7,56 $\pm$ 0,21) Іг КУО/г у здорових осіб ($p < 0,01$).

Якісні ознаки порушення аеробної флори були різноманітними і частіше характеризувалися різким зменшенням кількості типових ешерихій (в окремих випадках кишкова паличка виявлялася лише в 4-5 розведеннях), в 1/4 хворих ростом частки ешерихій зі слабкими ферментативними властивостями, рідше – лактозонегативних штамів.

Важливою ознакою порушення нормальної мікрофлори в усіх хворих було збільшення відносного вмісту деяких представників УПФ.

Аналіз результатів досліджень мікробного обсіменіння випорожнень хворих різних груп залеж-

но від методу лікування через 10 днів після терапії показав наступне.

Після стихання клінічних проявів недуги кількість облігатної та факультативної мікрофлори нормалізувалась лише у 16,7 % реконвалесцентів контрольної групи, порівняно з 37,5-40,0 % пацієнтів досліджуваної групи. Причому тільки у тих осіб, які отримували ентеросгель, вміст біфідо-, лактобактерій та *E. coli* з нормальною ферментативною активністю порівняно з контрольною групою зріс достовірно ($p < 0,05$).

У контрольній і досліджуваній групах хворих висока концентрація стафілококів зберігалася в 25,0-33,3 % випадків; у тому числі відмічалася тенденція до зростання кількості *S. aureus*, *Candida albicans* та інших УПМ. На відміну від контрольної групи у реконвалесцентів після застосування ентеросгелю показники цих мікроорганізмів суттєво знижувалися. Не властива для нормоценозу кишечника гемолітична *E. coli* у хворих контрольної групи виділялася практично в такій же кількості, як і в розпал недуги ($p > 0,05$). В досліджуваній групі кількість усіх умовно-патогенних мікроорганізмів зменшувалася у 10-100 разів, а *E. coli* гемолітична зовсім не виявлялася (табл. 4).

Таким чином, комплексне застосування ентеросгелю на фоні традиційної терапії дозволяє суттєво покращити результати лікування порівняно з хворими, які не отримували ентеросорбентів.

Подібні результати були отримані й іншими дослідниками. Так, Л.Г. Ніколаєва підтвердила здатність ентеросгелю пришвидшувати регресію симптоматики ГКІ, зменшувати прояви ендогенної інтоксикації і скорочувати на 2-3 доби період

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Кількісні зміни мікрофлори товстої кишки у хворих на ГКІ різної етіології через 10 діб при різних методах лікування ($M \pm m$)

Мікроорг нізм	Кількість мікроорг нізмів, lg КУО/г						
	Здорові особи (n=40)	До лікув ння		Після лікув ння			
		ГКІ, спричинені УПМ (n=22)	шигелъоз Зонне (n=14)	досліджув н груп (n=18)		контрольн груп (n=18)	
		ГКІ, спричинені УПМ (n=22)	шигелъоз Зонне (n=14)	ГКІ, спричинені УПМ (n=10)	шигелъоз Зонне (n=8)	ГКІ, спричинені УПМ (n=12)	шигелъоз Зонне (n=6)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,49±0,34 (40)	6,40±0,40* (18)	5,90±0,38* (8)	7,10±0,44* (9)	7,10±0,44* (8)	6,81±0,18* (10)	7,84±0,38* (5)
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,56±0,21 (40)	5,19±0,30* (19)	5,66±0,42* (9)	6,57±0,27* ¹ (9)	6,57±0,27* ¹ (8)	5,53±0,24* (9)	5,12±0,33* (4)
<i>E. coli</i> з норм льною фермент тивною ктивністю	7,40±0,20 (40)	5,04±0,37* (20)	5,23±0,32* (8)	6,35±0,25* ^{1,2} (9)	6,35±0,25* ^{1,2} (8)	5,38±0,21* (8)	5,80±0,24* (4)
<i>E. coli</i> зі зниженою фермент тивною ктивністю	3,96±0,24 (8)	4,41±0,33 (16)	4,88±0,44 (10)	4,03 (1)	4,12±0,31 (2)	4,15±0,18 (3)	3,17 (1)
<i>E. coli</i> л ктозонег тивн	3,33±0,25 (6)	5,66±0,30* (16)	5,17±0,33* (9)	4,34±0,30* ^{1,2} (2)	3,64±0,38* ^{1,2} (2)	5,42±0,14* (4)	4,88±0,20* (2)
<i>E. coli</i> гемолітичн	(0)	3,87±0,78* (13)	3,12±0,65* (6)	(0)	(0)	3,43±0,18* (2)	(0)
<i>Enterococcus spp.</i> негемолітичні	4,12±0,24 (40)	3,02±0,22* (12)	3,70±0,30* (5)	3,80±0,29 ¹ (8)	4,05±0,38 ¹ (8)	3,39±0,17* (6)	3,75±0,25* (3)
<i>Staphylococcus spp.</i> (ко гул зонег тивні)	3,41±0,37 (6)	5,81±0,25* (8)	4,95±0,45* (4)	3,63 ^{1,2} (1)	3,12 ^{1,2} (1)	4,45±0,11* ¹ (3)	4,02±0,21* ¹ (2)
<i>Streptococcus spp.</i>	(0)	3,70±0,58* (7)	2,44±0,50* (3)	(0)	2,02* ^{1,2} (1)	2,82±0,15* (2)	2,19* (1)
<i>Candida spp.</i>	1,88±0,28 (6)	3,66±0,45* (7)	3,24±0,48* (4)	2,31±0,43 ¹ (2)	2,44±0,45 ¹ (2)	3,14±0,16* (4)	2,92±0,26* (2)
Ч стк дисбіозу (% від кількості осіб у групі)							
Ступінь дисбіозу							
I	10,0±4,7	9,1±6,1	14,3±9,4	40,0±15,5* ^{1,2}	37,5±17,1	16,7±10,8	16,7±15,2
II	5,0±3,4	27,3±9,5*	28,6±12,1*	50,0±15,8* ¹	50,0±17,7*	50,0±14,4*	50,0±20,4*
III	-	45,4±10,6*	35,7±12,8*	10,0±9,5 ^{1,2}	12,5±11,7 ¹	25,0±12,5*	33,3±19,2
IV	-	18,2±8,2*	21,4±11,0*	-	-	8,3±8,0	-

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05, 0,01$); ¹ – з показниками до лікування ($p < 0,05$); ² – з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). У дужках вказано число пацієнтів, в яких виділено відповідного збудника.

виділення кишкових патогенів у хворих на шигелъоз Флекснера і сальмонелъоз [14].

Інші автори також повідомляють про позитивний досвід використання ентеросгелю в лікуванні дорослих і дітей, хворих на шигелъоз і сальмонелъоз, відзначаючи при цьому достовірне скорочення періоду кишкових розладів [9, 15].

В.Н. Чорнобровий, І.Г. Палій (2007) вказують, що включення ентеросгелю в традиційну схему лікування кишкового дисбактеріозу дозволяє досягти чітких позитивних змін у показниках мікробіоценозу 98 % хворих [16].

З викладеного випливає, що ентеросгель має дуже широкий спектр показань для клінічного застосування, чому є певні пояснення. По-перше, ентеросгель, як і інші ентеросорбенти, не є фармакологічним препаратом у класичному сенсі цього слова (не має фармакодинаміки), а швидше належить до розряду біоматеріалів.

По-друге, існує цілий ряд стереотипних відповідей організму на використання ентеросгелю, з дивовижною постійністю повторюваності в експерименті й клініці при найрізноманітніших патологічних станах. До цих реакцій належать нормалі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зація кишкового мікробіоценозу, пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів та активація механізмів антиоксидантного захисту, усунення дисліпідемії, зменшення плазмової концентрації молекул середньої маси та їх окремих фракцій, зниження вмісту циркулюючих імунних комплексів і проінфламаторних цитокінів, а також позитивна імуномодифікація, що стосується багатьох параметрів як клітинного, так і гуморального імунітету.

До цього слід додати активацію детоксикаційної і синтетичної функцій печінки і відновлення властивостей гепатоцитарної мембрани, поліпшення ниркових функцій і підвищення регенеративно-репаративного потенціалу ряду органів і тканин у цілому. Причому значна частина цих позитивних феноменів є «дистантними» (позакишковими), що зайвий раз свідчить про складність і глибину механізмів терапевтичної дії цього препарату і ентеросорбції в цілому.

Таким чином, за своєю терапевтичною дією ентеросгель є класичним ентеросорбентом, що володіє достатньо високою лікувальною ефективністю. При цьому найважливішою особливістю застосування ентеросгелю є можливість використовувати його паралельно з призначенням практично будь-яких пероральних лікарських препаратів, дотримуючи правила прийому (за 1-1,5 год до або через 1,5-2 год після їди і застосування пероральних ліків), що обумовлено досить низькою, порівняно з вуглецевими сорбентами, поглинальною здатністю ентеросгелю стосовно речовин з молекулярною масою нижче 1500 Да, до яких належить більшість пероральних лікарських засобів.

Іншою, не менш важливою підставою для використання ентеросгелю є його здатність впливати на патогенез багатьох захворювань, виходячи із сукупності стандартних позитивних ефектів, притаманних йому як ентеросорбенту [9].

Висновки

1. Внутрішнє застосування пасти ентеросгелю в комплексному лікуванні хворих на ГКІ, спричинені УПМ, і на шигельоз Зонне дає змогу пришвидшити клінічне одужання і нормалізацію ректороманоскопічної картини та копрограми.

2. У розпал ГКІ, спричинених УПМ, і шигельозу Зонне підвищується вміст і-FABP у сироватці крові, що підтверджує розвиток ентериту. Зниження цього показника з настанням реконвалесценції відстає від клінічного одужання.

3. Відсоток реконвалесцентів ГКІ, обумовлених УПМ, і шигельозу Зонне, в яких нормалізується концентрація і-FABP, більший після застосування пасти ентеросгелю, ніж після традиційного лікування без використання ентеросорбентів.

4. Комплексна терапія з використанням ентеросгелю сприяє нормалізації вмісту лізоциму у випорожненнях, що значно підвищений в розпалі цих інфекційних захворювань.

5. Комплексне лікування хворих на ГКІ, спричинені УПМ, і шигельоз Зонне, що включає призначення пасти ентеросгелю усередину, сприяє швидшій нормалізації облігатної і факультативної мікрофлори кишечника і зниженню частоти виявлення УПМ у випорожненнях.

Література

1. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г. Составные части эпидемического процесса шигеллезов и проблемы эпидемического надзора и профилактики на современном этапе // Сучасні інфекції. – 2004. – № 1. – С. 36-47.
2. Яновська В.В. Деякі питання мікробіологічного моніторингу циркуляції основних збудників гострих кишкових хвороб // XIV з'їзд мікробіологів, епідеміологів та паразитологів (19-21.01.2005). – Полтава, 2005. – С. 16-17.
3. DuPont H.L. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 1962-1975.
4. Лучшев В.И., Бондаренко В.М., Шахмарданов М.З. Дисбактериозы у больных шигеллезами: причины развития и пути коррекции // Рос. мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 35-38.
5. Nedkova-Bratanova N., Dinov S., Boneva M. Antibiotique et dysbiose intestinale // Arch. Un. Med. Balkan. – 1995. – Vol. 42, N 4-5. – P. 489-492.
6. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 1998. – № 8 (1). – С. 66-70.
7. Cheney C.P., Wong R.K. Acute infectious diarrhea // Med. Clin. N. Am. – 2002. – Vol. 77. – P. 1169-1196.
8. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей / Лобзин Ю.В., Макарова В.Г., Корвякова Е.Р., Захаренко С.М. – СПб: ФОЛИАНТ, 2003. – 256 с.
9. Николаев В.Г. Энтеросгель. – Киев: Богдана, 2009. – 56 с.
10. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Метод. реком. / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко та ін. – Київ, 1998. – 32 с.
11. Fatty acid binding protein: the advent of a unique marker for the early detection of intestines ischemia patients / Kapetanios K., Pitsavos C., Vassiliadou K. et al. // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22, Suppl. – P. 608.
12. Wu A., Graff L. Role of heart fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 2000. – Vol. 46. – P. 718-719.
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excell. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14. Николаева Л.Г. Микробиологические аспекты применения энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях // Лікарська справа. – 1993. – № 8. – С. 81-83.

15. Путилина О.А., Сафронова Т.А., Пискарева И.В. Сравнительная характеристика эффективности энтеросорбентов различных групп при сальмонеллезной инфекции // Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. – М., 2000. – С. 39-41.

16. Чернобровый В.Н., Палий И.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника // Медико-биологичні аспекти застосування ентеросорбенту «Ентеросгель» для лікування різних захворювань. – Київ, 2007. – С. 76-79.

EFFICIENCY OF ENTEROSGEL IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V.H. Nikolayev, M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha, S.I. Klymniuk, L.T. Kotlyarenko

SUMMARY. *Complex application by patients with acute intestinal infections, caused de bene esse a pathogenic microflora, and shigellosis Sonnei to pasture enterosgel allows substantially to improve results treatments by comparison to patients, which treated oneself only traditional facilities without the use of enterosorbents: quick clinical and biochemical displays pass to enteritis, quantitative and specific composition of intestinal microflora is normalized.*

Key words: *intestinal infections, intestine dysbacteriosis, enterosgel.*

Отримано 22.03.2010 р.

© Ольховська О.М., 2010

УДК 616.34-022-036.17:612.017.1]-053.2

О.М. Ольховська

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ОКРЕМИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ТЯЖКИХ ФОРМАХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет

Проведено аналіз сили та напрямку кореляцій між окремими цитокінами у дітей раннього віку, хворих на кишкові інфекції (КІ), при різних варіантах їх перебігу. Визначено особливості цитокинового реагування хворих при сприятливому та несприятливому перебігу хвороби. Отримані результати дають можливість раннього прогнозування варіанту КІ, поглиблюють наші уявлення про патогенез кишкових інфекцій у дітей.

Ключові слова: *цитокіни, кореляція, кишкові інфекції, діти.*

Під впливом ендотоксину ентеробактерій і медіаторів запальної відповіді відбувається активація імунної системи, яка додатково стимулює цитокинові каскади. Саме ці процеси складають основу синдрому системної запальної відповіді [1, 2]. Цитокинову мережу розглядають як саморегулюючу систему, у функціонуванні якої разом з самими цитокінами беруть участь інші субстанції, зок-

рема антагоністи цитокинових рецепторів, розчинні рецептори цитокінів, антитіла до цитокінів, інгібіторні білки та ін. [3-5]. Нормальне функціонування імунної системи складається на балансі Th1 та Th2, який базується на рівноцінній продукції їх регуляторних цитокінів [6, 7]. Тому надлишкова активація будь-якого з типів Т-хелперних клонів може спрямувати імунну відповідь за одним з альтернативних варіантів, а незбалансування їх активації призводить до імунної патології [8, 9].

За останні роки зростає зацікавленість у вивченні ролі цитокінів при кишкових інфекціях у дітей, особливу увагу привертають питання клінічного значення цих медіаторів запалення [10-13].

Мета роботи – поглиблення знань про патогенетичні механізми КІ та удосконалення методів прогнозування перебігу тяжких форм у дітей на підставі визначення кореляційних зв'язків показників окремих цитокінів периферичної крові.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

У 81 дитини віком від 1 міс. до 3 років, хворих на тяжкі форми бактерійних КІ, проведено аналіз взаємозв'язків між показниками окремих цитокінів залежно від перебігу хвороби. Гладкий неускладнений перебіг (сприятливий) діагностовано у 62 дітей, серед яких 13 були хворі на ешерихіоз, 22 – сальмонельоз, 27 – шигельоз. У 19 дітей спостерігали хвилюподібний затяжний (несприятливий) перебіг КІ, з них хворі на шигельоз – 9, сальмонельоз – 5, ешерихіоз – 5. Частота несприятливого перебігу хвороби мало залежала від етіологічного чинника та в середньому коливалась від 18,5 % при сальмонельозі до 25,0 % при шигельозі та 27,8 % при ешерихіозі. Визначення рівнів інтерлейкінів крові здійснювали твердофазовим імуноферментним методом. Збір крові проводили в динаміці патологічного процесу: в гострому періоді та в періоді ранньої реконвалесценції. Математично-статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПК із застосуванням програми *Microsoft Excel 2000*. Комплексну оцінку стану імунної системи проводили із застосуванням методу кореляційних структур [14].

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняння основних клінічних симптомів виявило суттєве збільшення тривалості строків порушення загального стану ($p<0,001$), зниження апетиту ($p<0,001$), млявості ($p<0,001$), зригування або блювоти ($p<0,01$), дисфункції кишечника ($p<0,01$), збільшення розмірів печінки ($p<0,05$) у хворих з несприятливим перебігом КІ.

Вивчення кількісного вмісту цитокінів виявило значне їх підвищення в гострому періоді хвороби. Отримані нами дані співпадають з результатами досліджень інших авторів [10-13]. В той же час, окремі автори вказують на різницю в частоті та величині підвищення окремих цитокінів, зокрема – ІЛ-4 залежно від етіологічного чинника хвороби [12]. Ми не виявили превалювання підвищення будь-яких цитокінів – вміст усіх цитокінів, що досліджувались, збільшувався в гострому періоді. Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом інтерлейкінів периферичної крові виявив максимальну інтеграцію цих показників в гострому періоді з коефіцієнтом лабілізації 100 % (табл. 1).

Таблиця 1

Середній кореляційний коефіцієнт вмісту інтерлейкінів у крові хворих на КІ з різними варіантами перебігу в гострому періоді

Пок зник	Сприятливий перебіг				Несприятливий перебіг			
	ІЛ-2	ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-2	ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8
ІЛ-1	0,62*	0,59*	0,62*	0,31*	0,89*	0,77*	0,91*	0,74*
ІЛ-2		0,46*	0,76*	0,70*		0,77*	0,95*	0,89*
ІЛ-4			0,52*	0,43*			0,78*	0,76*
ІЛ-6				0,63*				0,88*

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

За наявності в гострому періоді максимальної кореляції цитокінових параметрів хворих, сила (тіснота) зв'язків, яка визначається за показником середнього кореляційного коефіцієнта (СКК), суттєво відрізнялась залежно від подальшого перебігу хвороби. Так, сила зв'язку кореляційних структур при несприятливому перебігу (СКК=0,83) була вище у порівнянні з хворими при сприятливому перебігу КІ (СКК=0,56). Останній факт свідчить про функціонування цитокінової системи в режимі підвищеної напруги у хворих з несприятливим перебігом КІ. При сприятливому перебігу КІ максимальна кореляція спостерігалась між цитокінами ІЛ-2 та ІЛ-6 ($r=0,76$), ІЛ-2 та ІЛ-8 ($r=0,70$), дещо меншою – між ІЛ-6 та ІЛ-8 ($r=0,63$), ІЛ-1 та ІЛ-2 ($r=0,62$). Виявлені нами напрямки та сила кореляції між цитокінами за окремими показниками збігається з даними літератури, зокрема за показником взаємозв'язку між ІЛ-1 та ІЛ-6

($r=0,62$) [10]. При несприятливому перебігу КІ між всіма показниками відмічено сильний позитивний зв'язок ($r>0,74$).

В періоді ранньої реконвалесценції виявлено зменшення кількісного вмісту всіх цитокінів. Результати кореляційних зв'язків між показниками інтерлейкінів периферичної крові в період реконвалесценції наведено в таблиці 2.

В періоді реконвалесценції зберігались позитивні кореляції між інтерлейкінами периферичної крові (табл. 2), хоча сила цих кореляцій була нижчою, ніж у гострому періоді. Але середня сила зв'язку кореляційних структур при несприятливому перебігу (СКК=0,78) залишалась вищою у порівнянні зі сприятливим перебігом КІ (СКК=0,44). Останнє свідчило про максимальне навантаження на систему адаптації організму з формуванням гіперреактивного реагування, яке в будь-який момент може бути порушеним, що призводить до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Середній кореляційний коефіцієнт вмісту інтерлейкінів крові хворих на КІ з різними варіантами перебігу в періоді реконвалесценції

Пок зник	Сприятливий перебіг				Несприятливий перебіг			
	ІЛ-2	ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-2	ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8
ІЛ-1	0,56*	0,43*	0,34*	0,44*	0,95*	0,51*	0,90*	0,94*
ІЛ-2		0,60*	0,60*	0,32*		0,61*	0,93*	0,88*
ІЛ-4			0,44*	0,36*			0,60*	0,56*
ІЛ-6				0,32*				0,88*

хвилеподібного перебігу КІ з періодами загострення та рецидиву.

Таким чином, бактерійні КІ перебігають на фоні активації цитокінової реактивності дитячого організму. Гострий період КІ характеризується максимальною взаємодією інтерлейкінів між собою, ступінь виразності якої визначає подальший перебіг хвороби.

Висновки

1. Гострий період КІ супроводжується підвищенням рівнів цитокінів периферичної крові з максимальною кореляцією показників.

2. Сила міжцитокінових зв'язків у гострому періоді КІ визначає подальший перебіг хвороби.

3. Сприятливий перебіг КІ формується при помірному та сильному кореляційному зв'язку показників цитокінів периферичної крові зі зменшенням цієї сили в періоді ранньої реконвалесценції.

4. Несприятливий перебіг КІ спостерігається при сильних позитивних зв'язках ($r > 0,74$) між всіма цитокінами зі збереженням вище зазначених змін в періоді ранньої реконвалесценції, що характеризує значне перевантаження системи адаптаційних можливостей дитячого організму із формуванням гіперреактивного типу реагування.

Література

1. Значение белков острой фазы воспаления в патогенезе острых кишечных инфекций / Каротам П.А., Мазанкова Л.Н., Боровик Т.Э., Баканов М.И. // Детские инфекции. – 2005. – № 4. – С. 24-28.
2. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської / За ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
3. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, №1. – С. 9-16.
4. Beutler B. Innate immunity: an overview // Mol. Immunol. – 2004. – Vol. 40. – P. 845-859.
5. Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе // Сибирский мед. журн. – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 5-8.
6. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 типов в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммуноло-

гия. – 2002. – № 2. – С. 77-80.

7. Th1 and Th1-inducing cytokines in salmonella infection / Mizuno Y., Takada H., Nomura A. et al. // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 131, N 1. – P. 111-117.

8. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 61-65.

9. John J. Haddad. Cytokines and related receptor-mediated signaling pathways // Biochem. Biophys. Res. Communications. – 2002. – Vol. 297, N 4. – P. 700-713.

10. Жеребцова Н.Ю., Валишин Д.А., Мавзютов А.Р. Провоспалительные цитокины при острых кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями, у детей // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2007. – № 3. – С. 48-52.

11. The involvement of IL-6 and IL-8 in acute invasive gastroenteritis of children / Vaisman N., Leibovitz E., Dagan R., Barak V. // Cytokine. – 2003. – Vol. 22. – P. 194-197.

12. Особенности профиля про- и противовоспалительных цитокинов при некоторых острых кишечных инфекциях / Голазян Н.М., Белая О.Ф., Юдина Ю.В., Пак С.Г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 22-25.

13. Цитокиновый статус (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6) при острых кишечных инфекциях у дітей раннього віку / Мощич О.П., Крамарев С.О., Когут О.В., Шпак І.В. // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С.42-46.

14. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

INTERCOMMUNICATIONS OF SOME CYTOKINES AT SEVERE FORMS OF CHILDREN INTESTINAL INFECTIONS

O.M. Olkhovska

SUMMARY. The analysis of strength and directions of correlations of some cytokines at the children of early age with the different variants of intestinal infections is conducted. The features of the cytokin's reaction of patients at the favorable and unfavorable course of illness are determined. The receiving results may be useful to diagnose the course of intestinal infections and improve our knowledge's of pathogenesis of children intestinal diseases.

Key words: intestinal infections, course, cytokines.

Отримано 28.01.2010 р.

В.І. Трихліб

ПЕРЕБІГ ЗАВІЗНИХ ВИПАДКІВ МАЛЯРІЇ В УКРАЇНІ (за даними епідеміологічних карт)

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ

Проведений аналіз завізних випадків захворювань на малярію в Україні за даними епідеміологічних карт.

Ключові слова: малярія, ступінь тяжкості.

Щорічно в країни Європи, які неендемичні щодо малярії, завозиться малярія, це також стосується й України. При цьому приблизно у 90 % мандрівників, які захворюють на малярію, клінічні прояви з'являються після повернення додому [1, 2]. Відомо, що інкубаційний період при тропічній малярії складає від 8 до 16 діб (в середньому 12-13 діб). Відмічено, що в осіб, які не проводили хіміопротекції, а також у тих, хто після прибуття в країну припинив прийом даних препаратів, клінічні прояви тропічної малярії відбуваються звичайно протягом перших 1-2, а ще рідше 3-4 тижнів [3]. Середній термін між прибуттям в Лондон і появою гарячки був при тропічній малярії 5 діб [4], у Швейцарії – 7 діб (від 3 до 10) [5]. Описаний випадок, коли захворювання розвилось через 55 діб після прибуття [5].

У той же час іншими авторами описуються випадки хронічної інфекції у мандрівників після їх перебування в ендемічних країнах, які асоціюються з *P. falciparum* і зберігаються протягом багатьох місяців. Це може спостерігатись в осіб, які мають частковий імунітет, і у тих, хто прибув з даних регіонів протягом до 5 років [6, 7]. Найбільш тривалий термін між поверненням і наступним клінічним проявом тропічної малярії, про який раніше сповіщали, становив 5 років. У той же час описано випадок тропічної малярії, який рецидивував через 9 років після того, як пацієнт мігрував з Судану [7]. Повідомлено про випадок тропічної малярії, який встановлений через 2 міс. після спленектомії у зв'язку зі спленомегалією невідомої причини [8]. Хронічна *falciparum*-малярія може бути випадково знайдена через роки у неімунних осіб, які виїхали з ендемічних країн. Тому малярію необхідно виключати в осіб зі сплено-

мегалією, анемією або тривалою гарячкою та з остудою [8].

Звичайно середній час звернення за медичною допомогою склав 4,7 дня (3,7-5,7), при тропічній малярії – 4,1 дня (2,5-5,7). Також були випадки, коли пацієнти звертались пізніше 5-ї доби захворювання [9]. Середній термін від появи симптомів до встановлення правильного діагнозу був 5 діб (3,75-6,0 діб) [5], а від появи клінічних проявів малярії до початку терапії – 4 доби [4, 10].

Не часті випадки захворювань, особливо коли хвороба розвивається через тривалий час після прибуття людини з ендемічної країни; відсутність «класичної» клінічної картини малярії, періодичності її нападів, наявності стертих та атипичних захворювань – усе це значно утруднює діагностику та вірну верифікацію діагнозу для лікарів загальної практики [11]. Відсутність настороженості населення та лікарів до можливості малярії, пізні звернення до лікаря, недостатній досвід лабораторної діагностики та лікування, застаріле обладнання приводять до пізньої діагностики, розвитку тяжких ускладнень та летальних наслідків.

У 8 % пацієнтів з малярією не було жодних типових симптомів захворювання [12].

За даними різних керівництв, гарячка є одним з характерних проявів клініки малярії. При встановленні діагнозу значна кількість лікарів звертає увагу на наявність гарячки та її характер, які не є надійними індикаторами клінічної малярії. Гарячка може бути проявом іншої хвороби (за захворювання дихальних шляхів). У 27,6 % хворих з гарячкою паразитемія не була виявлена [13].

В ендемічних країнах значна кількість хворих не мають підвищеної температури [14, 15]. У даних регіонах гарячка, її анамнез в осіб з різними рівнями паразитемії мають чутливість та специфічність 70,4 % і 68,9 % [16]. У той же час, в регіонах з низьким рівнем та непостійною передачею малярії, в осіб з низьким імунітетом ці про-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

яви мають велике значення. Але в Азії вони не надійні при постановці діагнозу [17, 18].

Інші симптоми (біль голови, озноби, біль в суглобах) також можуть спостерігатись при інших хворобах. Тільки тяжка анемія найбільш часто зустрічалась у дітей молодше 5 років, хворих на малярію [13].

У більшості окремих симптомів при малярії є неповний зв'язок з паразитемією, який коливається між 45 і 51 %. За даними інших авторів, відсоток симптомів у осіб, підозрюваних на малярію, був: біль голови (84 %), гарячка (79 %), біль в суглобах (73 %), втрата апетиту (64 %), блювота (55 %), загальна слабкість (55 %). При цьому тільки біль голови, блювота та озноби були значніше пов'язані з паразитемією, а у запаморочення та кашлю асоціація з нею була негативною. При малярії сама висока чутливість була у головного болю (84,7 %), який супроводжувався болями в суглобах (73,2 %), гарячкою (74,7 %), втратою апетиту (61 %) та блювотою (59,2 %). Але специфічність індивідуальних симптомів складала 19,0, 20,2, 21,1, 37 і 47,9 % для головного болю, болів у суглобах, гарячки та втрати апетиту відповідно. Також біль голови, блювота та біль у животі були у значному зв'язку з наявністю малярії, в той же час наявність тільки болю в суглобах була менш за все пов'язана з малярією [19].

При обстеженні іммігрантів, хворих на малярію, гарячка реєструвалась у 71,8 %, гепатоспленомегалія у 40,9 %, анемія у 29,5 %, біль голови – у 17,4 %, біль у м'язах – у 12,8 %, кашель – у 12,1 %; у 8,1 % ніяких симптомів не було [20]. В 24,8 % осіб, підозрюваних на малярію, діагноз був встановлений за наявністю нападів, у 3,4 % хворих була виявлена малярія з анемією, у 20 % – малярія з інфекційним ураженням дихальних шляхів і у 1,4 % – малярія в поєднанні з іншою хронічною хворобою [19].

В ендемічних країнах з інтенсивною передачею малярії часто зустрічається безсимптомне паразитозносія [21, 22]. Знаходження паразитів у крові, антигенів малярії в осіб без гарячки не обов'язково вказує на клінічну малярію [14]. Але в регіонах з низьким рівнем передачі наявність *P. falciparum* в крові може бути тісно пов'язана з клінічною малярією, враховуючи недостатній імунітет [23, 24]. Це базується на результатах раніше проведених досліджень, які встановили, що у 60 % безсимптомних паразитозносіїв плазмодіїв малярії протягом 14 днів в подальшому розвинулась клінічна малярія.

Чутливість діагностичних підходів може суттєво різнитись. У Таїланді, області з низьким рівнем передачі, наявність гарячки та головного болю без кашлю мають чутливість 51 % і специфічність 72 % для постановки діагнозу малярії серед 1-15-літніх дітей [17]. Інші дослідники показали, що жодний з симптомів не був гарним проявом малярії в областях з низьким рівнем передачі малярії в Індії [18].

Тому вважаємо це достатньою причиною для рекомендації обстеження на малярію осіб, котрі недавно прибули з ендемічних районів Африки, і є особливо важливим для дітей та вагітних жінок, так як рання постановка діагнозу запобігає розвитку ускладненого перебігу хвороби та летальних випадків [25, 26].

Мета роботи – за даними епідеміологічних карт вивчити питання щодо перебігу завізних випадків малярії в Україні.

Матеріали і методи

Відповідно до мети були вивчені дані 525 епідеміологічних карт за період з 2002 р. дотепер.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що практично всі випадки (крім одного) – завізна малярія. Малярії, спричиненої *P. vivax*, було 244 випадки, *P. falciparum* – 237, *P. ovale* – 15, *P. malariae* – 6, *P. vivax* + *P. falciparum* – 9, *P. ovale* + *P. falciparum* – 2, *P. malariae* + *P. falciparum* – 1, *P. vivax* + *P. ovale* – 1, *P. malariae* + *P. falciparum* + *P. ovale* – 1. Також у 9 хворих діагноз був поставлений клінічно, з урахуванням клінічної картини та епідеміологічних даних.

Розподіл хворих за ступенем тяжкості різних видів малярії представлений у наступних таблицях.

Перебіг триденної малярії (*P. vivax*) переважно був середньотяжкий (у 63,1 % хворих), на даний вид малярії частіш за все хворіли люди віком 21-30 років (табл. 1).

Тропічна малярія (табл. 2) переважно мала середньотяжкий перебіг (у 58,2 % хворих), частіше хворіли молоді люди віком 21-30 років. Але при даному виді більше було випадків захворювання у тяжкій формі. В обстеженій групі тяжких форм більше спостерігалось у хворих старше ніж 41 рік; у всіх (2) дітей до 10 років хвороба також перебігала у тяжкій формі. Так, у віці від 41 до 50 років тяжкі форми були у 32,5 % хворих, від 51 до 60 років – у 30,2 % і у єдиного хворого віком старше 61 року.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Розподіл хворих на триденну малярію (*P. vivax*) залежно від віку і ступеня тяжкості хвороби

Вік хворих (роки)	Ступінь тяжкості			Всього
	легкий	середній	тяжкий	
0-10	-	-	-	-
11-20	12 (42,9 %)	15 (53,6 %)	1 (3,6 %)	28 (11,48 %)
21-30	28 (33,7 %)	53 (63,9 %)	2 (2,4 %)	83 (34,02 %)
31-40	18 (36,7 %)	30 (61,2 %)	1 (2,04 %)	49 (20,08 %)
41-50	12 (26,1 %)	34 (73,9 %)		46 (18,85 %)
51-60	15 (40,5 %)	21 (56,8 %)	1 (2,7 %)	37 (15,16 %)
61-70		1 (100,0 %)		1 (0,41 %)
Всього	85 (34,8 %)	154 (63,1 %)	5 (2,05 %)	244 (100,0 %)

Таблиця 2

Розподіл хворих на тропічну малярію (*P. falciparum*) залежно від віку і ступеня тяжкості хвороби

Вік хворих (роки)	Ступінь тяжкості			Всього
	легкий	середній	тяжкий	
0-10	-	-	2 (100,0 %)	2 (0,8 %)
11-20	1 (11,1 %)	6 (66,7 %)	2 (22,2 %)	9 (3,8 %)
21-30	20 (24,7 %)	52 (64,2 %)	9 (11,1 %)	81 (34,2 %)
31-40	7 (11,5 %)	43 (70,5 %)	11 (18,03 %)	61 (25,7 %)
41-50	8 (20,0 %)	19 (47,5 %)	13 (32,5 %)	40 (16,9 %)
51-60	12 (27,9 %)	18 (41,9 %)	13 (30,2 %)	43 (18,1 %)
61-70	-	-	1 (100,0 %)	1 (0,4 %)
Всього	48 (20,3 %)	138 (58,2 %)	51 (21,5 %)	237 (100,0 %)

З метою вивчення одного з факторів, який впливає на тяжкість перебігу захворювання, були вивчені терміни госпіталізації (табл. 3). Для вилучення можливості впливу на перебіг хвороби на-

явного імунітету проти малярії, були взяті дані тільки осіб – мешканців України та країн СНД, які проживають в неендемичних зонах щодо малярії та не мають специфічного імунітету.

Таблиця 3

Терміни госпіталізації хворих на малярію в Україні

Вид збудник	Термін госпіт ліз ції (доби)												Всього
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	>11	
<i>P. vivax</i>	14	20	12	10	17	18	10	8	5	4	2	18	138
<i>P. falciparum</i>	36	33	17	26	18	9	5		1	2	2	15	164
<i>P. ovale</i>	3	2	-	1	1	-	1	1	1	1	-	3	14
<i>P. malariae</i>	1	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	1	5
<i>mixt</i>	1	3	3	1	2	-	-	-	-	-	-	-	10
Всього	55	58	32	38	39	27	16	9	7	9	4	37	331

Всього протягом перших 3 діб хвороби було госпіталізовано 43,8 % хворих на малярію, на триденну малярію (*P. vivax*) – 33,3 %, в той же час при тропічній малярії в даний термін було госпіталізовано 52,4 % осіб.

Перебіг триденної малярії (*P. vivax*) був переважно середньотяжкий. Хворі з легкою формою в 40,7 % випадків були госпіталізовані протягом

3 діб, в той же час при середньотяжкому перебігу в дані строки потрапили в стаціонар 31,1 % осіб, при тяжкому перебігу в даний термін з 4 хворих був госпіталізований 1.

При розподілу хворих з урахуванням віку, ступеня тяжкості, терміну госпіталізації було встановлено, що практично у всіх вікових групах ступінь тяжкості залежав від терміну госпіталізації. Хворі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з тяжким перебігом були з різних вікових груп та госпіталізовані переважно в більш пізній термін (у віці 21-30 років – на 4-у добу, 31-40 – на 9-у добу, 41-50 – на 2-у добу).

Основна кількість хворих була госпіталізована протягом 7 днів, найчастіше – у перші 3 доби хвороби – 43,8 %. При цьому відсоток тяжких форм був: у першу добу госпіталізації – 13,9 %, другу – 24,2 %, третю – 5,9 %, четверту – 50,0 %, п'яту – 22,2 %, шосту – 40,0 %, сьому – 40,0 %. В залежності від віку – частіш за все тяжкі хворі спостерігались у групі осіб старше 40 років. З цих хворих 9 з 24 поступили протягом перших 3 днів хвороби. В осіб віком 21-30 років тропічна малярія мала тяжкий перебіг при пізній госпіталізації.

Хворі з тяжким перебігом поступали на лікування після перебування в країнах: Ліберія, Сьєрра-Леоне, Гана, Нігерія, Мозамбік, Гвінея, Конго, Іспанія, Замбія, Малі, Сінгапур, Камерун, Танзанія, Судан, Ангола, Бенін, Уганда, Індія, Таїланд. Звертає на себе увагу також те, що були хворі з більш пізньою госпіталізацією (від 7 до 22 днів), але перебіг хвороби був легкий та середньотяжкий. Дані хворі прибули з Ліберії, Гани, Туреччини, Нігерії, Гвінеї, Анголи, Намібії, Камеруну, Марокко, Кенії, Судану.

Тяжких форм спостерігалось більше при тропічній малярії та при перебуванні в ендемічних країнах протягом короткого терміну (до 10 днів – у 24,3 % хворих). Вірогідно, на перебіг захворювання впливав стан гіперреактивності організму в період акліматизації при різкій зміні температурного режиму зовнішнього середовища (за рахунок швидкого транспорту).

Діапазон скарг хворих на малярію широкий. Необхідно звернути увагу на те, що у даних хворих часто були скарги на загальну слабкість, головний біль, озноб. При цьому в зв'язку з наявністю різноманітних скарг необхідно проводити диференційну діагностику з іншими хворобами, так як можливий випадок ко-інфекції, що буде впливати на тяжкість перебігу хвороби.

Висновки

1. При всіх видах малярії перебіг хвороби переважно середньотяжкий.

2. Госпіталізація в пізній термін (пізніше 3 днів хвороби) буде впливати на погіршення прогнозу перебігу хвороби.

3. В осіб старше 40 років і дітей тропічна малярія має тяжкий перебіг.

4. Тяжкі форми тропічної малярії спостерігаються частіше в осіб, які перебували в ендемічних країнах короткий термін (до 10 днів).

5. Вірогідно на перебіг захворювання має вплив стан гіперреактивності організму в період акліматизації при різкій зміні температурного режиму, тому необхідно провести подальші патогенетичні дослідження з вивчення цих питань.

Література

1. Winters R.A., Murray H.W. Malaria — the mime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 9. — P. 243-246.
2. Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travellers // *Can. Commun. Dis. Rep.* — 1995. — Vol. 21, Suppl. 3. — P. 1-18.
3. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярія. — М.: Медицина, 1983. — 223 с.
4. Williams J.P., Chitre M., Sharland M. Archives of disease in childhood increasing *Plasmodium falciparum* malaria in southwest London: a 25 year observational study. — 2002. — Vol. 86. — P. 428-430.
5. Christen D., Steffen R., Schlagenhauf P. Deaths caused by malaria in Switzerland 1988–2002 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2006. — Vol. 75, N 6. — P. 1188-1194.
6. Omonuwa S., Omonuwa S. Malaria recurrence caused by *Plasmodium falciparum* // *J. Am. Board. Fam. Pract.* — 2002. — Vol. 15. — P. 159-160.
7. Guerrero I.C., Weniger B.C., Schultz M.G. Transfusion malaria in the United States, 1972-1981 // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 99. — P. 221-226.
8. Chronic *falciparum* malaria causing massive splenomegaly 9 years after leaving an endemic area / Howden B.P., Vaddadi G., Manitta J., Grayson M.L. // *MJA.* — 2005. — Vol. 182, N 4. — P. 186-188.
9. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: Analysis at a referral hospital / Miura T., Kimura M., Koibuchi T. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2005. — Vol. 73, N 3. — P. 599-603.
10. 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. — Vol. 167. — P. 684-689.
11. Chandramoham D., Jaffar S., Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria // *Trop. Med. Int. Health.* — 2002. — Vol. 7. — P. 45-52.
12. Paludismo importado por inmigrantes en Catalunya / Cabezas J., Duran E., Trevino B., Bada J.L. // *Med. Clin. (Barc.).* — 1995. — Vol. 104. — P. 45-48.
13. Clinical manifestation of severe malaria in the highlands of south-western Uganda / Idro R., Bitarakwate E., Tumwesigire S., John C.C. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2005. — Vol. 72. — P. 561-567.
14. Is fever a good sign for clinical malaria in surveys of endemic communities? / Smith T., Hurt N., Teuscher T., Tanner M. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 1995. — Vol. 52. — P. 306-310.
15. Smith T., Schellenberg J.A., Hayes R. Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas // *Stat. Med.* — 1994. — Vol. 13. — P. 2345-2358.
16. Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health services of a rural area in south-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

eastern Tanzania / Font F., Alonso Gonzalez M., Nathan R. et al. // Trop. Med. Int. Health. – 2001. – Vol. 6. – P. 423-428.

17. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission / Luxemburger C., Nosten F., Kyle D. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1998. – Vol. 92. – P. 45-49.

18. A clinical algorithm for the diagnosis of malaria: results of the evaluation in an area of low endemicity / Chandramohan D., Carneiro I., Kavishwar A. et al. // Trop. Med. Int. Health. – 2001. – Vol. 6. – P. 505-510.

19. Ndyomugenyi R., Magnussen P., Clarke S. Diagnosis and treatment of malaria in peripheral health facilities in Uganda: findings from an area of low transmission in south-western Uganda // Malaria J. – 2007. – Vol. 6:39doi:10.1186/1475-2875-6-39.

20. Lopez-Velez R., Huerga H., Turrientes M.C. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2003. – Vol. 69, N 1. – P. 115-121.

21. Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa / Greenwood B.M., Bradley A.K., Greenwood A.M. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1987. – Vol. 81. – P. 478-486.

22. The epidemiological basis for clinical diagnosis of childhood malaria in endemic zone in West Africa / Rougemont A., Breslow N., Brenner E. et al. // Lancet. – 1991. – Vol. 38. – P. 1292-1295.

23. The epidemiology of malaria in a Karen population on the western border of Thailand / Luxemburger C., Thwai T.K., White N.J. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1996. – Vol. 90. – P. 105-111.

24. Theander T.G. Unstable malaria in Sudan. The influence of the dry season // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1998. – Vol. 92. – P. 589-592.

25. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria / Dorsey G., Gandhi M., Oyugi J.H., Rosenthal P.J. // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 2505-2510.

26. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported falciparum malaria / Kyriacou D.N., Spira A.M., Talan D.A., Mabey D.C. // Ann. Emerg. Med. – 1996. – Vol. 27. – P. 696-699.

THE COURSE OF DELIVERY CASES OF MALARIA IN UKRAINE

V.I. Trykhlіb

SUMMARY. *The malaria cases analysis were delivered in Ukraine are given in the article based on epidemiological reports study.*

Key words: *malaria, degree of severity.*

Отримано 22.01.2010 р.

© Плочев К.С., Попов Г.Т., Ніколов В.В., 2010
УДК 616.981.214.2-085.262

К.С. Плочев, Г.Т. Попов, В.В. Ніколов

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БЕШИХУ ДАПТОМІЦИНОМ

Військово-медична академія (Софія, Болгарія),
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Стаття є підсумком власних спостережень авторів і присвячена лікуванню хворих на бешиху даптоміцином. Проведено ретроспективний аналіз 56 пацієнтів з бешихою, яких лікували протягом 2008-2009 рр. у клініці інфекційних, паразитарних і тропічних хвороб (КІПТХ) Військово-медичної академії (ВМА) м. Софії (Болгарія). Встановили, що у хворих, яких лікували даптоміцином, поліпшення наставало значно швидше, відповідно вкорочувалась і кількість ліжко-днів. Лікування даптоміцином у дозі 4 мг/кг/добу є ефективним і надійним для усіх форм бешихи, як неускладнених, так і з ускладненнями.

Ключові слова: *бешиха, лікування, даптоміцин.*

Даптоміцин (кубіцин) є першим антибіотиком нового класу – циклічні ліпопептиди, і його застосовують для лікування ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин. Цей антибіотик володіє унікальним механізмом дії, який забезпечує інноваційний метод ерадикації мікроорганізмів шляхом переривання ряду структур бактерійної мембрани, не проникаючи в цитоплазму. Даптоміцин володіє вираженим бактерицидним ефектом, причому без лізису клітини [1-3].

Пацієнти і методи

Було здійснено ретроспективний крос-секційний аналіз 56 пацієнтів (39 чоловіків і 17 жінок віком 21-73

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роки) з бешихою, яких лікували протягом 2008-2009 рр. у клініці інфекційних, паразитарних і тропічних хвороб Військово-медичної академії м. Софія (Болгарія). Діагностика ґрунтувалася на даних анамнезу, епіданамнезу, клініки і мікробіологічного дослідження. Усі хворі отримували антибіотикотерапію шляхом внутрішньовенного введення препарату: даптоміцин 4 мг/кг/добу, або пеніцилін 12 млн МО/добу, або цефтриаксон 2,0 г/добу. В усіх випадках у схему лікування включався ще й метронідазол, нестероїдні протизапальні засоби, антипіретики, антикоагулянти і антиагреганти. Проаналізували епідеміологічну характеристику, клінічну динаміку, ускладнення і побічні ефекти призначеного лікування. Підраховували OR (вірогідне співвідношення) і 95 % CI (довірчий інтервал) для визначення зв'язку між ознаками клінічного поліпшення і призначеним антибіотиком. Для сигніфікантного рівня значущості нульової гіпотези було прийняте $p < 0,05$. Статистичний аналіз даних здійснений за допомогою статистичних пакетів SPSS-17 версії Windows (SPSS Ins., Chicago, IL, USA).

Результати досліджень та їх обговорення

Пацієнти з діагнозом бешиха склали 8,6 % від усіх хворих, які лікувалися в КІПТХ, ВМА м. Софія (Болгарія) протягом 2008-2009 рр. Локалізація уражень у пацієнтів була такою: на ногах – у 49 (87,5 %), на обличчі – у 5 (8,9 %), на руках – у 2 (3,6 %) осіб, що відповідає даним літератури [4-6].

Фактори, які сприяли розвитку бешихи у хворих, були такими: ожиріння – у 20 (36 %), цукровий діабет – у 16 (29 %), венозна недостатність – у 7 (12 %), хронічний алкоголізм – у 4 (7 %), цироз печінки – у 3 (5 %), вік понад 65 років – у 3 (5 %), неправильне вживання нестероїдних протизапальних засобів – в 1 хворого (2 %).

У всіх пацієнтів хвороба починалася з ознобу і підвищення температури тіла до 40 °С. Тривалість гарячки склала в середньому 5,4 доби. Регіонарна лімфаденопатія спостерігалася у 36 хворих (64 %). Були встановлені такі клінічні форми бешихи: еритематозна – у 47 (84 %) осіб з дифузною еритемою і помірною набряклістю м'яких тканин; бульозна – у 6 (11 %) хворих – з розвитком бул різних розмірів, вміст яких був серозно-кров'янистим; флегмонозна – в 1 (2 %) особи – з розвитком глибоких запальних змін, які захоплювали і гіподерму; некротична – у 2 (3 %) пацієнтів – з розвитком некротичних ділянок.

Найбільш класичне ускладнення бешихи – слоновість – спостерігали у 5 хворих (9 %). Щоправда, не було жодного випадку тромбоемболічних ускладнень (у терапію всіх пацієнтів входили антикоагулянти й антиагреганти).

Анамнестичні дані про рецидивну бешиху мали 14 (25 %) пацієнтів. Середній період від виникнення симптомів до початку антибіотикотерапії становив 2 доби. Мікробіологічно були виявлені наступні збудники: *Streptococcus epidermidis* – у 32 (57 %), *Staphylococcus aureus* – у 10 (18 %), *Staphylococcus vitulinus* – у 4 (7 %), *Enterococcus faecalis* – у 3 (5 %) осіб. Мікробіологічними методами не вдалося визначити збудника у 7 пацієнтів (13 %).

За даними антибіотикограми, всі збудники були чутливими до пеніциліну, цефтриаксону і даптоміцину. Пеніцилін був антибіотиком першого вибору. Проте пеніцилінотерапія є неефективною у хворих з цукровим діабетом першого типу, з ожирінням, із супутніми недугами, в осіб, які до того отримували антибіотикотерапію, а також із задавленим процесом [7-9]. Саме таким групам пацієнтів для лікування бешихи призначали даптоміцин (табл. 1).

Таблиця 1

Деякі клінічні та лабораторні показники у різних груп пацієнтів, яких лікували різними антибіотиками

Показник	Пеніцилін G, n=16	Цефтриаксон, n=19	Даптоміцин, n=21
Тривалість фебрилітету, доби	6,1	4,8	3,1
Тривалість шкірних уражень, доби	7,1	6,8	6,0
Ускладнення	3 (19 %)	2 (11 %)	1 (5 %)
Тривалість, доби:			
- лейкоцитозу	6,4	4,6	3,8
- підвищеної ШОЕ	7,8	5,2	4,3
- підвищеного рівня СРБ	6,0	4,2	3,4
Зміна антибіотик	3 (18 %)	1 (5 %)	0
Тривалість антибіотикотерапії, доби	9,9	6,4	5,2
Тривалість ліжко-днів	12,1	8,2	7,4

Примітка. За початок всіх цих параметрів вважали ушпиталення в КІПТХ, ВМА м. Софія.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановили статистично значуще клінічне поліпшення у пацієнтів, яких лікували даптоміцином, порівняно з тими особами, які отримували пеніцилін або цефтриаксон. Тривалість антибіотикотерапії виявилася значно меншою у хворих, лікованих даптоміцином. В обстежених і лікованих осіб не було виявлено жодних побічних ефектів лікування.

Висновки

1. Призначення хворим на бешиху даптоміцину дозволяє досягти швидкого клінічного поліпшення та вкорочення тривалості ліжко-днів.
2. Внутрішньовенне застосування даптоміцину у дозі 4 мг/кг/добу можна вважати ефективним і раціональним при усіх формах бешихи з ускладненнями або без них.

Література

1. Carpenter C., Chambers H. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug resistant gram positive pathogens // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 994-1000.
2. Hair P.I., Keam S.J. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and Staphylococcus aureus bacteraemia // Drugs. – 2007. – Vol. 67, N 10. – P. 1483-1512.
3. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas/ Pertel P.E., Eisenstein B.I., Link A.S. et al. // Intern. J. Clin. Practice. – 2009. – Vol. 63. – P. 368-375.
4. Диков И. Инфекционные болезни. – София: Знание, 1997. – 250 с.
5. Erysipelas and Cellulitis: A retrospective study of 122 cases / Concheiro J., Loureiro M., Gonzalez-Vilas D. et al. // Actas Dermosifiliogr. – 2009. – Vol. 100, N 10. – P. 888-894.

6. Erysipelas: epidemiological, clinical and therapeutic data / Crickx B., Chevron F., Sigal-Nahum M. et al. // Ann. Dermatol. Venereol. – 1991. – Vol. 118, N 8. – P. 545-546.

7. Goetghebeur M.P., Landry D., Han C. Vicente. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A public health issue with economic consequences // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 18, N 1. – P. 27-34.

8. Bullous erysipelas: A retrospective study of 26 patients/ Guberman D., Gilead L.T., Zlotogorski A., Schamroth J. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 41, N 5 (Pt 1). – P. 733-737.

9. Lodise T.P.J., McKinnon P.S., Rybak M. Prediction model to identify patients with Staphylococcus aureus bacteremia at risk for methicillin resistance // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2003. – Vol. 24, N 9. – P. 655-661.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ERYSIPELAS OF DAPTOMYCIN

K.S. Plochev, H.T. Popov, V.V. Nikolov

SUMMARY. The article is the result of own supervisions of authors and sacred to treatment of patients with erysipelas of daptomycin. A retrospective analysis is conducted 56 patients with erysipelas, which was treated during 2008-2009 in the clinic of infectious, parasitogenic and tropical diseases of the Military medical academy of Sofia (Bulgaria). Set that for patients which was treated by daptomycin, an improvement came considerably quick, the amount of beds-days shortened accordingly. Treatment of daptomycin 4 mg/kg/day is effective and reliable for all of forms of erysipelas, both uncomplications and with complications.

Key words: erysipelas, treatment, daptomycin.

Отримано 6.03.2010 р.

© Корнага С.І., 2010
УДК 616.24-002.5-085.28]-06:616.12/14

С.І. Корнага

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА ПРИ АНТИМІКОБАКТЕРІЙНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З РЕЦИДИВАМИ ДИСЕМІНОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати аналізу гемодинамічних і ЕКГ-показників у 45 хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень у процесі тривалої хіміотерапії.

Ключові слова: дисемінований туберкульоз, рецидиви, серцево-судинна система, гемодинаміка, показники ЕКГ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні роки зросла кількість хворих з рецидивами туберкульозу. Частота рецидивів захворювання складає 10-30 % від числа вперше виявлених хворих. Причинами виникнення рецидивів називають соціальні фактори [1], неповноцінно проведений основний курс хіміотерапії [2], недостатній за часом основний курс хіміотерапії, великі залишкові зміни в легенях, хронічні соматичні хвороби [3], не проведення протирецидивних курсів [4]. Для зменшення частоти розвитку рецидивів туберкульозу необхідно проводити основний курс хіміотерапії до стійкого припинення бактеріовиділення, загоєння каверни, розсмоктування, ущільнення вогнищ у легенях [5].

Ефективність лікування хворих з рецидивами значно нижча, ніж у пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз легень. Припинення бактеріовиділення коливається від 53,8 до 80,0 %, загоєння порожнини розпаду – від 31,4 до 57,0 % [6-8].

Значна частота рецидивів, нерідко на фоні виражених залишкових змін після перенесеного туберкульозу, а також сучасне 5 і більше компонентне лікування не може не відобразитись на стані гемодинаміки і функції міокарда, що було предметом дослідження.

Мета роботи: вивчення гемодинаміки і електрокардіографічних (ЕКГ) показників у хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень в процесі антимікобактерійної терапії.

Пацієнти і методи

Вивчення гемодинаміки і ЕКГ-показників в процесі хіміотерапії у хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень проводилось у 45 пацієнтів. Вік хворих коливався від 23 до 75 років. Пацієнтів чоловічої статі було 36, жіночої – 9. Порожнини розпаду спостерігали у 37, мікобактерії туберкульозу виділяли 36 хворих.

Вивчали динаміку скарг, результатів об'єктивного дослідження, лабораторних, рентгенологічних, а також гемодинамічних і ЕКГ-показників у процесі тривалої хіміотерапії. Дослідження показників ЕКГ і гемодинаміки проводили до, через 1, 2, 3, 4, 6 міс. лікування і перед випискою пацієнтів із стаціонару (на 8-10 міс.). Цифровий матеріал піддавався статистичній обробці з вираховуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Скарги та об'єктивні симптоми в процесі хіміотерапії з боку серцево-судинної системи наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота симптомів серцево-судинної патології у хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень

Скарги і об'єктивні симптоми	До лікування	Зникли в процесі лікування	Появилися в процесі лікування	Ні прикінці лікування
Біль в ділянці серця	3	3	4	4
Серцебиття	32	25	3	7
Біль голови	3	3	4	-
Здишк	33	22	6	17
Цілонозовий	1	1	2	-
Нібрязки	3	2	1	2
Глухі тони серця	29	8	4	25
Систолічний шум над верхівкою серця	5	3	1	3
Біль у правому підребер'ї	7	6	3	4
Збільшення печінки	18	14	4	8
Зниження тону легеневої артерії	10	3	13	20
Кількість хворих	34	28	23	29

Як видно з таблиці, в переважній більшості хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень спостерігалися патологічні симптоми з боку серцево-судинного апарату, що зумовлено явищами туберкульозної інтоксикації, поширеністю і характером специфічного легеневого процесу.

Загальна кількість пацієнтів зі скаргами і об'єктивними симптомами з боку кардіоваскулярної системи в процесі тривалої хіміотерапії залишилась майже без змін (до лікування вони були у 34, при виписці – у 29 осіб, у процесі лікування зникли у 28 і у 23 пацієнтів – появились). Це слід пояснити менш вираженою позитивною динамікою ле-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

геневого процесу під впливом лікування, негативним впливом протитуберкульозних препаратів на міокард, а також більш вираженими фіброзними і метатуберкульозними змінами в легеневій паренхімі. Підтвердженням тому є збільшення вдвічі кількості хворих з акцентом II тону на легеневій артерії: з 10 до лікування до 20 осіб при виписці, що є наслідком утруднення циркуляції крові та підвищення тиску в малому колі кровообігу.

Антимікобактерійна терапія хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень проводилася відповідно до II категорії згідно з чинним наказом МОЗ України № 384 від 09.06.2006 «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».

Показники гемодинаміки в процесі хіміотерапії наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники гемодинаміки у хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень у процесі антимікобактерійної терапії ($M \pm m$)

Пок зник гемодинаміки		Час обстеження				
		До лікування	Через 2 міс.	Через 4 міс.	Через 6 міс.	Перед випискою (8-10 міс.)
Пul'с (з 1 хв.)		96,00±2,14	84,00±2,09*	76,00±2,17*	77,00±2,21*	69,00±2,20*
Т, мм рт. ст.	систолический	113,00±1,64	115,00±1,73	119,00±1,65*	116,00±1,71	119,00±2,04*
	дістолічний	71,00±1,54	71,00±1,15	74,00±1,13	73,00±1,34	73,00±1,22
СДТ, в мм рт. ст.		85,00±1,49	86,00±1,17	89,00±1,17*	87,00±1,10	88,00±1,32
УО, в мл		46,30±1,57	47,40±1,65	45,50±1,60	45,40±1,47	46,90±1,15
ХОК, в мл		3917,00±154,00	3980,00±185,78	3431,00±147,57*	3489,00±141,88*	3252,00±150,47*
ПО, в кПа		198,00±13,66	190,00±10,26	226,00±11,15	220,00±12,09	234,00±10,75*

Примітка: * - різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування ($p < 0,05$).

З таблиці 2 видно, що в результаті хіміотерапії у хворих з рецидивами туберкульозу легень, у міру ліквідації туберкульозної інтоксикації, репаративних процесів у легенях, достовірно сповільнювалася частота пульсу як наслідок більш економної серцевої діяльності, що супроводжувалося зменшенням хвилинного об'єму крові (ХОК). Позитивним є також закономірне і достовірне зростання систолічного артеріального тиску; зростав дістолічний і середній динамічний тиск (СДТ), а також периферичний опір (ПО), хоч менш виражено і не завжди вірогідно.

Таким чином, в результаті, хоч і сповільненої позитивної регресії легеневого процесу, зменшення туберкульозної інтоксикації під впливом адекватної антимікобактерійної терапії у хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень сповільнюється і покращується серцева діяльність, нормалізується артеріальний тиск і периферичний опір.

Поряд з позитивним впливом хіміотерапії відмічено і безпосередній вплив антимікобактерійних препаратів на скоротливу здатність міокарда і серцевий тонус.

Динамічні електрокардіографічні зміни в процесі лікування хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень представлені в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, в результаті застосування сучасного режиму лікування хворих з рецидивами туберкульозу достовірно, переважно після завершення інтенсивної фази лікування, тобто через 3-4 місяці, відмічено здовження інтервалу Р-Q, збільшення ширини комплексу QRS, інтервалів Q-T і R-R. Ці зміни слід розцінювати як результат сповільнення частоти серцевих скорочень внаслідок зменшення туберкульозної інтоксикації. На користь цього слугує сповільнення частоти пульсу (з 90 уд./хв до лікування до 69 уд./хв наприкінці хіміотерапії), а також зменшення числа хворих з тахікардією (з 23 до 7 осіб).

Динаміка амплітуди зубців ЕКГ в процесі лікування була слабо виражена, хоча спостерігалася помітна тенденція до зростання амплітуди зубців P_{III} , P_{aVF} , R_I , T_{III} , T_{aVF} , сумарного $T_I + T_{II} + T_{III}$ в процесі лікування. Така незначна динаміка зубців ЕКГ під впливом антимікобактерійних препаратів, напевно, спричинена недостатньою регресією легеневого процесу, що властиво для рецидивів туберкульозу легень, який виник вже на наявних залишкових змінах, а також про початок другої фази утруднення кровообігу в малому колі внаслідок репаративних та метатуберкульозних змін у легенях.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Електрокардіографічні показники у хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень у процесі хіміотерапії ($M \pm m$)

Пок зник ЕКГ		До лікув ння	Через 2 міс.	Через 4 міс.	Через 6 міс.	Перед випискою
Ширин інтерв лів, сек	P	0,0810±0,0042	0,0820±0,0038	0,0850±0,0036	0,0860±0,0036	0,0910±0,0041
	P-Q	0,1340±0,0059	0,1420±0,0066	0,1440±0,0063	0,1450±0,0053	0,1520±0,0064*
	QRS	0,0840±0,0022	0,0860±0,0032	0,0910±0,0020*	0,0900±0,0023*	0,0930±0,0021*
	Q-T	0,3390±0,0047	0,3410±0,0068	0,3650±0,0065*	0,3690±0,0061*	0,3860±0,0068*
	Q-Tc	0,4090±0,0038	0,4030±0,0034	0,4010±0,0036	0,4110±0,0044	0,4070±0,0039
	R-R	0,6930±0,0190	0,7470±0,0265	0,8140±0,0240*	0,8070±0,0241*	0,8970±0,0257*
мплітуд зубців, мм	P _I	0,5750±0,0371	0,6130±0,0420	0,5600±0,0367	0,5500±0,0349	0,5250±0,0307
	P _{III}	0,9330±0,0813	0,9130±0,1363	1,1370±0,1171	1,0750±0,1127	1,0130±0,0922
	P _{aVF}	1,0100±0,0964	1,4000±0,0971*	1,2900±0,0940*	1,1900±0,0914	1,0500±0,0892
	R _I	3,4000±0,3072	3,5000±0,3361	3,5500±0,3706	3,4800±0,3619	3,7000±0,3533
	R _{II}	9,8600±0,4688	10,0500±0,5003	10,1800±0,4938	9,8000±0,4549	9,0800±0,4892
	R _{III}	6,9900±0,4754	9,0500±0,8622*	7,0500±0,5602	6,9800±0,5099	6,1800±0,4711
	R _{aVF}	8,0100±0,4367	8,4000±0,5448	8,1000±0,5153	8,1500±0,4676	7,7300±0,3292
	T _I	1,0600±0,1105	1,1500±0,1101	1,1400±0,1133	1,13800±0,0896	1,1500±0,1191
	T _{II}	2,4880±0,2385	2,4500±0,2355	2,6000±0,2453	2,5250±0,2066	2,4000±0,2065
	T _{III}	1,1950±0,1357	1,2130±0,2495	1,6000±0,2196	1,4750±0,1736	1,2630±0,1612
R _I +R _{II} +R _{III}		6,7500±0,3431	7,5300±0,5324	6,9300±0,3708	6,7500±0,3487	6,3200±0,3234
T _I +T _{II} +T _{III}		1,5810±0,1142	1,6040±0,1310	1,7830±0,1282	1,7130±0,1072	1,6040±0,1217
Кут α		72,00±3,83	69,00±4,85	72,00±4,52	72,00±4,08	71,00±4,41

Примітка: * - різниця достовірна порівняно з ЕКГ-показниками до лікування ($p < 0,05$).

До лікування зміни на ЕКГ (патологічні зубці, інтервали ЕКГ) спостерігалися у 25 хворих, у процесі – нормалізувалися у 12 пацієнтів, що свідчить про позитивний вплив хіміотерапії. Поряд з тим, у процесі лікування патологічні показники ЕКГ констатовані у 27 пацієнтів, зокрема здовжений Q-Tc > 0,44 с (у 9 пацієнтів під час лікування, саме фторхінолонами). Наприкінці антимікобактерійної терапії ненормальні ЕКГ-показники були у 21 пацієнта (після корекції лікування).

Отже, ті патологічні показники ЕКГ, які були до лікування і нормалізувалися в процесі хіміотерапії, свідчать про позитивний вплив антимікобактерійних препаратів на серце; з іншого боку, поява патологічних показників ЕКГ – про їх негативний вплив на міокард і його функціональну здатність.

Результати лікування хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Ефективність лікування хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень

Пок зник ефективності	бс. число	%
З гоєння к верн	9	24,3
Припинення б ктеріовиділення	32	88,9
Зн чне покр щ ння	12	26,7
Покр щ ння	27	60,0
Без дин міки	6	13,3

Як видно з таблиці 4, результати лікування виявилися доволі низькими, що зумовлено характером туберкульозного процесу, наявністю хіміо-резистентності у 20 (44,5 %) хворих, у тому числі полірезистентність – у 12 (26,7 %), мультирезистентність – у 3 (6,7 %) і монорезистентність – у 5

(11,1 %) пацієнтів; побічними ефектами протитуберкульозних препаратів у 19 (42,1 %), зокрема, еозинофілія – у 10 (22,2 %), біль в ділянці серця – у 2 (4,4 %), серцебиття – у 3 (6,7 %), парестезії нижніх кінцівок – у 2 (4,4 %), по 1 (2,2 %) пацієнту мали біль голови і токсичний гепатит.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. У 3/4 хворих з рецидивами дисемінованого туберкульозу легень спостерігалися порушення з боку серцево-судинної системи, які зумовлені туберкульозною інтоксикацією, вираженими легене-вими змінами і, як наслідок, утрудненням циркуляції крові в малому колі кровообігу.

2. У процесі лікування, передусім через 3-4 міс. хіміотерапії, спостерігалось покращання гемодинамічних і електрокардіографічних показників, що є результатом зменшення туберкульозної інтоксикації і позитивних репаративних легене-вих процесів.

3. На загал, динаміка скарг, об'єктивних симптомів з боку серцево-судинної системи, як і електрокардіографічних показників хворих до лікування, так і в процесі антимікобактерійної терапії не значно відрізнялися. Це пояснюється сповільне-ною і недостатньою динамікою репаративних процесів у легенях, а також негативним впливом хіміопрепаратів на міокард.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні. – К.: Здоров'я, 2007. – 664 с.
2. Риекстіня В., Торп Л., Леймане В. Фактори ризика ран-них рецидивів туберкульозу в Латвії // Проблеми туберку-льозу і болезней легіх. – 2005. – № 1. – С. 43–47.
3. Олиферовська Р.П., Норейко Б.В., Лепшина С.М. Особ-ливості перебігу, виявлення і профілактики рецидивів ту-беркульозу легень // Вісник гігієни та епідеміології. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 73-75.

4. Никишова Е.И., Низовцева Н.И., Марьяндышев А.О. Анализ случаев смерти от туберкулеза в Архангельской обла-сти в 2004 г. // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2006. – № 12. – С. 54-57.

5. Проблеми рецидивів туберкульозу легень / В.М. Пет-ренко, С.О. Черенко, Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 60-64.

6. Мишин В.Ю., Жестовских С.Н. Рецидивы туберкулеза органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней лег-ких. – 2004. – № 4. – С. 11-13.

7. Холявкин А. А. Причины развития и особенности кли-ники поздних рецидивов туберкулёза лёгких // Христиан-ство и медицина: Сб. матер. II Белорус.-Амер. науч.-практ. конф. врачей. – Гомель, 2004. – С. 53-55.

8. Эффективность лечения больных с рецидивами болез-ней органов дыхания / А.П. Рожнов, Г.С. Авдеев, Ф.И. Заха-ревский, Л.И. Метелица // Материалы VII съезда фтизиатров Республики Беларусь. – Минск, 2008. – С. 339-342.

CARDIOVASCULAR SYSTEM AT ANTYMICOBACTERIAL THERAPY RELAPSE DISSEMINATED LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

S.I. Kornaha

SUMMARY. The article provides an analysis of hemodynamic and electrocardiographic parameters in 45 patients with relapses of disseminated lung tuberculosis during long-term chemotherapy.

Key words: disseminated tuberculosis, relapses, cardio-vascular system, hemodynamic, electrocardiographic parameters.

Отримано 20.01.2010 р.

© Василенко С.П., 2010

УДК 616.24-002.5-036.13-036.87:576.852.211:615.015.8(477.43)

С.П. Василенко

МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ХМЕЛЬНИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Вивчена частота медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) у 406 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і рецидиви туберкульозу, які потребували повторного лікування. Мультирезистентні МБТ визначили у 90,5 % хворих з

невдачею першого курсу хіміотерапії (ХТ), у 91,9 % із невдачею повторного курсу ХТ, що значно обмежує призначення цим пацієнтам стандартних режимів ХТ за 2-ю клінічною категорією. Мультирезистентність МБТ у хворих із перерваним лікуванням і рецидивами за-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворювання визначали з частотою 39,1 та 38,1 %, що не виключає їх лікування за 2-ю клінічною категорією.

Ключові слова: медикаментозна резистентність МБТ, раніше лікований вперше діагностований туберкульоз легень, рецидиви туберкульозу.

Основною причиною невдач лікування є медикаментозна резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів [1, 2]. Пацієнти, які раніше лікувались, мають високий ризик резистентності та мультирезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, проте за існуючими стандартами їх лікують за 2-ю клінічною категорією протитуберкульозними препаратами I ряду до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості [3-6]. Група раніше лікованих пацієнтів неоднорідна, вона включає осіб із невдачею I курсу хіміотерапії; тих, хто перервав лікування, та з рецидивами захворювання, що визначає різний ризик мультирезистентності МБТ [4]. В Україні дослідження, присвячені вивченню частоти та профілю медикаментозної резистентності у цієї категорії хворих, обмежені [7, 8].

Метою цього дослідження було вивчення частоти медикаментозної резистентності МБТ у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і рецидиви захворювання в Хмельницькій області для визначення відповідної тактики лікування.

Пацієнти і методи

У дослідження включено 406 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і рецидиви захворювання, які ушпиталені в Хмельницький обласний протиту-

беркульозний диспансер протягом 2006-2008 рр. для повторного лікування. В усіх хворих визначали бактеріовиділення методом мікроскопії мазка (а потім і посіву), в 388 (95,5 %) були 1 або більше каверн у легенях. Туберкульозний процес був поширеним в 100 %, з ураженням однієї та обох легень. Переважала інфільтративна форма туберкульозу – в 296 (72,9 %), у решти пацієнтів – дисемінована. Вік хворих становив $(49,6 \pm 1,9)$ року, переважали чоловіки – 278 (68,4 %).

Серед них було 85 осіб на вперше діагностований туберкульоз легень, в яких зареєстровано невдачу першого курсу хіміотерапії, їх лікували від 4 до 8 міс. стандартним режимом хіміотерапії за 1-ю клінічною категорією. 92 особи були з перерваним лікуванням більше ніж на 2 міс., яких також лікували стандартним режимом хіміотерапії за 1-ю клінічною категорією від 2 до 4 міс. У 74 осіб зареєстровані як невдача повторного курсу (серед них були як хворі з вперше діагностованим туберкульозом легень, так і з рецидивами), яких лікували від 5 до 10 міс. за 2-ю клінічною категорією. 155 хворих були з рецидивами туберкульозу, яким ще не призначали лікування за 2-ю клінічною категорією.

Посів харкотиння хворих на туберкульоз із метою виділення штамів МБТ проводили на щільне середовище Левенштейна-Йенсена за методикою, регламентованою Наказом №45 МОЗ України від 08 лютого 2000 р. За цією ж методикою визначали чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати тесту медикаментозної чутливості МБТ отримували в середньому через 3 міс. від ушпиталення хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Результати тесту медикаментозної чутливості МБТ у групах обстежених пацієнтів

Груп хворих	Кількість хворих	Чутливість		Монорезистентність		Полірезистентність		Мультирезистентність	
		бс. число	%	бс. число	%	бс. число	%	бс. число	%
Невд ч 1-го курсу	85	0	0,0	0	0,0	8	9,5	77	90,5
Перерв не лікув ння	92	38	41,3	8	8,7	10	10,9	36	39,1
Невд ч повторного курсу	74	0	0,0	0	0,0	6	8,1	68	91,9
Рецидив	155	54	34,8	20	12,9	22	14,2	59	38,1
Всього	406	92	22,7	28	6,9	46	11,3	240	59,1

У хворих, які потребують повторного лікування з різних причин, визначається висока частота мультирезистентності МБТ – 59,1 %. Тільки у 22,7 % хворих визначали чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду.

Серед пацієнтів з невдачею першого курсу хіміотерапії, яких згідно з нормативною базою необхідно було лікувати за 2-ю клінічною категорією препаратами I ряду, мультирезистентність МБТ визначали в 90,5 % хворих, у жодного пацієнта

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

не було отримано чутливості МБТ до усіх препаратів.

Краща ситуація була серед хворих з перерваним лікуванням і рецидивами захворювання – мультирезистентність МБТ визначали відповідно у 39,1 та 38,1 % хворих. Серед цих осіб чутливість МБТ до усіх протитуберкульозних препаратів визначали відповідно в 41,3 та 34,8 %. Таким чином, тільки третині пацієнтів із перерваним лікуванням та рецидивом туберкульозу підходив режим за 2-ю клінічною категорією, в якій застосовують протитуберкульозні препарати I ряду, що спонукає до швидкого визначення медикаментозної чутливості у цієї категорії хворих.

У пацієнтів з невдачею повторного курсу лікування також визначили високу частоту мультирезистентності МБТ – у 91,9 %, у решти осіб – полірезистентність МБТ, що могло також бути не діагностованою мультирезистентністю.

Висновки

1. У хворих з невдачею першого курсу хіміотерапії визначають високий рівень мультирезистентності МБТ – 90,5 %, що унеможливорює призначення їм протитуберкульозних препаратів I ряду. Цим пацієнтам у разі відсутності результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ до препаратів I ряду слід призначати стандартні режими ХТ за 4-ю категорією.

2. У хворих з перерваним лікуванням і рецидивом туберкульозу слід використовувати швидкі методи визначення медикаментозної резистентності (за допомогою *ВАСТЕС MGIT-960*), зважаючи на те, що 41,3 та 34,8 % хворих мають мультирезистентність МБТ.

Література

1. Пунга В.В., Капков Л.П. Причины неудач стандартных режимов химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких // Матер. VIII Росс. съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 444-445.

2. Dye, C., Hosseini M., Watt C. Did we reach the 2005 targets for tuberculosis control // Bull. WHO. – 2007. – Vol. 85, N 5. – P. 364-369.

3. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз». – К.: [б. в.], 2006. – 87 с.

4. Guidelines for the national programmatic management of drug-resistant tuberculosis. – Geneva : WHO, 2007. – 361 p.

5. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis / Ch. Dye [et al.] // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 185. – P. 1197-1202.

6. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases / G.B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1155-1159.

7. Профіль медикаментозної резистентності МБТ у раніше лікованих хворих на туберкульоз легень / В.М. Петренко [та ін.] // Матер. IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 181.

8. Журило О.А., Барбова А.І., Клименко М.Т. Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності *M. tuberculosis* у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002–2003 рр. // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 3. – С. 8-10.

DRUG RESISTANCE OF MBT IN KHMELNYTSK REGION

S.P. Vasylenko

SUMMARY. *The frequency of drug resistance of MBT was study in 406 patients with previously treated newly detected tuberculosis and relapses of disease. Multidrug resistance MBT were determined in 90,5 % patients with failure of treatment and 91,9 % of patients with failure of retreatment course. Application of regimen of 2 category in these patients is limited due to high rate of drug resistance MBT to 1-st line drugs. Rate of multidrug resistance MBT were 39,1 % in defaulters and 38,1 % in patients with relapses of tuberculosis.*

Key words: *rate of drug resistance MBT, previously treated newly detected tuberculosis and relapses.*

Отримано 12.11.2009 р.

© Колектив авторів, 2010
УДК 612.017.1:616-002.5

**І.Л. Платонова, О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець, М.Б. Пурська,
Г.В. Щурко, О.І. Топорович**

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В СУЧАСНИХ УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

В сучасних умовах епідемії туберкульозу у 92,7 % хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень (ВДДТЛ) наявний Т-клітинний імунодефіцит, виражений зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів і пригніченням їх проліферативної активності. В середньому у 61,5 % обстежених відмічено активування В-ланки імунітету. У 3,7 і 11,1 % хворих констатовано пригнічення синтезу імуноглобулінів IgA та IgM. За показниками імуного розеткоутворення та реакції бласттрансформації лімфоцитів з ППД-Л активування специфічного протитуберкульозного імунітету відмічено у 87,2 % хворих.

Ключові слова: туберкульоз легень, Т-, В-клітинний імунітет, специфічний протитуберкульозний імунітет.

Туберкульозна інфекція – одна із найпоширеніших у світі. Щороку приблизно 8-10 млн осіб захворюють, а 2 млн помирають від нього. Приблизно 3-3,5 млн гинуть від туберкульозу в разі поєднання його зі СНІДом. У країнах, де відмічена епідемія туберкульозу, майже все доросле населення інфіковане мікобактеріями туберкульозу (МБТ), однак не у всіх розвивається захворювання [1]. Імунна система у 90 % інфікованих осіб протягом всього життя здатна пригнічувати і навіть елімінувати МБТ. Ця її здатність втрачається під дією факторів, які приводять до виникнення вторинних імунодефіцитів. В умовах економічного спаду та соціального неблагополуччя на фоні різкого зниження життєвого рівня, нестачі та незбалансованості харчування, постійних стресових ситуацій відбувається погіршення стану здоров'я населення, пригнічення імуного захисту, в тому числі протитуберкульозного імунітету, в якому основна роль належить клітинній ланці захисту. Доведено, що порушення механізмів міжклітинної кооперації широкого спектру ефекторних клітин адаптивного імунітету (Т- і В-лімфоцити) й фаго-

цитуючих клітин значно збільшують ризик виникнення активного туберкульозу [2-9].

Метою даної роботи було вивчити стан імуного захисту у вперше діагностованих хворих на ВДДТЛ в сучасних умовах епідемії туберкульозу.

Пацієнти і методи

Комплексне імунологічне дослідження з вивченням стану Т-, В-ланок та специфічного протитуберкульозного імунітету проведено у 55 вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень при поступленні їх на стаціонарне лікування у Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр. У дану групу увійшли хворі з поширеними деструктивними змінами в легенях, із яких 46 (83,6 %) осіб були бактеріовиділювачі.

Стан Т-клітинного імунітету оцінювали за показниками Е-РУК, РБТЛ з ФГА. Загальну кількість Т-лімфоцитів (Е-РУК) визначали за реакцією спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана, їх проліферативну здатність (РБТЛ з ФГА) – на основі реакції бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном (ФГА фірми *Reanal*, США). Для оцінки специфічного протитуберкульозного імунітету використовували реакцію імуного розеткоутворення (І-РУК) і бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з ППД-Л). Функціональні особливості В-системи імунітету характеризували імуноглобуліни IgA, IgM, IgG, IgE, рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК). Визначення імунологічних показників проводили за загальноприйнятими методиками.

Дослідження величин норми імунологічних тестів проведені у 30 здорових осіб, донорів.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерного пакету програм у системі *Excel* [10].

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені імунологічні дослідження у хворих на ВДДТЛ виявили у 92,7 % осіб наявність вира-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

женого Т-клітинного імунodefіциту, обумовлено-го зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів – (27,2±3,1) проти (46,1±2,8) % у донорів (p<0,01)

з пригніченням їх проліферативної активності (31,0±1,8) проти (45,6±2,1) % відповідно (p<0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники Т-ланки імунітету у хворих на ВДДТЛ

Груп	Відхилення від норми (бс.ч., %)	Е-РУК (%)	РБТЛ з ФГ (%)
Хворі н ВДДТБ n=55	51 ↓ 92,7 %	27,2±3,1*	31,0±1,8*
Донори n=30		46,1±2,8	45,6±2,1

Примітка: * – зміни достовірні до групи донорів (p<0,05-0,001).

У 54,7 % хворих відмічалось зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів із пригніченням їх функціональної активності (табл. 2). Таке поєднання кількісних та якісних відхилень у системі Т-клітинного імунітету можуть обумовлювати в подальшому тяжкий та затяжний перебіг

Таблиця 2

Процентне співвідношення кількісних і функціональних відхилень від показників норми в Т-ланці імунітету у хворих на ВДДТЛ

Пок зник	Відхилення від норми	Відсоток відхилень
Е-РУК РБТЛ з ФГ	↓ ↓	54,7
Е-РУК РБТЛ з ФГ	↓ N	32,1
Е-РУК РБТЛ з ФГ	N ↓	5,9
Е-РУК РБТЛ з ФГ	N N	7,3

захворювання. У 32,1 % обстежених – зменшення числа Т-клітин компенсувалося збереженням у них нормальної проліферативної активності. У 5,9 % осіб на фоні збереження достатньої кількості Т-лімфоцитів, відмічалася їх функціональна неповноцінність і лише у 7,3 % хворих величина загальної кількості Т-лімфоцитів та числа проліферованих під дією ФГА клітин відповідали нормі.

Активування В-клітинного імунітету у хворих на ВДДТЛ відмічалось вираженим зростанням в крові вмісту ІgА – (4,44±0,16) проти (1,88±0,11) г/л у групі здорових осіб (p<0,001); ІgМ – (2,31±0,14) і (1,15±0,09) г/л, p<0,001; ІgG – (17,6±1,2) та (12,8±1,5) г/л, p<0,05, відповідно; ІgЕ – (145,6±8,5) проти (62,5±9,4) МО у донорів, p<0,05; ЦІК – (173,2±9,3) проти (68,1±5,6) од. опт. щільн. у здорових, p<0,05, які були збільшені у 77,8, 55,6, 50,0, 57,4 та 66,7 % хворих відповідно. Було встановлено, що у 3,7 % осіб мало місце пригнічення процесів антитілоутворення ІgА, у 11,1 % ІgМ. Дисімуноглобулінемію констатували у 56,4 % випадків (табл. 3).

Таблиця 3

Характер змін в системі гуморального імунітету у хворих на ВДДТЛ

Пок зник	Кількість (n)	Межі норми		Нижче норми		Вище норми	
		бс. вел.	%	бс. вел.	%	бс. вел.	%
Ig	54	10	18,5	2	3,7	42	77,8
IgM	54	18	33,3	6	11,1	30	55,6
IgG	54	27	50,0	-	-	27	50,0
IgE	54	23	42,6	-	-	31	57,4
ЦІК	54	18	33,3	-	-	36	66,7

У хворих на ВДДТЛ відмічено зростання, щодо норми, відносної кількості сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів – (7,4±0,1) проти (4,2±0,3)

% у донорів (p<0,001) та бласттрансформуючої здатності Т-клітин на ППД-Л. РБТЛ з ППД-Л становила (3,3±0,2) при нормі (1,3±0,2) % (p<0,001).

Характер активування специфічного імунітету не був одновекторним і мав свої особливості (табл. 4). Так, у 54,8 % хворих спостерігалось зростання кількості сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів та підвищення їх функціональної активності; у 27,4 % осіб на фоні збільшення субпопуляції спеціалізованих Т-клітин число бласт-трансформованих під дією мітогена (ППД-Л) лімфоцитів відповідало величині норми; у 5,0 % обстежених кількість сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів, відносно здорових, була не збільшена, однак посилена їх проліферативна здатність. Ознаки активування специфічного імунітету за показниками І-РУК та РБТЛ з ППД-Л були відсутні у 12,8 % хворих.

Таблиця 4

Процентне співвідношення кількісних і функціональних відхилень від показників норми в системі специфічного протитуберкульозного імунітету у хворих на ВДДТЛ

Пок зник	Відхилення від норми	Відсоток відхилень
І-РУК РБТЛ з ППД-Л	↑ ↑	54,8
І-РУК РБТЛ з ППД-Л	↑ N	27,4
І-РУК РБТЛ з ППД-Л	N ↑	5,0
І-РУК РБТЛ з ППД-Л	N N	12,8

Висновки

1. У сучасних умовах епідемії туберкульозу серед хворих на ВДДТЛ виявлено високий відсоток хворих (92,7 %) з Т-клітинним імунodefіцитом, обумовленим у 54,7 % осіб зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів з одночасним пригніченням їх проліферативної активності, у решти обстежених відмічалось зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів або ж пригнічення їх функціональної активності.

2. Збільшення вмісту в крові IgA, IgM, IgG, IgE, ЦІК констатовано у 77,8, 55,6, 50,0, 57,4 та 66,7 % хворих відповідно. У 3,7 % осіб наявне пригнічення процесів антитілоутворення IgA, в 11,1 % – IgM. Дисімуноглобулінемія спостерігалась у 56,4 % випадків.

3. У 87,2 % хворих на ВДДТЛ наявне активування специфічного протитуберкульозного імунітету, вираженого збільшенням кількості сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів чи бласт-трансформуючої здатності Т-клітин на ППД-Л.

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії. – Київ: Медицина, 2007. – 478 с.
2. Comstock G.W. Epidemiology of tuberculosis // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1992. – Vol. 3, N 1. – P. 125.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболевания. – М: Медицина, 1997. – 235 с.
4. Хаитов Р.М. Миграция и кооперация клеток иммунной системы: физиология иммунитета в контексте современных данных // Сборник трудов 4-го Конгресса Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. – М., 2001. – Т. 1 – С. 11-41.
5. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. – СПб, 1998. – 113 с.
6. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор литературы и собственные наблюдения) // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 352-367.
7. Чукалин А.Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе // Рос. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 88-90.
8. Dannenberg A.M. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis // Rev. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 11, N 2. – P. 369-378.
9. Lenzini L., Rotolli P., Rotolli L. Immune complexes in the spectrum of tuberculosis // Tubercul. – 1981. – Vol. 62, N 3. – P. 169-173.
10. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабыч П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2000. – 186 с.

FEATURES OF IMMUNITY OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN NOW TIMES OF TUBERCULOSIS EPIDEMIC

I.L. Platonova, O.A. Tkach, M.I. Sakhelashvili, N.Ye. Lapovets, M.B. Purska, H.V. Shchurko, O.I. Toporovych

SUMMARY. In the now times of epidemic of tuberculosis in 92,7 % of patients with the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis there is T-cellular immunodeficiency, expressed of diminishing of general amount of T-cell and oppression of there proliferativity activity. On the average in 61,5 % of inspected, was labilizing In B-cell of immunity. In 3,7 % and 11,1 % patients was oppression of synthesis of immunoproteins of Ig A and Ig M. Uzing the indexes of immune rozetkoутворення and the reactions of blasttransforming of limfocites with PPD-L. Labilizing of specific antituberculosis immunity are marked in 87,2 % patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, T-, B-cellular immunity, specific antituberculosis immunity.

Отримано 14.12.2009 р.

Ю.О. Летц

ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕВАКЦИНАЦІЇ БЦЖ В 14 РОКІВ

ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”, м. Київ

Вивчали післяревакцинальну шкірну реакцію в пробі Манту та шкірні післяревакцинальні знаки у 80 дітей віком 15 років, яким проводили ревакцинацію у віці 14 років. Встановлено, що ревакцинація у значної кількості дітей була неефективною – у 48,8 % дітей післявакцинні рубчики не визначались, у 43,7 % – малоефективною (післявакцинні рубчики 2-3 мм) і тільки у 7,5 % – ефективною (рубчики 4-6 мм).

Ключові слова: БЦЖ ревакцинація, туберкульозна чутливість.

Вакцинація БЦЖ в більшості економічно розвинутих країн світу є важливим елементом стандартних заходів боротьби з туберкульозом. Вакцина БЦЖ має доведений захисний ефект щодо розвитку туберкульозного менінгоенцефаліту та дисемінованого туберкульозу у дітей. Сьогодні майже всі країни світу проводять вакцинацію БЦЖ – масову або в групах ризику [1, 2]. Якщо сумнівів відносно проведення масової вакцинації БЦЖ новонароджених у країнах із високим тягарем туберкульозу немає, то питання про необхідність ревакцинації БЦЖ підлітків і дорослих є дискусійним [3-6]. Дискусія пов'язана насамперед з тим, що точно не встановлена тривалість дії первинної імунізації БЦЖ. Вважають, що термін дії БЦЖ коливається від 8 до 10 років [2, 7]. Серед іноземних науковців поширена думка, що ревакцинація від туберкульозу не дає належного ефекту, бо на туберкульоз хворіють однаковою мірою ревакциновані та не ревакциновані [5, 6].

ВООЗ займає таку позицію щодо ревакцинації: не проводити ревакцинацію дітям і дорослим, вакцинованим вакциною БЦЖ. Багаторазові ревакцинації недоцільні, оскільки не захищають від захворювання на туберкульоз [1, 2]. Ці висновки були зроблені Наглядною радою з імунізації ВООЗ на підставі досліджень, проведених у Гонконгу в середині 90-х років минулого століття. Серед когорти 303 692 дітей, вакцинованих вакциною БЦЖ, 79,7 % дітей були ревакциновані. У 343 ревакцинованих дітей розвинувся туберкульоз

і в 41 – неревакцинованої дитини, що становило відповідно 16,5 та 12,9 на 100 тис. підліткового населення. Отже, ревакцинація не захистила дітей від захворювання на туберкульоз [1, 6].

Політика ВООЗ щодо відміни ревакцинації передусім обґрунтовується економічними причинами, оскільки на ревакцинацію витрачаються значні кошти без достатнього клінічного ефекту [8-10].

В Україні проводиться 3-разове щеплення вакциною БЦЖ: при народженні та 2 ревакцинації в 7 і 14 років. Масова вакцинація проти туберкульозу новонароджених проводиться двома препаратами: вакциною БЦЖ, штаму Копенгаген SSI (Данія), а за наявності протипоказань – вакциною БЦЖ-М (Росія). Ревакцинацію проводять вакциною БЦЖ (Росія-1). Російські вакцини виготовляють з одного й того ж посівного матеріалу *M. Bovis*, штам *BCG-1 Russia* [11].

Про якість внутрішньошкірних щеплень БЦЖ свідчать формування шкірних знаків на місці введення вакцини, наявність і розмір яких вказує на ефективність вакцинації та розвиток післявакцинного імунітету [7]. При правильному проведенні щеплення рубець визначають у 90-95 % вакцинованих та у 95-98 % ревакцинованих [12]. При цьому, чим більший рубець, тим вища ефективність вакцинації за індексом захисту.

У літературі дискутується питання про необхідність ревакцинації БЦЖ підлітків і дорослих, оскільки в більшості досліджень вивчали ефективність первинного щеплення БЦЖ [7, 12].

Метою дослідження було вивчення ефективності ревакцинації в 14 років за наявністю і величиною післявакцинних знаків та імунною відповіддю на туберкулін.

Пацієнти і методи

Вивчали післявакцинну шкірну реакцію в пробі Манту та шкірні післяревакцинні знаки у 80 школярів віком 15 років, яким проводили ревакцинацію БЦЖ в 14-річному віці. При ревакцинації в 14 років у всіх дітей визначали негативні туберкулінові реакції. При оцінці ефективності імунізації розраховували частоту формування

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

місцевих післявакцинних знаків та оцінювали їх розмір. Неефективно імунізованими вважали пацієнтів без післявакцинних знаків або тих, у кого розмір рубчика був менше 4 мм [12]. Хлопчиків було 44 (55,0 %), дівчаток – 36 (45,0 %), що достовірно не відрізнялось ($p>0,05$). Діти були учнями середньої школи, без тяжких супутніх захворювань.

Характер туберкулінової чутливості в обстежених дітей оцінювали за результатами проби Манту з 2 ТО, які зафіксовані в медичній картці дитини. Туберкулінові проби проводили у школі. Урахування результатів туберкулінової чутливості за наявністю та розмірами шкірного інфільтрату (папули). Визначали частоту позитивних туберкулінових реакцій, ступінь туберкулінової чутливості у туберкулін-позитивних осіб, середній розмір папули.

Інтерпретація проби Манту проводилась наступним чином: негативні туберкулінові реакції – папула відсутня; сумнівні туберкулінові реакції – діаметр папули 1-4 мм; позитивні туберкулінові реакції – діаметр папули 5 мм і більше.

Ступінь туберкулінової чутливості при позитивних реакціях оцінювали наступним чином: слабо-позитивні туберкулінові реакції – папула 5-9 мм у підлітків; інтенсивні туберкулінові реакції – папула 10-16 мм; гіперергічні туберкулінові реакції – папула 17 мм та більше [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Величина післявакцинного рубчика у 15-річних дітей після ревакцинації вакциною БЦЖ в 14 років наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Післяревакцинні знаки у 15-річних дітей, яким проводили ревакцинацію вакциною БЦЖ у віці 14 років, n=80

Післявакцинні знаки	Кількість дітей		у тому числі з позитивними туберкуліновими реакціями	
	бс.	%	бс.	%
Відсутні	39	48,8	8	20,5
Післявакцинний рубчик 2-3 мм	35	43,7	5	14,3
Післявакцинний рубчик 4-7 мм	6	7,5	6	100,0

Як свідчать дані, післявакцинний рубчик 4-7 мм, який є свідченням ефективної ревакцинації БЦЖ, реєстрували у незначній кількості ревакцинованих осіб – у 7,5 %. У частини дітей (43,7 %) були невеликі шкірні післявакцинні знаки – 2-3 мм. У значної кількості обстежених дітей (48,8 %) ревакцинація у віці 14 років виявилася неефективною – післявакцинний знак не сформувався.

Позитивні туберкулінові реакції були у 100 % дітей з ефективною вакцинацією, у 14,3 % дітей з

невеликим післявакцинним рубчиком, у 20,5 % дітей із неефективною ревакцинацією, що свідчить про інфікування МБТ. Ми вивчили характер туберкулінової чутливості залежно від наявності та величини післяревакцинного рубчика (табл. 2). Незалежно від наявності та величини післявакцинного знаку переважали інтенсивні туберкулінові реакції – з коливаннями від 60,0 до 100,0 %, що вірогідно не відрізнялось ($p>0,05$).

Таблиця 2

Характер туберкулінової чутливості залежно від наявності та величини післяревакцинального рубчика

Післявакцинні знаки	Кількість дітей з позитивними реакціями	Чотирьох туберкулінових реакцій з розміром папули, мм					
		слабопозитивні 5-9		інтенсивні 10-16		гіперергічні 17-21 і більше	
		бс.	%	бс.	%	бс.	%
Відсутні	8	0	0,0	7	87,5	1	12,5
Рубчик 2-3 мм	5	2	40,0	3	60,0	0	0,0
Рубчик 4-7 мм	6	0	0,0	6	100,0	0	0,0

У 2 дітей із післяревакцинальним рубчиком 2-3 мм визначали слабопозитивні реакції. Гіперергічну реакцію визначали тільки в 1 дитини із неефективною вакцинацією (без післявакцинних знаків).

Як свідчать дані таблиці 2, ревакцинація суттєво не вплинула на туберкулінову чутливість, оскільки в більшості випадків вона була неефективною або малоефективною, що призводило до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфікування МБТ, оскільки при ревакцинації в 14 років у всіх дітей визначали негативні туберкулінові проби.

Збільшення поширеності інфікування мікобактеріями туберкульозу та зростання захворюваності на туберкульоз у молоді порівняно з показниками захворюваності дітей та підлітків ймовірно є наслідком низької ефективності ревакцинації у віці 14 років [7].

Висновки

1. Ревакцинація, яка проводилась у віці 14 років, у значної кількості дітей була неефективною – у 48,8 %, у 43,7 % – малоефективною (післявакцинні рубчики 2-3 мм) і тільки у 7,5 % – ефективною, про що свідчать повноцінні післявакцинні шкірні знаки – рубчики 4-6 мм. Інтенсивні туберкулінові реакції у дітей без післяревакцинальних знаків і з неповноцінними рубчиками є наслідком інфікування мікобактеріями туберкульозу, а не післявакцинального імунітету.

2. Проведені дослідження потребують подальшого вивчення частоти й структури захворювання на туберкульоз у підлітків і молоді з відсутніми та повноцінними післяревакцинальними знаками для визначення доцільності ревакцинації БЦЖ.

Література

1. Вакцина БЦЖ. Документ щодо позиції ВООЗ [Електронний ресурс] / ВООЗ // <http://www.who.int/wer>.
2. Засідання стратегічної консолідованої групи експертів по імунізації / ВООЗ // Щорічний епідеміологічний бюлетень. – 2007. – № 1. – С. 181-196.
3. Влияние ревакцинации БЦЖ на клиническую структуру и течение туберкулеза у подростков [Електронний ресурс] / А.С. Позднякова и др. // <http://www.belmapo.by/downloads/ftiziopulmonology>
4. Мельник В. П. Щеплення вакциною BCG. За чи проти? // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3, додаток. – С. 159-160.

5. Rodrigues L.C. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 336, N 9493. – P. 1290-1295.

6. Tam C.M., Leung C.C. Cessation of the BCG revaccination programme for primary school children in Hong Kong // *Pub. Health Epidemiol. Bul.* – 2000. – N 9. – P. 25-27.

7. Митинская Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // *Пробл. туберкулеза*. – 2001 – № 1. – С. 51-53.

8. A cost-benefit analysis of BCG revaccination in the Czech Republic / V S. Pathania, L. Trnka, F. Krejbich [et al.] // *Vaccine*. – 1999. – Vol. 9, N 4. – P. 15-17.

9. Ichiro T. CG vaccination in the world // *Kekkaku*. – 2000. – Vol. 75, N 1. – P. 1-7.

10. WHO Global tuberculosis programme and global programme on vaccines: statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 1995. – N 32. – С. 229-230.

11. Білогорцева О.І. Імунопрофілактика туберкульозу у дітей: проблеми і перспективи // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2008. – № 3, додаток. – С. 29-30.

12. Хардеева Р.В., Морозов И.А., Козьякова Е.С. Эффективность БЦЖ вакцинации // *Пробл. туберкулеза*. – 2003. – № 11. – С. 9-11.

EFFICACY OF REVACTINATION IN ADOLESCENTS AT AGE 14

Yu.O. Lets

SUMMARY. *It was studied skin reaction in Mantoux test and skin scars after BCG immunization in 80 children at age 15, who were revaccinated with BCG at age 14. It was established that vaccination in adolescents at 14 years was not effective – in 48,8 % students skin scars did not formed, in 43,7 % – skin scars were 2-3 mm and only in 7,5 % children skin scars were 4-6 mm.*

Key words: *BCG vaccination and revaccination, tuberculin sensibility.*

Отримано 12.11.2009 р.

Т.І. Кобрин, Д.Є. Телегін

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Висвітлено сучасні погляди на предиктори стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію хронічного гепатиту С (ХГС), що ґрунтуються на чинниках збудника, спадкових і набутих ознаках хворого та динаміці досягнення авіремії у ході лікування. В очікуванні результатів завершальної стадії клінічних досліджень противірусних засобів з групи інгібіторів протеази HCV урахування предикторів відповіді на стандартну терапію може виявитись важливим аргументом при відборі кандидатів на лікування препаратом з нових фармакологічних груп.

Ключові слова: хронічний гепатит С, предиктори вірусологічної відповіді.

Метою противірусної терапії (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) є досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), визначеної на основі відсутності РНК вірусу гепатиту С (менше ніж 50 МО/мл) через 6 міс. (24 тиж.) після завершення лікування. Вивчення факторів, що дозволяють прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати схеми противірусної терапії, зменшити кількість і виразність небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя та зменшити ціну лікування.

Усі чинники, від яких залежить успіх терапії, можна віднести до таких груп:

- фактори господаря, фактори вірусу та їх взаємодії;
- фактори, на які можна вплинути, та незмінні;
- фактори, що оцінюються до лікування та під час лікування.

Ще донедавна вважалося, що фактори господаря (стадія фіброзу, рівні сироваткового заліза, маса тіла та ін.) не дозволяють настільки ефективно прогнозувати вислід противірусної терапії, як чинники вірусу та характер відповіді на терапію – рання (РВВ), швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) [1]. Проте результати нових досліджень, що з'явилися у 2009 р., виявили ряд чинників господаря, які дозволяють передбачати ефективність лікування ХГС не менш (а деколи і більш) досто-

вірно, ніж відомі традиційні предиктори. Йдеться про поліморфізм певних генів пацієнта, стан інсулінорезистентності, особливості ліпідного обміну.

Фактори, що дозволяють прогнозувати ефективність ПВТ до початку лікування

Серед різних чинників господаря, що вивчалися, етнічна належність є найбільш дослідженим і тісно пов'язаним із результатом лікування фактором. Доведено, що афроамериканці гірше відповідають на ПВТ, порівняно із американцями неафриканського походження. Достовірно нижчий рівень СВВ на лікування продемонстровано серед темношкірих осіб із 1 генотипом порівняно із світлошкірими, тоді як серед інфікованих 2-им, 3-ім генотипами міжетнічної різниці щодо ефективності лікування встановлено не було [2, 3]. Пацієнти з Азії демонстрували кращі результати терапії порівняно із вихідцями з Кавказу [4, 5], особливо за наявності 4-го генотипу вірусу [6]. Достовірно нижчим також був рівень СВВ у хворих латиноамериканського походження [7]. Механізм впливу певної етнічної належності на ефективність лікування довгий час залишався нез'ясованим, вивчаються окремі імуногенетичні особливості, відповідальні за резистентність до терапії [8], знання яких допоможе модифікувати лікування у певних етнічних групах (див. генетичні характеристики господаря).

Серед основних демографічних характеристик, що дозволяють прогнозувати ефективність ПВТ, оцінювалася також належність пацієнта до тієї чи іншої статі. Результати досліджень із використанням інтерферону (ІФН) та рибавіріну із залученням значної кількості пацієнтів (1744) показали достовірну позитивну кореляцію між СВВ та жіночою статтю [9]. Визначений за допомогою уніваріантного аналізу достовірний негативний зв'язок між СВВ та чоловічою статтю, проте не був підтверджений при проведенні багатоваріантного підрахунку. Наступні дослідження показали, що стать не мала впливу на прогноз ПВТ, якщо вра-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ховувалася маса тіла пацієнтів [10], а також у пацієнтів, інфікованих 2-им та 3-ім генотипами вірусу [11]. Ґрунтуючись на результатах спостережень, які дозволили з'ясувати вплив віку хворих на рівень віремії лише у жінок, С. Stern із співавт. припустили можливий вплив статевих гормонів на реплікацію вірусу [12].

У прогнозуванні ефективності лікування у хворих на ХГС певне значення має і *вік* пацієнта. Великі проспективні дослідження із застосуванням терапії (Peg)IFN з рибавирином засвідчили як при уні-, так і при мультіваріантному аналізі, вищу ефективність лікування в осіб молодого віку (молодших 40-45 років) [13]. Дослідження, проведене Elefsiniotis I.S. та співавт. [14], показало, що вік хворих визначає вплив інших чинників на ефективність лікування. Проте, за результатами досліджень F. Conti із співавт. [15], достовірно вищим рівень СБВ був у хворих, лікованих після 65 років, порівняно із пацієнтами, що отримували курс ПВТ до 65-літнього віку. У хворих віком понад 65 років рівень СБВ достовірно не відрізнявся від пацієнтів інших вікових груп [16]. Інші автори пов'язують низький рівень СБВ у хворих понад 65 років насамперед із припиненням та недотриманням належної схеми терапії [17].

Серед змінних, коригованих факторів господаря слід виділити *ожиріння* чи *надмірну масу тіла*. Ожиріння вважається одним із достовірних чинників прогресування ХГС. У проспективному дослідженні Ortiz V., індекс маси тіла (ІМТ) був достовірно пов'язаний із прогресуванням фіброзу [18]. Високий ІМТ, але не маса тіла, зворотно корелював із СБВ – як у пацієнтів, що лікувалися простим ІФН, так і тих, що отримували терапію пегільованими препаратами [13, 19]. Продemonстровано також вплив на ефективність ПВТ інших складових метаболічного синдрому, як-от порушеного метаболізму глюкози, артеріальної гіпертензії, причому збільшення понад норму обводу стегон визнано незалежним предиктором негативної відповіді на лікування [20, 21]. За результатами дослідження PROGRESS, збільшення дози рибавіріну дозволяє досягти вищого рівня СБВ серед хворих на ХГС із 1-м генотипом вірусу, у яких маса тіла є більшою, ніж 95 кг [22].

Споживання ненасичених жирних кислот, заліза, цинку, вітаміну А, ніацину та *вживання алкоголю* достовірно відрізнялося при порівнянні у групах хворих, що відповіли на лікування, та тих, що не досягли СБВ [13]. Недостатньо даних, що визначають вплив алкоголю на ефективність ПВТ,

це, можливо пов'язано із невеликою кількістю таких пацієнтів у ретроспективних дослідженнях, хоча дозозалежне зниження відповіді на стандартний ІФН припускалося раніше [23]. В інших великих, багатоцентрових дослідженнях спостережено, що хворі, які вживають алкоголь, частіше припиняють лікування і, таким чином, мають нижчий рівень СБВ. Ті ж, що закінчили лікування, мають однакову частоту стійкої відповіді, як і пацієнти, які не вживали алкоголь [24, 25].

У декількох дослідженнях визначали зв'язок *генетичних характеристик господаря* із відповіддю на ПВТ. У не-респондентів на лікування визначено підвищену експресію ISR-генів (ІФН-стимулюючих генів) як частину регуляторного шляху ІФН [26, 27, 28]. Дані дослідження Taylor S.E. та співавт. пов'язали відсутність відповіді на ІФН із загальним станом «приглушеності» регульованого ІФН клітинного сигнального шляху, яке може бути асоційоване із генетичними особливостями господаря, а чи впливом зовнішніх чинників, які змінюють реакцію на інтерферон [29]. У респондентів на лікування визначалася рання індукція (протягом 24 год після першого введення) як експресії, так і пригнічення великої кількості ІФН-залежних генів, тоді як у не-респондентів кількість таких генів була значно меншою [29].

Встановлено також, що підвищений рівень іРНК протейнінази (PKR) у периферичних мононуклеарних клітинах і тканині печінки корелює з відсутністю відповіді на ПВТ [30]. Останні дослідження Younossi Z.M. і співавт. [31] визначили експресію окремих генів, що в майбутньому асоціювалася із СБВ, причому до лікування це були активатор транскрипції (STAT-6) і супресор цитокінового шляху-1, а в динаміці лікування – ІФН-залежні гени.

Влітку 2009 р. у журналі «Nature» з'явилось перше повідомлення про існування специфічного олігонуклеотидного поліморфізму ділянки біля/та ІФН-γ гену 19-ої хромосоми (3kb від IL28B), rs 12979860, нуклеотидна послідовність якого була різною залежно від відповіді на комбіновану противірусну терапію [32]. Серед проаналізованих 1137 хворих, СС генотип IL28B (інтерлейкін 28B) гену визначався в осіб із найвищим рівнем СБВ, Т/С – проміжна ефективність, та ТТ генотип переважно визначався у хворих із найнижчим ефектом терапії [33]. Коефіцієнт зв'язку поліморфізму IL28B із СБВ був найвищим серед усіх відомих на сьогодні предикторів ефективності лікування (вірусне навантаження, вираженість фіброзу

тощо). Дослідження IL28B гену дозволили пояснити ту половинну різницю у рівні стійкої вірусологічної відповіді, яка спостерігається в осіб європеїдної раси (вона ж – кавказька, від англ. *Caucasian race*) та африканської (або негроїдної) раси, різницю, яка визначалася і раніше, проте не мала адекватного обґрунтування [32].

Серед інших показників, що можуть визначати відповідь на комбіновану терапію пегільованим ІФН та рибавірином, повідомляється про протеїн IP-10 – білок, індукований γ -ІФН, експресія якого (IP-10 mRNA) у печінці та рівень у сироватці крові корелювали із швидким і повним кліренсом вірусу у першій фазі терапії [34].

Поліморфізм HFE гену (обидві мутації C282Y і H63D) позитивно впливав на відповідь до інтерферону, що було продемонстровано в клінічних дослідженнях [35]. Проте незрозумілим залишився механізм такого впливу. В іншому дослідженні, проведеному Bonkovsky та співавт., наявність мутації HFE асоціювалася із надмірним вмістом заліза в печінці, що, у свою чергу, є фактором негативної відповіді на терапію, про що описано нижче [36].

Окремої уваги заслуговує аналіз *гістологічних характеристик стану печінки* до початку лікування. При ХГС прогресування фіброзу залежить від віку та тривалості процесу [37]. Окрім того, патогенез печінкового пошкодження здебільшого обумовлений імунною відповіддю господаря, проте генетична схильність, інші захворювання (наприклад, гемохроматоз, СНІД-коінфекція) та окремі фактори життя (вживання алкоголю, стеатоз печінки) можуть підсилювати прогресування фіброзу [38]. Серед гістологічних чинників, предиктором СВВ при комбінованій терапії ІФН та рибавірином визначено щільність лімфоцитарної інфільтрації портальних трактів [39].

Стадія. Наявність розвинутого фіброзу та цирозу достовірно знижує рівень відповіді на ІФН [9, 40]. Більше того, ці фактори вважаються одними із найважливіших незалежних чинників неефективної відповіді. Так, велике дослідження, що включало хворих на ХГС 2-го і 3-го генотипів, у т.ч. відносно велику кількість хворих на цироз печінки [41], а також 4913 хворих із генотипами 1-3, шляхом мультиваріантного регресійного аналізу дозволило визначити відсутність цирозу як один із факторів, що визначає стійку вірусологічну відповідь [42].

В інших дослідженнях із пегільованими ІФН α -2a чи α -2b у комбінації з рибавірином не було

встановлено достовірного зв'язку між цирозом печінки та неповною відповіддю на ПВТ за результатами мультиваріантного регресійного аналізу [43]. Проте кількість пацієнтів із цирозом в цих дослідженнях була відносно малою, чим можна пояснити відсутність кореляції між вірусологічною відповіддю у мультиваріантному аналізі [44]. Те ж саме стосується пацієнтів із генотипами 2, 3 і скороченим 24-місячним курсом ПВТ пегільованим ІФН та рибавірином [45].

Печінковий стеатоз. Частота стеатозу печінки коливається від 40 до 80 % залежно від наявності інших додаткових факторів, що сприяють розвитку жирової *інфільтрації* печінки [46, 47]. Кілька проведених досліджень дозволили припустити, що вірус гепатиту С може безпосередньо викликати стеатоз, а нуклеокапсидний білок вірусу (*core*-протеїн) сприяє накопиченню ліпідів у гепатоцитах [48, 49, 50]. Додатково визначено, що стеатоз прискорює розвиток фіброзу, а його наявність, незалежно від вираженості фіброзу, може бути показом до противірусної терапії та патогенетичного лікування, що впливає на стеатоз печінки [51]. Наявність стеатозу корелює із 3-ім генотипом вірусу гепатиту С [52]. У двох великих дослідженнях відсутність стеатозу стійко корелювала із СВВ при мультиваріантному аналізі [53]. Проте нещодавно опубліковані дані Rodriguez-Torres M. засвідчили вплив стеатозу на СВВ лише при уніваріантному аналізі у хворих із 3-ім генотипом вірусу, однак не у всіх пацієнтів із 2-ім генотипом [54]. Тоді як у хворих із 4-ім генотипом стеатоз належав до початкових, незалежних, негативних предикторів ПВТ [55]. Таким чином, вплив стеатозу на ефективність лікування залишається неоднозначним і визначається, насамперед, генотипом вірусу.

Рівень печінкового заліза. Патогенез накопичення печінкового заліза при ХГС нез'ясований, хоча генетична схильність (гетерозиготність C282Y) дискутується як сприятливий чинник надміру заліза в печінці [36, 56]. Проведені дослідження продемонстрували негативний зв'язок між рівнем печінкового заліза та досягненням СВВ, особливо у хворих із 1-м генотипом. Проте останні опубліковані результати засвідчили, що накопичення заліза в тканині печінки не визначає успіх проти-вірусної терапії [57, 58].

Із нещодавно презентованих досліджень відомо також про вплив ПВТ на експресію в печінці циклооксигенази-2, проте значення цього ферменту в прогнозуванні результату лікування потребує наступних спостережень [59].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Із впровадженням ПБТ чинники вірусу найбільш ефективно дозволяють прогнозувати її вислід. Рівень вихідного вірусного навантаження. Хоча кількісне визначення HCV-РНК не корелює із ступенем гістологічного пошкодження при ХГС та прогресуванням захворювання, проте оцінка вірусного навантаження до, під час і після терапії є важливим засобом у прогнозуванні ефективності лікування [10, 41, 42]. Низький рівень віремії (менше 600 000-800 000 МО/мл) визначається як незалежний чинник СВВ за будь-якого генотипу вірусу в численних дослідженнях [60, 61]. Цікавим є той факт, що ефект вірусного навантаження як попередника відповіді не є лінійним. Хоча для рівня віремії до 400 000 МО/мл була показана лінійна кореляція із СВВ, для вищого рівня навантаження відносно стабільний рівень СВВ визначався без наступного зниження у хворих при комбінованій терапії PEG-IFN- α 2a та рибавірином [62]. З іншого боку, через достовірні різниці концентрацій РНК HCV, отриманих за допомогою різних комерційно доступних тест-систем, абсолютний рівень для високого і низького вірусного навантаження залишається важко ідентифікованим [63].

HCV-генотип. Генотип вірусу є найважливішим початковим предиктором відповіді на ІФН-терапію. Це було продемонстровано в чисельних дослідженнях і, на загал, у хворих із генотипами 1 (4-6) СВВ досягалася достовірно рідше, ніж у пацієнтів з іншими генотипами, за умови однакової тривалості лікування [41, 43, 44]. СВВ для хворих з 1-им генотипом коливається від 41 до 52 % після 48 тижнів PEG IFN та RBV терапії [64], на відміну від 76-84 % для пацієнтів із 2-им та 3-ім генотипами [10, 44, 65]. Для 4-го генотипу рівень СВВ після 48 тиж. лікування був проміжним між 1-им та 2-им, 3-ім генотипами і становив 65-72 % [64, 66].

На жаль, жодних рандомізованих досліджень щодо 5-го і 6-го генотипів не проводилося. Кілька пацієнтів, включених у дослідження з цими генотипами, демонстрували частоту СВВ, подібну до хворих із 1-им генотипом. Результати останніх досліджень демонструють, окрім того, достовірно вищий рівень відповіді у хворих із 2-им генотипом порівняно із 3-ім. Механізм, що визначає різну ефективність лікування у хворих із різними генотипами, залишається невідомим. Єдиними незалежними чинниками, що дозволяли прогнозувати рецидив після скороченого (12 тиж.) курсу лікування у хворих із 2-им та 3-ім генотипами, були рівень тромбоцитів менше ніж $140 \times 10^9/\text{л}$ та ІМТ

понад 30 [67]. Згідно із цими результатами, рекомендовано проведення скороченого курсу лікування пацієнтам, у яких досягнуто ШВВ у випадку відсутності вираженого фіброзу та низького ІМТ [67].

Інші вірусні фактори. Іншими чинниками вірусу, що впливають на перебіг протівірусної терапії, є комплексність квазі-видів вірусу та окремі мутації специфічних геномів HCV РНК (ядерного і NS5A та NS5B регіонів) [68-72]. Проте результати проведених досліджень залишаються суперечливими щодо ролі певних мутацій у розвитку резистентності до лікування, можливості їх застосування у визначенні тривалості терапії (продовження до 72 тиж.) [73]. Обстеження проведені щодо невеликої кількості хворих, різних етнічних груп та з різними генотипами вірусу [74].

З огляду на доступність практичного використання особливої уваги заслуговують окремі **біохімічні показники**. Порівняно із HBV-інфекцією зв'язок між початковим рівнем АлАТ і СВВ при хронічному гепатиті С не є чітко встановленим. В окремих дослідженнях, початковий рівень АлАТ не корелює із ефективністю ПБТ за даними мультилогістичного регресійного аналізу [44, 75]. В дослідженні Shiffmann та Berg, при 2-му і 3-му генотипах HCV-інфекції такий зв'язок існує [41, 65], проте, за даними І.А. Зайцева та співавт., розвиток СВВ не корелював з вихідною активністю сироваткових трансаміназ [11].

Додатково, низький рівень γ -глутамілтранспептидази є достовірно і незалежно пов'язаним із СВВ у мультиваріантному регресійному аналізі порівняно із генотипом вірусу. Патогенетична передумова підвищення активності ГГТП при хронічному гепатиті С недостатньо вивчена. Проте визначений тісний зв'язок між активністю сироваткової ГГТП, печінковим стеатозом, фіброзом і резистентністю до інсуліну [76].

У хворих, інфікованих 4-им генотипом вірусу, кращою була відповідь на лікування при вихідному низькому рівні активності АсАТ [77].

Серед інших біохімічних предикторів відповіді підвищений сироватковий феритин є і чинником, асоційованим із менш успішною відповіддю на протівірусну терапію [78, 79].

За даними японських дослідників, у хворих на ХГС 1b генотипу підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (≥ 86 мг/дл) корелював як із ранньою, так і з стійкою відповіддю на ПБТ [72]. Подібні результати отримані у дослідженні Economidou M. і співавт., які визначили підви-

щений вихідний рівень холестерину, ЛПНЩ та аполіпопротеїну В у групі хворих із ефективною відповіддю на ІФН, та збільшений ІМТ як чинник негативного результату [80].

Нещодавно на моделі миші було встановлено можливий прямий вплив вірусу гепатиту С на резистентність тканин до інсуліну та пов'язану із цим гіперінсулінемію [81]. Проте кліренс РНК HCV істотно не зменшує ризик розвитку порушеної толерантності тканин до інсуліну [82]. З іншого боку, інсулінорезистентність незалежно асоційована із негативною відповіддю на лікування, особливо у хворих із 1-им та 4-им генотипом вірусу [6]. Додатково резистентність тканин до інсуліну також залучена у розвиток стеатозу печінки, що знову ж таки погіршує ефективність ПБТ, про що згадувалося вище. Цікавими, на нашу думку, є результати нещодавно проведеного дослідження A. Grasso та співавт. (2009), які показали, що вірусне навантаження є кращим предиктором стійкої вірусологічної відповіді, ніж НОМА-індекс, тоді як за допомогою НОМА-індекса більш точно можна прогнозувати ШВВ [83]. Ці несподівані результати дозволили припустити, що інсулінорезистентність залучена, насамперед, у ранню фазу вірусної кінетики при 1-му генотипі вірусу. Підвищена експресія гену SOCS-3 (супресора цитокінового сигнального шляху), який, з одного боку, залучений у молекулярний шлях дії інтерферону [84], а з іншого, у стимуляцію резистентності тканин до інсуліну та розвиток метаболічного синдрому, може бути ланцюжком, який пояснює участь інсулінорезистентності у відповіді на ПБТ при ХГС [85]. A. Grasso і співавт. вважають, що НОМА-індекс слід використовувати як предиктор ШВВ у всіх хворих з 1-им генотипом вірусу до початку ПБТ [83]. Дослідження SENSITIZE мало на меті встановити можливість підвищення рівня вірусологічної відповіді шляхом використання препарату піоглітазону, який покращує чутливість тканин до інсуліну у хворих на ХГС (1-ий генотип). Проте, на жаль, поряд із достовірними змінами НОМА-індексу, рівня глюкози та інсуліну на 12-му тижні ПБТ, застосування піоглітазону не вплинуло на рівень вірусологічної відповіді [86].

Із високим ступенем стеатозу та фіброзу пов'язаний також підвищений рівень сироваткового гомоцистеїну та поліморфізм гену, що кодує метилентетрахолатредуктазу, ключовий фермент у метаболізмі гомоцистеїну. За допомогою логістичного регресійного аналізу визначено кореляцію саме низького рівня гомоцистеїну (<16 ммоль/л) із

сприятливим вислідом противірусної терапії при 2-му та 3-му генотипах [87].

За даними Zehnter E. і співавт. [88], частота СВВ корелювала із рівнем гломерулярної фільтрації у хворих із 1-им та 4-им генотипом, але не у випадку 2-го, 3-го генотипів вірусу. Зниження кліренсу креатиніну в динаміці ПБТ дозволяє припускати низьку ймовірність СВВ. Вважають, що підвищення рівня глобуліну також може корелювати із неефективністю ПБТ [89].

Інші фактори

Оцінка ступеня фіброзу при ХГС за допомогою «непрямих» методів (визначення градієнту портального венозного тиску, ФіброСкан та ФіброТест) зробила можливим визначати стан фіброзу не лише в перебігу гепатиту, але й в динаміці лікування [90, 91, 92]. Градієнт печінкового венозного тиску визначався як динамічний маркер прогресування при HCV-інфекції, а також, незалежно від противірусної відповіді, кінцевою точкою ефективності ПБТ [91]. ФіброТест, виконаний до та після проведення ПБТ, підтвердив зниження інтенсивності фіброгенезу в динаміці лікування [93]. Також ФіброТест визначений як предиктор ранньої і стійкої відповіді на комбіновану терапію ПЕГ-ІФН з рибавирином та альтернатива біопсії печінки у хворих при повторній ПБТ, включених у дослідження EPIC³ (n=1459) [94]. У 2009 р. представлені також результати дослідження еластографії «ФіброСкан», проведеної у 105 хворих на ХГС в динаміці ПБТ. Щільність печінкової тканини не змінювалася паралельно із вірусним навантаженням, проте достовірно зменшувалася лише у хворих – респондентів на терапію [95].

Фактори під час лікування

Кінетика вірусу (кількісне визначення віремії в динаміці ПБТ) вивчалася у чисельних дослідженнях для прогнозування ефективності лікування з метою встановлення алгоритму для індивідуалізації тривалості терапії [96]. Під час першого тижня ІФН-терапії спостерігається типове двофазне зниження віремії. Швидке зменшення HCV РНК протягом перших 24-48 год відображає блокування продукції вірусу з елімінацією вільних віріонів, а наступне повільне логарифмічно лінійне зниження репрезентує кліренс інфікованих гепатоцитів [97].

Хоча обидві фази пов'язані із вірусологічною відповіддю, кінетичні параметри вірусу в другій фазі, а саме рівень втрати інфікованих клітин, є частково пов'язаними із стійкою відповіддю на ПБТ. Ці спостереження, проте, ґрунтуються на

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

складних математичних моделях і не можуть використовуватися у щоденній практиці.

Оцінка відповіді через 4 тиж. після початку лікування.

Швидка вірусологічна відповідь, яка визначається як відсутність РНК вірусу гепатиту С на 4-му тижні, все більше вважається одним із найважливіших незалежних предикторів СВВ [98]. У недавньому ретроспективному дослідженні 1383 хворих було продемонстровано, що досягнення ШВВ корелювало з високою ймовірністю (86-100 %) СВВ при комбінованій ПВТ з використанням пегільованого інтерферону, незалежно від генотипу. У хворих із 1-м генотипом скорочення лікування є можливим (24 тиж. замість 48), якщо визначається початково низький рівень РНК (менше 600 000 МО/мл, 1b генотип [99]) та ШВВ. Рівень СВВ у таких хворих був більшим, ніж 75 %, про що повідомлялося в чисельних дослідженнях, що ґрунтувалися на обох видах пегільованих інтерферонів. Цікавим є також спостереження М. Maunard і співав., які визначили на 4-му тижні лікування кореляцію між ефективністю ПВТ і концентрацією рибавіріну понад 2 мг/л [100].

При 2/3 генотипі застосовувалися подібні правила. Кілька клінічних досліджень звертали увагу на можливості скорочення тривалості лікування до 12-16 тиж. замість 24 тиж. залежно від ШВВ [101]. І, навпаки, опубліковані дані великих досліджень дозволили припустити, що скорочення терміну лікування до 16 тиж. могло би бути виправданим лише для пацієнтів з ШВВ і низьким вірусним навантаженням (менше 800 000 МО/мл [65], менше 400 000 МО/мл) [102]. Відсутність ШВВ у пацієнтів із 2-им чи 3-ім генотипом обумовлює використання більш агресивних режимів терапії, шляхом корекції дози рибавіріну (залежно від маси тіла, на противагу до фіксованої дози 800 мг) та/або здовження тривалості лікування до 48 тиж. [103, 104]. У випадку планованого короткого (12-14 тиж.) курсу ПВТ у цій групі хворих, доцільним вважається використання рибавіріну відповідно до маси тіла, а за відсутності ШВВ – продовження лікування до 24 тиж. [105].

Оцінка відповіді через 12 тиж. від початку лікування.

Багато років рання вірусологічна відповідь, визначена як зменшення вірусного навантаження більше ніж 2 lg або відсутність РНК вірусу на 12-му тижні, служила основним показником щодо продовження лікування. Фактично 0-3 % хворих із зниженням рівня РНК менше ніж 2 lg, на 12-му

тижні терапії мали шанс досягти СВВ, що практично визначило запровадження правила про припинення лікування у пацієнтів без РВВ незалежно від генотипу.

З іншого боку, рівень СВВ у хворих із 1-им генотипом вірусу, що досягли РВВ, є різним. При розподілі РВВ на повну (HCV РНК менше 50 МО/мл на 12-му тижні лікування) чи часткову відповідь (зменшення вірусологічного навантаження більше ніж 2 lg, але наявність РНК в крові (більше 50 МО/мл), можливим є покращення відповіді на ПВТ із подовженням тривалості лікування. Нещодавно було показано, що пацієнти, інфіковані 1-им генотипом вірусу з повною РВВ, досягають високого рівня СВВ (68-84 %) при комбінованій терапії за 48 тиж.; у тих, що мали часткову РВВ, СВВ після лікування можлива лише у 17-29 %. Автори підсумували, що ця група хворих із сповільненою відповіддю на лікування може досягти успіху при продовженні лікування до 72 тиж., і це було підтверджено наступними дослідженнями. Приблизно 90 % хворих із генотипами 2/3 досягають повної відповіді, і немає даних на сьогодні щодо лікування хворих із частковою відповіддю на терапію.

Досягнення відповіді через 24 тиж. лікування.

Достовірна кількість хворих, у яких надалі визначається РНК вірусу після 24 тиж. лікування, очевидно, не досягнуть СВВ у 98-100 %. Справді, у такій ситуації рекомендується припинення лікування. З іншого боку, у хворих із 1-им генотипом, у яких РНК визначалася ще на 4-му і/чи 12-му тижні, і у яких на 24-му тижні відсутня РНК (часткова відповідь), можуть досягти ефективної відповіді на лікування за умов його продовження до 72 тиж., як описано вище, хоча рівень СВВ попри все залишається низьким. Особливе значення у такій ситуації може мати чутливість тест-системи, що використовується для кількісного визначення HCV РНК [106].

Інші фактори

Серед чинників, що можуть визначати ефективність ПВТ, досліджувалися також розвиток та вираженість побічних реакцій, що виникають під час лікування, як внаслідок прийому препаратів ІФН, так і в результаті протівірусної дії рибавіріну. Серед подібних депресія у хворих, оцінена за шкалою *Hospital Anxiety and Depression Scale, DSM-IV criteria for major depression*, виразність якої однак не відрізнялася у групах респондентів і не-респондентів [107]. Проте встановлено позитивну залежність між ефективністю лікування та зниженням концентрації гемоглобіну (в межах дослідження IDEAL, n=3070 хворих): зменшення рівня

гемоглобіну більше ніж на 3 г/дл, причому прийом еритропоєтину корелював із СВВ за умов розвитку ранньої анемії (до 8 тиж. лікування) [108]. Таким чином, беручи до уваги велику кількість хворих, залучених у дослідження, зниження рівня гемоглобіну може використовуватися як фармакодинамічний маркер ефективності лікування при 1-му генотипі вірусу.

Висновки

При ХГС стійка ерадикація вірусу при 1-му генотипі може бути досягнута у близько 50 % хворих внаслідок застосування комбінації пегільованого ІФН та рибавіріну. Для аналізу прогностичних факторів ефективності лікування використовувалися різні дослідження, які включали ПВТ. Вплив певних відмінностей у дослідженнях, який пов'язаний із використанням простого ІФН порівняно з пегільованим, різних типів пег-ІФНу, а також різних доз рибавіріну та тривалості лікування, не завжди брався до уваги.

Позитивними демографічними предикторами в обох ІФН та пег-ІФН/РБВ лікованих хворих є азіатська та кавказька національність. Різниця спостерігалася в усіх дослідженнях і очевидно, обмежувалася хворими, інфікованими 1-им генотипом. Цікаво, що жіноча стать була предиктором СВВ у випадку застосування простого ІФН, проте не впливала на ефективність лікування у випадку комбінованої терапії пегільованим ІФН та рибавіріном, що доведено мультіваріантним аналізом. Молодший вік хворих сприятливіший у досягненні СВВ серед усіх генотипів і режимів терапії, а більша маса тіла та ІМТ потребують збільшення дози рибавіріну для підвищення ефективності лікування.

Найважливішими вихідними предикторами успішної протівірусної терапії при ХГС залишаються не-1-ий генотип вірусу та низьке вірусне навантаження. Із початком терапії, у клінічній практиці вислід лікування найточніше передбачається на основі кінетики вірусу – оцінкою ШВВ та відповіді на 12-му тижні терапії.

Серед вихідних біохімічних показників, що асоційовані з результатом лікування, доцільним вважається визначення, насамперед, концентрації холестерину та ЛПНЩ, глюкози і γ -глутамілтранспептидази. НОМА-індекс варто застосовувати як предиктор ШВВ у хворих на ХГС з 1-им генотипом вірусу.

Важливим гістологічним параметром, асоційованим із СВВ, є відсутність фіброзу печінки та відсутність або незначний стеатоз у випадку застосування пегільованого ІФН.

У найближчому майбутньому планується також впровадження у клінічну практику діагностичних тестів, що дозволять визначати генетичний поліморфізм IL28B геному, який тісно асоційований із ефективністю лікування.

У динаміці терапії найбільш чутливими показниками залишаються вірусне навантаження, а також зниження гемоглобіну понад 3 г/дл та рівня клубочкової фільтрації.

Сподіваємося, що майбутній поступ у лікуванні ХГС, зокрема, очікуване доповнення існуючої схеми новими препаратами з групи інгібіторів протеаз (Телапревір, Боцепревір) дозволить забезпечити такий високий рівень СВВ, який не потребуватиме дослідження чинників щодо її прогнозування.

Література

1. Ferenci P. Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetic studies // J. Antimicrob. Chemotherapy. – 2004. – N 53. – P. 15-18.
2. The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group / McHutchison J.G., Poynard T., Pianko S. et al. // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1317-1323.
3. Black patients with chronic hepatitis C have a lower sustained viral response rate than non-Blacks with genotype 1, but the same with genotypes 2/3, and this is not explained by more frequent dose reductions of interferon and ribavirin / Brau N., Bini E.J., Currie S. et al. // J. Viral Hepat. – 2006. – Vol. 13. – P. 242-249.
4. Idrees M., Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naive chronic hepatitis C patients // BMC Gastroenterol. – 2009. – N 20. – P. 5-9.
5. Impact of asian race on response to combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C / Missiha S., Heathcote J., Arenovich T., Khan K. // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 2181-2188.
6. Insulin resistance and geographical origin are major predictors of liver fibrosis and response to pegylated interferon and ribavirin in genotype 4 chronic hepatitis C patients / Moucari R., Ripault M.-P., Martinot-Peignoux M. et al. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S233.
7. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with Hepatitis C / Rodriguez-Torres M., Lennox J., Sheikh M.Y. et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 257-267.
8. Impact of ethnicity on viral kinetics and sustained virological response rates of genotype 4 chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon- α 2b plus ribavirin / Elefsiniotis I., Pavlidis C., Dimitropoulos D. et al. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S224.
9. Is an «a la carte» combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., McHutchison J., Goodman Z. et al. // J. Hepatol. – 2008. – N 49. – P. 634-651.
10. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

hepatitis C: a randomised trial / Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. // *Lancet*. – 2001. – N 358. – P. 958-965.

11. Клиническая эффективность и безопасность терапии хронического вирусного гепатита С у больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса, пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином / Зайцев И.А., Кириенко В.Т., Бабаев Ю.Я. и др. // *Сучасні інфекції*. – 2008. – № 2. – С. 100-104.

12. Influence of gender on viral load according to age in patients with chronic hepatitis C: a possible effect of hormonal factors / Stern C., Mouchari R., Cardoso A.C. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S158.

13. Impact of Diet on Liver Fibrosis and on Response to Interferon Therapy in Patients With HCV-Related Chronic Hepatitis / Loguercio C., Federico A., Masarone M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – N 11. – P. 18-25.

14. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin / Elefsiniotis I.S., Pavlidis C., Ketikoglou I. et al. // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 266-270.

15. A multicenter italian cross-sectional study in elderly patients with hepatitis C virus (HCV) infection / Conti F., Morieri M.L., Gramenzi A. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S222.

16. Flamm S. Win-R Study: Ribavirin Weight-Base Dosing in High Weight Patients; Treatment Responses to PegIntron/RBV for Elderly Patients and by Patient Ethnicity // *AASLD, 2006, Boston*. – 2006. – Abstract 127.

17. Efficacy and safety of pegylated interferon-alpha plus ribavirin combination therapy in old age chronic hepatitis C patients / Dai C.-Y., Huang C.-F., Yu M.-L. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S227.

18. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression / Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2408-2414.

19. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C/ Bresler B.L., Guindi M., Tomlinson G., Heathcote J. // *Hepatology*. – 2003. – V. 38. – P. 639-644.

20. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // *Сучасні інфекції*. – 2007. – № 4. – С. 41-50.

21. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis / Tarantino G., Conca P., Sorrentino P., Ariello M. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21, N 8. – P. 1266-1268.

22. Standard versus higher induction doses of peginterferon alfa-2a (40kD) and/or higher ribavirin (RBV) in HCV G1 patients with high viral load and body weight $\geq$ 85 kg: final results of the PROGRESS Study / Reddy K., Shiffman M.L., Rodriguez-Torres M. et al. // *AASLD 2009, Boston*. – 2009. – Abstract 61.

23. Singal A.K., Anand B.S. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – N 41. – P. 761-772.

24. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study / Anand B.S., Currie S., Dieperink E. et al. // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 130. – P. 1607-1616.

25. Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном-альфа-2а и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя / Ондос Ш.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Иваш-

кин В.Т. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – № 2. – С. 35-41.

26. 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. – № 128. – P. 1437-1444.

27. 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. – N 46. – P. 1548-1563.

28. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients / Selzner N., Chen L., Borozan I. et al. // *J. Hepatology*. – 2008. – N 48. – P. 708-713.

29. 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*. – 2004. – Vol. 81, N 7. – P. 3391-3401.

30. PKR gene expression and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C / Gerotto M., Dal Pero F., Bortoletto G. et al. // *Antivir. Ther.* – 2004. – N 9. – P. 763-770.

31. Early gene expression profiles of patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon-alfa and ribavirin / Younossi Z.M., Baranova A., Afendy A. et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 3. – P. 763-774.

32. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / Ge D., Fellay J., Thompson A., Simon J. // *Nature*. – 2009. – Vol. 461. – P. 399-401.

33. Gene wide analysis of patients from the IDEAL study identifies a polymorphism upstream of the IL28B (=IFN1-3) gene that is strongly associated with SVR in patients with HCV-1 / Thompson A.J., Muir A., Sulkowski M., S. et al. // *AASLD 2009, Boston*. – 2009. – Abstract LB5.

34. IP-10 mRNA Expression in liver biopsies predicts first phase decline of plasma HCV RNA during therapy for chronic hepatitis C virus infection / Askarieh G., Pugnale P., Negro F. et al. // *AASLD 2009, Boston*. – 2009. – Abstract 811.

35. Influence of HFE gene polymorphism on the progression and treatment of chronic hepatitis C / Lebray P., Zylberberg H., Hue S. et al. // *J. Viral. Hepat.* – 2004. – N 11. – P. 175-182.

36. Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C / Bonkovsky H.L., Naishadham D., Lambrecht R.W. et al. // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1440-1451.

37. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Ratzin V., Charlotte F. et al. // *J. Hepatol.* – 2001. – N 34. – P. 730-739.

38. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C / Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al. // *Hepatology*. – 2000. – N 31. – P. 828-833.

39. Chang M.L., Hsu C.W., Huang S.F. Dense packing of portal lymphocytes predicts favorable treatment outcome in hepatitis C // *Hepatogastroenterology*. – 2008. – N 55 (86-87). – P. 1716-1720.

40. Craxi A., Piccinino F., Alberti A. Predictors of SVR in native HCV G1 patients in real-life practice: results of the PROBE study // *J. Hepatology*. – Vol. 48. – P. S291-S291.

41. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 / Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 124-134.

42. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial /

- Jacobson I.M., Brown J., Freilich B. et al. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 971-981.
43. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 958-965.
44. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975-982.
45. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 / Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M. et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 993-999.
46. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 75-85.
47. Rafiq N., Younossi Z.M. Interaction of metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – N 2 (2). – P. 207-215.
48. Negro F., Sanyal A.J. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, Suppl. 2. – P. 26-37.
49. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 14, N 12 (42). – P. 6756-6765.
50. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3 / Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K. et al. // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 106-115.
51. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection / Cross T.J., Quaglia A., Hughes S. et al. // *J. Viral. Hepat.* – 2009. – N 5. – P. 45-51.
52. Liver HCV-antigens and steatosis in chronic hepatitis C: Role of different genotypes / Grassi A., Cipriano V., Quarneri C. et al. // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 29. – P. 18-25.
53. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 75-85.
54. Rodriguez-Torres M., Govindarajan S., Diago M. Hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 does not affect viral response in patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 237-241.
55. Predictors of a sustained virological response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C / Gad R.R., Males S., El Makhzangy H. et al. // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28, N 8. – P. 1112-1119.
56. Hemochromatosis and transferrin receptor gene polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on iron status, liver injury and HCV genotype / Gehrke S.G., Stremmel W., Mathes I. et al. // *J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 81. – P. 780-787.
57. Effect of iron overload on the severity of liver histologic alterations and on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection / Souza R.M., Freitas L.A., Lyra A.C. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 79-83.
58. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C / Hofer H., Osterreicher C., Jessner W. et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1018-1022.
59. Expression of cyclooxygenase- 2 in patients with hepatitis C virus and the effect of interferon/ribavirin therapy / Yosry A., EL-Hendawy A., Zayed N. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S239.
60. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 97-103.
61. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy / Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 600-609.
62. Improving the clinical relevance of pretreatment viral load as a predictor of sustained virological response (SVR) in patients infected with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS (R)) plus ribavirin (COPEGUS (R)) / Zeuzem S., Fried M.W., Reddy K.R. et al. // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 267A-268A.
63. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method / Chevaliez S., Bouvier-Alias M., Brillet R., Pawlotsky J.M. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 22-31.
64. Lee S.S., Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 9-16.
65. Berg T., Carosi G. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 17-22.
66. Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4 / Al Ashgar H., Helmy A., Khan M.Q. et al. // *Ann. Saudi Med.* – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 4-14.
67. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection / Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 2. – P. 358-363.
68. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy / Le Guillou-Guillemette H., Vallet S., Gaudy-Graffin C. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7, N 13 (17). – P. 2416-2426.
69. Pawlotsky J.-M. Hepatitis C Virus Resistance to Antiviral Therapy // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 889-896.
70. Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response / Torres-Puente M., Cuevas J.M., Jimenez-Hernandez N. et al. // *J. Viral. Hepat.* – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 188-199.
71. Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy / Mori N., Imamura M., Kawakami Y. et al. // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, N 4. – P. 640-649.
72. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels / Akuta N., Suzuki F., Kawamura Y. et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 403-410.
73. The role of substitutions in the core and NS5a region of hepatitis C virus genotype 1b on responsiveness to pegylated interferon and ribavirin combination therapy / Katano Y., Ishigami

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

M., Nakano I. et al. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S228.

74. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISR: a meta-analysis focused on geographical differences / Pascu M., Martus P., Hohne M. et al. // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1345-1351.

75. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin / Berg T., von Wagner M., Nasser S. et al. // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1086-1097.

76. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection / Silva I.S., Ferraz M.L., Perez R.M. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 314-318.

77. Al Ashgar H., Helmy A., Khan M.Q. Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4 // Ann. Saudi Med. – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 4-14.

78. Usefulness of combined measurement of serum bile acids and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C / Jorquera F., Monte M.J., Guerra J. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 547-554.

79. Мороз Л.В., Дудник В.М., Іпатова Д.П. Динаміка показників ферокінетики у хворих на хронічний гепатит С під впливом протівірусної терапії // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 57-59.

80. Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C / Economou M., Milonis H., Filis S. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 23, N 4. – P. 586-591.

81. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H. et al. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 840-848.

82. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study / Giordanino C., Bugianesi E., Smedile A. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, N 10. – P. 2481-2487.

83. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin / Grasso A., Malfatti F., De Leo P. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 51, N 6. – P. 984-990.

84. Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C / Huang Y., Feld J.J., Sapp R.K. et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 733-744.

85. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: insulin resistance and response to antiviral therapy / Persico M., Capasso M., Persico E. et al. // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1009-1015.

86. Virologic and metabolic responses in chronic hepatitis C (CHC) patients with insulin Resistance (IR) Treated with Pioglitazone and Peginterferon alfa-2a plus ribavirin / Vierling J.M., Hamzeh F.M., Lentz E.L., Harrison S. // AASLD 2009, Boston. – 2009. – Abstract 1571.

87. Homocysteine levels and sustained virological response to pegylated-interferon alpha2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a prospective study / Borgia G., Gentile I., Fortunato G.

et al. // Liver Int. – 2008. – Vol. 24. – P. 151-155.

88. The role of glomerular filtration rate (gfr) for treatment with peginterferon alfa 2a (peg) and ribavirin (rbv) in patients with chronic hepatitis C (CHC) / Zehnter E., Mauss S., Boeker K. et al. // EASL. – 2007. – Abstract 656.

89. Racial differences in globulin levels in patients with hepatitis C and virologic response to pegylated interferon and ribavirin / Reau N., Satoskar R., DeVoss A. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S152.

90. Pockros P.J. Noninvasive Markers of Fibrosis in Chronic Hepatitis Patients // J. Clin. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 40, N 6. – P. 461-463.

91. Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end-point? / Burroughs A.K., Groszmann R., Bosch J. et al. // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 425-427.

92. Телегін Д.Є. Сучасні можливості моніторингу фіброгенезу в менеджменті хронічного гепатиту С // Медична газета «Здоров'я України». – 2008. – № 6/1. – С. 55-56.

93. Телегін Д.Є., Довгань Ю.П., Бісярін Ю.В. Досвід динамічного моніторингу некротично-запальної та фібротичної активності при хронічній HCV-інфекції // Актуальні проблеми клінічної інфектології: ювілейна наук.-практ. конф. (29-30 січня 2009 р., м. Харків).

94. FibroTest (FT) value independently predicts early (EVR) and sustained virological response (SVR) in non-responder patients retreated with pegylated interferon alfa-2b (PEG-2B) and ribavirin in EPIC³ / Poynard T., Schiff E.R., Terg R. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S156.

95. Prospective evaluation of liver stiffness dynamics during and after peginterferon alpha-ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C / Hezode C., Castera L., Roudot-Thoraval F. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S226.

96. Early viral kinetics on treatment with pegylated interferon-alpha-2a in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection / Jessner W., Stauber R., Hackl F. et al. // J. Viral Hepat. – 2003. – Vol. 10. – P. 37-42.

97. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha 2a / Zeuzem S., Herrmann E., Lee J.H. et al. // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1438-1447.

98. Rapid viral response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Hadziyannis S.J., Schiffman M. et al. // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, Suppl. 2. – P. 5A.

99. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kDa) ribavirin therapy / Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 954-960.

100. Prediction of sustained virological response by ribavirin plasma concentration at week 4 during pegylated-interferon/ribavirin combination therapy in HCV patients / Maynard M., Gagnieu M.C., Pradat P. et al. // EASL. – 2007. – Abstract 619.

101. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3 / Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2609-2617.

102. Shiffman M.L., Suter F., Bruce R. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3 // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 124-134.

103. Characterisation of HCV genotype 2/3 patients without RVR: optimizing treatment by predicting slower responders to

peginterferon a-2a(Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) / Shiffman M.L., Minola E., Barange K. et al. // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. S245-S245.

104. Should treatment with Peg-IFN plus RBVN be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a RVR? / Willems B., Hadziyannis S.J., Morgan T.R. et al. // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S6.

105. Mangia A., Dalgard O., Minerva N. Ribavirin (RBV) dosage as independent predictor of RVR in HCV genotype 2 (HCV-2) and 3 (HCV-3) patients undergoing combined treatment with peg interferon (Peg-IFN) alpha-2b // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S232.

106. Impact of low-level hepatitis C viraemia at week 24 on HCV treatment response in genotype 1 patients / Baleriola C., Rawlinson W., Chaverot S. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S220.

107. Sustained Virological Response in the Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C: Is There a Predictive Value of Interferon-Induced Depression? / Schafer A., Scheurlen M., Weissbrich B. et al. // Chemotherapy. – 2007. – Vol. 10, N 53 (4). – P. 292-299.

108. Hemoglobin decline is associated with SVR among HCV genotype 1-infected persons treated with peginterferon (PEG)/ribavirin (RBV): analysis from the IDEAL study / Sulkowski M., Shiffman M., Afdhal N. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S51.

THE PREDICTION OF EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

T.I. Kobryn, D.Ye. Telehin

Modern views are reflected on predictors of proof virologic answer on antiviral therapy of chronic hepatitis C, that based on the factors of causative agent, inherited and acquired signs of patient and dynamics of achievement of aviremia, during treatment. In expectant of results of the finishing stage of clinical researches of antiviral means from the group of inhibitors of HCV protease of predictors account answer for standard therapy it can appear an important argument at the selection of candidates on treatment by preparations from new pharmacological groups.

Key words: chronic hepatitis C, predictors of proof virologic answer.

Отримано 14.02.2010 р.

© Казмірчук В.В., Андреева І.Д., Макаренко В.Д., 2010
УДК 615.28:615.332:615.243 2/9

В.В. Казмірчук, І.Д. Андреева, В.Д. Макаренко

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ HUMULUS LUPULUS L. ПРИ ІНФЕКЦІЯХ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Узагальнення даних вітчизняних і закордонних джерел літератури обґрунтовує доцільність застосування протимікробних властивостей біологічно активних речовин Humulus Lupulus L. для місцевого лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) інфекційної етіології.

Ключові слова: інфекції верхніх дихальних шляхів, біологічна активність, Humulus Lupulus L.

Захворювання дихальних шляхів належать до найпоширеніших хвороб людини. Згідно з даними звіту експертів ВООЗ, респіраторні інфекції посідають третє місце у ряді основних причин смерті чоловіків (6,3 %) і жінок (6,9 %), а як причина інвалід-

ності займають друге-третє місце (5,7 і 6,0 % відповідно) [1]. Інфекції респіраторного тракту щорічно є приводом для звернення до лікаря більш ніж у 200 мільйонах випадків [1, 2]. За результатами цілої серії епідеміологічних досліджень, що проводилися Європейським респіраторним товариством, більш ніж 25 % хворих щорічно звертаються до лікаря із приводу інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. У США питома вага серед респіраторних інфекцій у структурі звертання за амбулаторною медичною допомогою становить 16 %. Інфекції дихальних шляхів переважно поширені серед осіб працездатного віку і займають провідне місце в структурі захворюваності у дітей [3].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Серед захворювань респіраторного тракту найбільше поширення мають інфекції ВДШ – застуда, риносинусити, тонзиліти й фарингіти [2, 4]. Бронхолегенева система, яка характеризується найбільшою площею поверхні слизової оболонки, є найважливішими «вхідними воротами» для більшості інфекцій. Потенційно велика кількість мікроорганізмів може бути збудниками інфекцій ВДШ [5].

Частота збудників інфекцій ВДШ така: застуда – 100 % віруси; тонзиліт/фарингіт – *S. pyogenes* 15-30 %, *M. pneumoniae* 1 %, віруси 35-40 %; риносинусит – *S. pneumoniae* 35-42 %, *H. influenzae* 20-30 %, *S. pyogenes* 2-4 %, *S. aureus* 2-8 %, родина *Enterobacteriaceae* 0-10 %, віруси 4-25 % [6].

У структурі позалікарняних інфекцій дихальних шляхів найчастішими є інфекції ВДШ вірусної етіології, насамперед застуда [2, 3]. Виникнення застуди спричиняють не менш ніж сім різних родів вірусів [7]. Внесок окремих вірусів у походження застуди досить варіабельний і залежить від впливу ряду факторів: віку пацієнта, пори року, методу діагностики [2, 7]. Найбільш частою причиною застуди, незалежно від віку, є риновіруси [8]. Щорічно вони є причиною 30-50 % усіх випадків гострих респіраторних захворювань, а в осінній період їх частка в структурі захворюваності зростає до 80 % [2-4, 8]. Коронавіруси виявляються у 7-18 % випадків інфекцій ВДШ, вірус грипу – у 5-15 %, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси парагрипу, аденовіруси й ентеровіруси – у 5 % випадків кожний, метапневмовіруси – у 8-9 %. У 5 % випадків зустрічається мікст-інфекція (два віруси й більше) і приблизно у чверті випадків (20-30 %) причину застуди ідентифікувати не вдається [7].

Найчастіші бактерійні ускладнення застуди – гострий середній отит і синусит [9, 10]. Однак бактерійні збудники (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*) виділяються тільки в 70 % випадків [4, 10]. Синусити належать до найбільш розповсюджених захворювань серед хвороб ЛОР-органів і з однаковою частотою виникають в усіх вікових групах – 17-25 %. Щорічно вищезазначена патологія збільшується до 2 %. Гострий параназальний синусит найчастіше розвивається як ускладнення гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) (від 20 до 80 %) [9, 10]. У теперішній час отримані незаперечні докази про роль вірусів в етіології цих захворювань. В аспіраті порожнини синусів виявлені РНК риновірусу за відсутності відповідних видів бактерій [2, 4]. Бактерійний риносинусит розвивається на тлі вірусного ураження, ускладнюючи в 0,5-2,0 % випадків ГРВІ [9-11].

Дослідження етіології синуситів, що проводилися за останні 50 років, характеризуються досить стабільними результатами: більше 50 % усіх випадків гострого бактерійного риносинуситу спричиняють *S. pneumoniae*, *H. influenzae* [2, 10]. В останній чверті XX століття відзначається зниження ролі β-гемолітичних стрептококів і підвищення ролі *H. influenzae* і *M. catarrhalis* [10]. Частота виділення окремих збудників становить: *S. pneumoniae* 20-35 %, *H. influenzae* 6-26 %, *M. catarrhalis* 20-24 %. Біля 10 % гострих бактерійних риносинуситів викликані мікст-інфекцією, частина з яких спричинені анаеробами: *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Анаеробна інфекція синусів звичайно пов'язана із супутніми ородентальними інфекціями [2-4, 10, 11]. *S. aureus* виступає як етіологічний агент гострого бактерійного риносинуситу майже в 10 % випадків [9], *S. pyogenes* – в 1-3 % (у дітей до 20 %) [11]. Менш ніж у 5 % випадків причиною є аеробні грамнегативні бактерії: *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. та *E. coli* [2, 10]. Описані випадки виділення *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae*. Респіраторний хламідіоз розповсюджений по всьому світу, більшість людей хворіють на цю інфекцію [12]. За даними різних авторів, внутрішньоклітинні бактерії виявляються у 26-28 % хворих [12, 13].

Респіраторні віруси трапляються самостійно або в поєднанні з бактерійними патогенами в 20 % випадків гострого риносинуситу. Також виділяють гриби (*Aspergillus* spp., *Phaeohiphomyces* spp., зигоміцети), частіше в пацієнтів з порушенням імунного статусу [2].

За останні десять років удвічі збільшилася кількість хворих на хронічні синусити [14]. Значна кількість хронічних синуситів пов'язана з нераціональною терапією гострих процесів; у випадках, коли не досягається повна елімінація бактерійного збудника, формуються резистентні форми мікрофлори, незважаючи на застосування сучасних антибактерійних препаратів [2, 3, 10, 14]. При хронічному синуситі досить часто зустрічається змішана інфекція: анаероби (до 82 % – *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium*), коагулазонегативні стафілококи (24-80 %), *S. aureus* (9-33 %), грамнегативні бактерії і гриби. Грибкова флора виділяється в 46-74 % випадків, найчастіше: *Penicillium* spp. – 45 %, *Aspergillus* spp., *C. albicans* – по 15 %, *Aspergillus niger*, *Cladosporium* – по 10 % [10, 11, 14].

Фарингіт – гостре запалення слизової оболонки глотки, звичайно вірусного, рідше бактерійного походження [3, 4, 15]. До 70 % фарингітів викликаються вірусами, з яких найбільш типовими є риновіруси. Серед бактерійних збудників найбільш важливими є *S. pyogenes*, які викликають до 15-30 % випадків тонзилофарингиту у дітей віком 5-15 років, дещо рідше цей збудник зустрічається серед дорослих пацієнтів (5-15 %) і дітей перших 3 років життя. Частота виділення β -гемолітичного стрептококу групи А на слизовій оболонці та лакунах мигдаликів хворих на ангіну становить 79-98 % [15, 16]. Протягом останніх років роль цього збудника дещо зменшилась у зв'язку із широким застосуванням сульфаніламідів і антибіотиків. Значне місце в етіологічній структурі тонзилітів посідають *S. viridans*, *S. pneumoniae* та *S. aureus* spp. [16, 17]. Рідше виявляються інші бактерійні збудники – *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*, ще рідше – *N. gonorrhoea*, *F. tularensis* та *Y. enterocolitica*. Також рідкісна мікст-інфекція з виділенням анаеробних патогенів [2, 3, 15, 17].

Сучасні уявлення про патогенез запалення ВДШ засновані на визначенні різних механізмів захисту, які запобігають проникненню збудника вглиб слизової оболонки, колонізації та розвитку спочатку локального, а далі й дифузного запального процесу. Існуючі методи лікування респіраторних захворювань припускають вплив на різні ланки патологічного процесу [18-20]. Вони дозволяють не тільки впливати безпосередньо на збудника інфекції, але й модулювати запальний процес, індукувати місцеві та загальні імунні реакції – як специфічні, так і неспецифічні. Терапія респіраторних інфекцій потребує диференційованого підходу не тільки у відношенні вибору препарату, але і врахування особливостей розвитку захворювання. Принципи терапії захворювань ВДШ спрямовані на проведення розвантажувальної, місцевої та системної антибактерійної, протизапальної, секретомоторної та секретолітичної терапії [18, 20, 21].

Протимікробні засоби системної дії, які представлені різними антибіотиками, широко застосовують при запальних респіраторних захворюваннях [22, 23]. Проте, поряд з корисною бактерицидною або бактеріостатичною дією, при цьому спостерігаються численні побічні ефекти – імуносупресивна дія, різке пригнічення біохімічної активності кишкової мікрофлори, яке супроводжується значним порушенням мікробіоценозу кишечника та розвитком дисбіозу, що потребує

спеціальної коригуючої терапії, появою резистентних штамів збудників, ризиком розвитку побічних ефектів і алергічної реакції [2, 18, 22].

При терапії запальних захворювань ВДШ обґрунтованим є широке застосування засобів місцевої дії [22-24]. Місцеве лікування має перевагу для системи ВДШ, оскільки засіб при такому застосуванні потрапляє саме на слизову оболонку респіраторного тракту і діє безпосередньо на збудника. Істотною перевагою місцевого застосування лікарського препарату є відсутність або зведення до мінімуму резорбтивної дії. Серед засобів з місцевою дією при запальних захворюваннях ВДШ особлива увага надається фітопрепаратам, перевагою яких є низька токсичність і незначна кількість побічних реакцій [25].

Хміль звичайний *Humulus Lupulus* L. – унікальна рослина, яка містить більш ніж 400 сполук й володіє різнобічною лікувальною дією [26-30]. До основних біологічно активних речовин, які визначають фармакологічну активність шишок хмелю, відносять гіркоти, поліфенольні сполуки, а також ефірну олію. Шишки хмелю містять 0,2-1,8 % ефірної олії, 2-5 % поліфенольних сполук і від 5 до 26 % гіркот. Лупулін містить 1-3 % ефірної олії, близько 5 % гіркот, 50-70 % смолистих речовин, воски, жовтий пігмент, холін, гіпоксантин, аденін, цератинову та ізопропілакрилову кислоти, а також гумулін (хопеїн) – алкалоїдоподібну речовину з наркотичною дією [27, 31, 32].

При аналізі гіркот хмелю виділено понад 90 хімічних сполук, які, відповідно до міжнародної номенклатури, називають «загальними смолами». Розрізняють тверді й м'які смоли. Тверді смоли – фракція загальних смол, нерозчинна в парафінових вуглеводнях. М'які смоли – фракція загальних смол, розчинна в парафінових вуглеводнях, що складається з α - і β -кислот, α - і β -м'яких смол. Основними компонентами фракції α -кислот є гумулон, когумулон, адгумулон, прегумулон, постгумулон, 4-дезоксигумулон. У фракції β -кислот містяться лупулон, колупулон, адлупулон, прелупулон, постлупулон. Гіркоти хмелю з групи гумулону, дезоксигумулону і лупулону не стійкі, що затруднює їх вивчення. Стабільність α -кислот зумовлена певним вмістом у хмелю нітрозуючих токоферолів [31, 32].

У процесі зберігання сировини хмелю утворюється ряд продуктів окислення α - і β -кислот, серед них гумулінони, гумулінові кислоти та гулупони. Вміст гумулінонів сягає 2 %. Найбільш вивченими продуктами окислення β -кислот є гулу-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

пони. Вміст гулупонів у хмелі звичайно 0,1-0,2 % (але не більше 0,5 %) [31, 33].

Вміст α - і β -кислот є сортовою особливістю хмелю і у великій мірі залежить від місця й умов його вирощування. Вміст загальних смол в українських сортах свіжозібраного хмелю коливається в межах 11,70-21,08 %, загальних м'яких смол – 10,00-19,89 %, твердих смол – 1,53-3,90 %, α -кислот – 1,40-8,89 %, β -кислот – 3,53-5,63 %, α - і β -м'яких смол – 2,55-6,75 % (від абсолютно сухої речовини). При зберіганні хмелю вміст α - і β -кислот поступово зменшується, а кількість твердих смол збільшується [27, 31].

До складу ефірної олії хмелю, основна маса якої знаходиться в залозках, входить до 230 сполук моно- і сесквітерпенового ряду. Фенольні сполуки шишок хмелю представлені флавоноїдами, антоціанідинами, катехінами й фенолкарбоновими кислотами. Флавоноїди хмелю належать до різних хімічних груп – флавонів, ізофлавонів, флавоналів, флаванолів, флаванонів, халконів, антоціанідинів. Загальний вміст флаванолів (у перерахунку на рутин) у хмелі різного походження коливається від 0,14 до 0,85 % (залежно від маси абсолютно сухої речовини). Поряд із широко розповсюдженими серед різних рослин флавоноловими глікозидами для хмелю властиві такі унікальні сполуки, як ізопреніліровані флавоноїди халконового й флавононового типів. Основним флавоноїдом хмелю є ксантогумол, вміст якого становить 0,3-1 % від сухої маси [27, 31-34].

У шишках хмелю присутні олігомерні проантоціанідини, водорозчинні фенольні таніни (до 5 % сухої маси), холін, аспарагін, тритерпенові сполуки (гопанон і гідроксигопанон), вітаміни (рутин, С, Е, В₁, В₃, В₆, Н і РР). У період формування в шишках міститься 61,2- 63,5 мг% (від маси сировини) аскорбінової кислоти, в тому числі 15,7-27,9 мг% її відновленої форми, 20-70 мг% токоферолів (вітамін Е), в тому числі 10-55 мг% α -токоферолу [27, 31].

Основними речовинами, що обумовлюють біологічну активність шишок хмелю, є гіркоти, фенольні сполуки і ефірне масло [28, 29, 31, 35-37]. За даними літератури, гіркоти хмелю володіють сильними антисептичними властивостями. Встановлено протигрибкову активність α - і β -кислот хмелю. Лупулони і гумулони гальмують ріст фітопатогенних грибів *R. nigricans* (мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) 150 і 10 мкг/мл відповідно) і *S. fructicola* (у концентраціях 20 мкг/мл). Обробка розчином у гексані гумулоном рослин, що були заражені *U. tritici*, призводить до повного знищен-

ня грибів. Ефірні екстракти листів і шишок хмелю проявляють бактерицидну і фунгіцидну активність відносно мікроорганізмів, здатних спричинити захворювання у людей [28, 30, 35-37].

Існують дані, що вуглекислотний екстракт шишок хмелю у концентрації 0,5 % пригнічує ріст *S. haemolyticus*, *Streptobacillus* spp., *B. mesentericus*, *B. anthracis*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., а за антибактерійною активністю щодо *S. aureus* він перевершує активність спиртового екстракту евкаліпта. Ефірні масла хмелю активні у відношенні грампозитивних бактерій (*B. subtilis*, *S. aureus*) і грибів *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. Гіркоти хмелю, особливо α -кислоти, пригнічують розвиток грампозитивних, а в більших концентраціях – і грамнегативних бактерій. Максимальну антибіотичну активність гіркоти хмелю проявляють при рН 4,3–4,4, при зниженні кислотності середовища вона зменшується. Так, наприклад, для пригнічення розвитку *B. bulgaricus* необхідно в 2300 разів менше фракції α -кислот, ніж фенолу. Однакову антисептичну дію проявляють 360 мг фенолу, 0,155 мг гумулону і 0,0435 мг лупулону [28, 35-37].

Вивчена протимікробна активність лупулону і гумулону [37]. Автором доведено, що лупулони є більше активними: його MIC *in vitro* у відношенні *B. subtilis* і *B. cereus* становила 1 мкг/мл, щодо *B. anthracis*, *M. lysodeicticus*, *S. pneumoniae* і *Mycobacterium phlei* – 3 мкг/мл, *S. faecalis* – 2 мкг/мл, *S. aureus* – 2,5 мкг/мл, *C. diphtheriae* var. *gravis*, *M. tuberculosis* і *S. lutea* – 10 мкг/мл. Антибактерійна активність гумулону відносно цих мікроорганізмів в 4–10 разів нижче [35, 36].

Когуmulон, адгуmulон, колупулони і адлупулони також пригнічують ріст грампозитивних (*S. aureus*) і кислотостійких бактерій (*M. phlei*, *M. tuberculosis*). Антибактерійна активність транс-ізогумулоно до *Lactobacillus brevis* приблизно в 20 разів перевищує активність гумулоно, в 11 разів – колупулоно і 9 – транс-гумулінової кислоти. Моновалентні катіони (K⁺, Na⁺, NH₄⁺, Rb⁺, Li⁺) стимулюють антибактерійну активність транс-ізогумулоно, але в меншій мірі, ніж іони H⁺. Вважають, що всі α - і β -кислоти хмелю є антибіотиками, тільки у відношенні 4-дезоксигумулоно це питання не з'ясоване. Ізо- α -кислоти проявляють антибактерійну активність у відношенні грампозитивних бактерій. Вони діють як іонофори, розсіюючи трансмембранний градієнт рН, що приводить до зменшення протонної рушійної сили. У результаті порушується протонзалежний транспорт живильних речовин, що призводить до загибелі клітини [28, 35, 36].

Встановлено досить широкий спектр протівірусної дії біологічно активних сполук хмелю [38]. У культурі клітин збагачені ксантогумолом екстракти хмелю помірно пригнічують репродукцію вірусу діареї великої рогатої худоби, що служить сурогатною моделлю вірусу гепатиту С людини (терапевтичний індекс $TI=6,0$), вірусу простого герпесу типу 2 ($TI \geq 5,3$) і риновірусу ($TI=4,0$), менш активні вони відносно вірусу простого герпесу типу 1 ($TI \geq 1,9$). Очищені 3- α -кислоти проявляли помірну протівірусну активність відносно вірусу діареї великої рогатої худоби ($TI=9,1$) і цитомегаловірусу ($TI=4,2$). При цьому рівні середня пригнічуюча концентрація (IC_{50}) досліджуваних сполук не перевищувала 1 мкг/мл. Ксантогумол є більш активний протівірусний засіб відносно вірусу діареї великої рогатої худоби, ніж його ізомер ізоксантогумол. У відношенні риновірусу і цитомегаловірусу більш активним є ізоксантогумол. У β -кислот і ефірного масла хмелю протівірусних властивостей не виявлено. Отже, у зв'язку з помірною протівірусною активністю ксантогумол і ізоксантогумол представляють інтерес як структури-лідери для синтезу ще більш активних протівірусних засобів [36].

Нашими власними дослідженнями [39] спектру та ступеню протимікробної дії густих екстрактів *Humulus lupulus* L. доведена висока протимікробна активність густих екстрактів шишок хмелю щодо грампозитивних мікроорганізмів – *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. cereus* і грибів роду *Candida*, дещо нижча дія спостерігалась відносно грампозитивних мікроорганізмів.

Узагальнення огляду вітчизняних і закордонних джерел літератури свідчить про доцільність застосування біологічно активних речовин *Humulus Lupulus* L. для місцевого лікування запальних захворювань ВДШ. Підсумовуючи наведені дані, можемо стверджувати про перспективність подальшого дослідження хмелепродуктів і розробки на їх основі протимікробних засобів для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів.

Література

1. WHO Global Burden of Disease project, 2002, version 1 : [Електрон. ресурс] . – Режим доступу: <http://www.who.int/>.
2. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. – М. : Премьер-РТ, 2007. – 354 с.
3. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: пер. с англ. – М.; СПб : ЗАО Изд-во БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 192 с.

4. Ruuskanen O., Heikkinen T. Upper respiratory tract infection // Encyclopedia of respiratory medicine / Eds: Laurent J.G., Shapiro S.D. 3. – Oxford, UK: Academic Press, 2006. – Vol. 4. – P. 385-389.
5. Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндомикрoхирургия / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов, В.С. Козлов и др. – М., 2003. – 203 с.
6. Community-acquired respiratory infections. Antimicrobial management / Eds. C.H. Nightingale, P.G. Ambrose, T.M. File. – N. Y., Basel : Marcel Dekker, Inc., 2003. – P. 24-26.
7. Heikkinen T., Garvinen A. The common Cold // Lancet. – 2003. – Vol. 361, N 9351. – P. 51-59.
8. Rhinovirus infection. Medicine. WebMD. [Електрон. ресурс] / R. W. Tolan, M.N. Nguyen. Режим доступу: <http://www.emedicine.com/>
9. Desrosiers M., Klossek G.M., Benninger M. Management of acute bacterial rhinosinusitis: current issues and future perspectives // Int. G. Clin. Pract. – 2006. – N 60. – P. 190-200.
10. Hadley G.A., Seigert R. Rhinosinusitis. – London : Science Press Ltd., 2004. – P. 24-27.
11. Bishai W.R. Issues in the management of bacterial sinusitis // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2002. – N 127, Suppl. 6. – S. 3-9.
12. Сидоренко Н.М. Проблема ефективного лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів хламідійної етіології // Ринологія. – 2006. – № 4. – С. 30-34.
13. Полякова Т.С., Нечаева С.В., Поливода А.М. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в этиологии заболевания ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 1. – С. 24-27.
14. Заболотний Д.І., Зарицька І.С., Вольська О.Г. Деякі особливості мікробіоти при хронічному синуситі // Ринологія. – 2006. – № 4. – С. 19-23.
15. Vincent M.T., Celestin N., Hussain A.N. Pharyngitis // Am. Fam. Physician. – 2004. – N 69. – P. 1465-1470.
16. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – № 9. – С. 20-33.
17. Rufener J.B., Yaremchuk K.L., Payne S.C. Evaluation of culture and antibiotic use in patients with pharyngitis // Laryngoscope. – 2006. – N 116. – P. 1727-1729.
18. Рациональная антимикробная терапия: рук. для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М.: Литтера, 2003. – 1008 с.
19. Жуковичкий В.Г. Бактериологическое обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии // Вестн. оторинолар. – 2004. – № 1. – С. 5-15.
20. Гуров А.В., Поливода А.М., Полякова Т.С. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов [Электрон. ресурс]. – Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_4413.htm/
21. Parnham M.J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 18, N 2. – P. 125-131.
22. Козлов Р.С. Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей // Здоров'я України. – 2008. – № 8 (189). – С. 31.
23. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Ред.: Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.
24. Рязанцев С.В. Рациональная антимикробная химиотерапия острых заболеваний верхних дыхательных путей

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

// Consilium medicum. – 2004. – № 6 (1). – С. 4-7.

25. Крылов А.А., Марченко В.А. Руководство по фитотерапии. – СПб: Изд-во «Питер», 2000. – 416 с.

26. Зузук Б.М., Куцик Р.В. Хмель выюющийся (син. хмель обыкновенный) *Humulus lupulus* L. (аналитический обзор) [Электрон. ресурс]. – Режим доступа : [http://www.provisor.com.ua/archive/2004/ № 13 / art_26htm/](http://www.provisor.com.ua/archive/2004/№13/art_26htm/)

27. Зузук Б.М., Куцик Р.В. Хмель выюющийся (син. хмель обыкновенный) *Humulus lupulus* L. (аналитический обзор) [Электрон. ресурс] – Режим доступа : [http://www.provisor.com.ua/archive/2004/ № 14 / art_25htm/](http://www.provisor.com.ua/archive/2004/№14/art_25htm/)

28. Зузук Б.М., Куцик Р.В. Хмель выюющийся (син. хмель обыкновенный) *Humulus lupulus* L. (аналитический обзор) [Электрон. ресурс] – Режим доступа : [http://www.provisor.com.ua/archive/2004/ № 15 / art_28htm/](http://www.provisor.com.ua/archive/2004/№15/art_28htm/)

29. Григорчук О.Ю., Тихонов О.І. Хміль у народній та науковій медицині // Фармацевт. журн. – 2002. – № 5. – С. 90-93.

30. Герасимчук В.И., Рейтман И.Г., Ежов И.С. Хмель в медицине, быту и народном хозяйстве. – К.: «Урожай», 1994. – 352 с.

31. Ляшенко М.І., Шабалкін В.В. Ідентифікація селекційних сортів хмелю по складу гірких речовин і ефірної олії // Методологические основы формирования, ведения и использования коллекций генетических ресурсов : матер. міжнар. симпозиуму. – Х., 1996. – С.151.

32. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / ред. В.М. Ковальова. – Х. : Прапор, Вид-во НФаУ, 2000. – 704 с.

33. Formation and accumulation of alpha-acids, beta-acids, desmethylxanthohumol, and xanthohumol during flowering of hops (*Humulus lupulus* L.) / J. De Keukeleire, G. Ooms, A. Heyerick et al. // Q. Agric. Food. Chem. – 2003. – Vol. 51, N 15. – P. 4436-4441.

34. Prenylated chalcones and flavonones as inducers of quinine reductase in mouse Hepa 1c1c7cells / C.L. Miranda, G.L. Aponso, J.F. Stevens et al. // Cancer Lett. – 2000. – Vol. 149. – P. 21-29.

35. Прокопчук А.Ф., Ханин М.Л., Прокопчук Ю.А. Микробиологическая характеристика хмеля и хмелевых и горьких веществ // Фермент. и спирт. промышл. – 1979. – № 2. – С. 30-32.

36. Sakamoto K., Konings W.N. Beer spoilage bacteria and hop resistance // Int. J. Food Microbiol. – 2003. – Vol. 89, N 2-3. – P. 105-124.

37. Membrane-bound ATPase contributes to hop resistance of *Lactobacillus brevis* / K. Sakamoto, H.W. Van Veen, H. Saito et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68, N 11. – P. 5374-5378.

38. Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses / V.E. Buckwold, R.J. Wilson, A. Nalca et al. // Antiviral. Res. – 2004. – Vol. 61, N 1. – P. 57-62.

39. Противомикробная активность *Humulus lupulus* L. / В.В. Казмирчук, Н.И. Ляшенко, А.В. Спиридонов и др. // Ботанические сады в 21 веке: сохранение биоразнообразия, стратегия развития и инновационные решения: матер. междунар. научн.-практ. конф., Белгород, 18-21 мая 2009 года. – Белгород: НПЦ «Политерра», 2009. – С. 438-441.

THE PERSPECTIVE OF HUMULUS LUPULUS L. APPLICATION IN THE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

V.V. Kazmirchuk, I.D. Andreyeva, V.D. Makarenko

SUMMARY. *The generalization of the foreign and native source data substantiates the practicability of antimicrobial properties of biologically active compounds of *Humulus lupulus* L. (hop) for topical treatment of upper respiratory tract diseases of infectious etiology*

Key words: *upper respiratory tract infections, biological activity, *Humulus lupulus* L.*

Отримано 12.12.2009 р.

Ж.О. Ребенко

СУЧАСНА РЕАНІМАТОЛОГІЯ: МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ

м. Мінськ, Білорусь

Обговорена необхідність удосконалення терапевтичних можливостей реанімаційної служби з огляду на потребу доповнення синдромної терапії кваліфікованим етіотропним лікуванням. Воно може базуватися тільки на освоєнні реаніматологами раціональної, клінічно адаптованої антибіотикотерапії; діагностиці й лікуванні сепсису, але не у вигляді надуманого запального синдрому, а як нозологічно самостійного інфекційного захворювання зі всіма особливостями його патогенезу, симптоматики, діагностики і терапії; використання інтерлейкіну-2 як засобу імунокоригувальної терапії.

Ключові слова: реаніматологія, інфекційні хвороби, лікування.

Реаніматологія – самостійна служба інтенсивного лікування, яка організована на основі ретельно розроблених теорій, викладених у спеціальних монографіях [1, 2].

У монографіях представлені теоретичні основи реаніматології та детально описані усі тяжкі й критичні патологічні стани людського організму, а також їх лікування у відділеннях реанімації. На цій основі реаніматологія набула відокремленості, самостійності та своєрідності. Примітною особливістю служби реанімації є висока летальність хворих, які лікуються у відділеннях реанімації. Професійними ідеологами служби реанімації висока летальність у цих відділеннях представляється як цілком неминуха і теоретично обґрунтована [1-4]. Тому увага на летальності хворих, які лікуються у відділеннях реанімації, спеціально не фіксується, хоча із числа госпіталізованих у такі відділення у процесі лікування помирає майже кожен другий [5-10].

Зазначена летальність розглядається як природний прояв терапевтичних дій у відділеннях реанімації, хоча не слід забувати про те, що «період напіврозпаду медичних істин рідко перевищує 10 (десять) років» [11]. Оскільки з часу публікації основоположних монографій з реаніматології

минуло якраз 10 років, міркування щодо «десятирічного періоду напіврозпаду медичних істин» цілком можуть бути використані як підстава для підвищеної уваги до терапевтичних процесів у реанімаційній службі. Але, крім формальної підстави, є й безпосередня причина необхідності підвищеної уваги до лікувальних процесів реанімаційної служби, оскільки з'ясувалося, що летальність хворих, які лікуються у відділеннях реанімації, справді досить висока і складає біля 50 % [5-10, 12].

Високий рівень летальності у відділеннях реанімації може пояснюватися двома:

- 1) тяжкістю стану хворих, які ушпиталені у відділення реанімації;
- 2) недостатньо ефективним лікуванням таких осіб.

Коли б не таке захворювання як сепсис, то перший варіант пояснення летальності у відділеннях реанімації, ймовірно, не викликав би сумнівів.

Але 1991 р. за власною ініціативою на спеціальній договірній (консенсусній) конференції в Чикаго анестезіологи/реаніматологи «приватизували» сепсис для того, аби відповідні хворі лікувалися обов'язково в реанімації. Сепсис є тяжким захворюванням, тому таких хворих, здавалося б, цілком доцільно ушпиталювати у відділення інтенсивної терапії/реанімації. Однак, оскільки сепсис теоретично був оголошений реаніматологами системно-запальним синдромом, то «приватизація» анестезіологами/реаніматологами цих пацієнтів була зумовлена не тільки міркуваннями інтенсивного лікування, але, мабуть, не меншою мірою популяризацією власної теорії системного синдромального запалення, під яку активно адаптувався сепсис як «системний запальний синдром». У теперішній час сепсис стійко асоційований зі службою реанімації.

Проте після того, як хворі на сепсис стали отримувати лікування у відділеннях реанімації, летальність серед них встановилася в межах вже

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

згаданих 50 % [5, 7-10, 12, 13]. Оскільки сепсис є дуже тяжкою недугою, то могло б скластися враження, що 50 % летальність для таких пацієнтів цілком адекватна. Проте в Грузинській інфекційній лікарні вже в 70-ті роки XX століття, тобто ще до винаходу найсучасніших антибіотиків і імунореставраційних засобів, летальність хворих на сепсис складала в середньому 13 %, а в інфекційній лікарні м. Мінська летальність таких пацієнтів у 80-90-ті роки XX століття склала близько 1-2 % [13, 14]. Але у відділеннях реанімації хворі на сепсис продовжують помирати в межах тих же 50 % [5-8, 10, 12, 13, 15].

Отже, 50 % летальність хворих на сепсис у відділеннях реанімації пояснюється не лише надзвичайною тяжкістю їх стану, але ще й особливостю їх лікування.

Виявилось, що при належному професійному протисепсисному лікуванні хворі помирають не в межах 50 %, а близько 1-2 % [13, 14].

Але, якщо так склалася ситуація у відділеннях реанімації з лікуванням хворих на сепсис, то напрошується аналогія і з рештою пацієнтів відділень реанімації.

Відомо, що для організації і здійснення ефективного лікування необхідне:

- 1) конкретно знати клінічний контингент хворих, які госпіталізуються;

- 2) мати професійну обізнаність про лікування ушпиталюваних людей.

Хоча відомості з п.п. 1 і 2 абсолютно необхідні для здійснення ефективного лікування, реаніматологами ці відомості не можуть використовуватися повною мірою, тому що реаніматологи надійно знайомі не із захворюваннями, а зі синдромами.

Професійно реаніматологи є фахівцями синдромного профілю і при лікуванні вони використовують за прямим призначенням винятково синдромну тактику лікування у вигляді «нормалізації» рівня артеріального тиску, «вирівнювання» показників газового складу крові, протишокової терапії за наявності сепсисного або іншого виду шоку. У той же час лікування різних захворювань, що є у реанімаційних хворих, здійснюється реаніматологами як доповнення до синдромної терапії, тобто не за прямим призначенням. Тому терапія вказаних додаткових захворювань проводиться реаніматологами не настільки кваліфіковано, як синдромне лікування.

Так, оскільки в реанімаційних хворих завжди є захворювання запального характеру – бронхіт, пневмонія, пієлонефрит, менінгіт, енцефаліт та ін.,

то реаніматологи постійно застосовують антибіотики, проте використовують їх без належної компетентності, оскільки антибіотикотерапія безпосередньо не відповідає професійному профілю реаніматологів. Призначаються антибіотики широкого спектру дії без спеціального підбору, тобто у вигляді емпіричної антибіотикотерапії, хоча емпірична антибіотикотерапія недостатньо ефективна. Високо ефективною антибіотикотерапією стає лише при спеціальному лабораторному або клінічному терапевтичному підборі антибіотиків.

Отже, лікування у відділеннях реанімації не може бути високо ефективним, тому що:

- 1) процес лікування у відділеннях реанімації здійснюється переважно у вигляді синдромної терапевтичної корекції, що не має високо ефективною лікувальною дії;

- 2) неминучі супутні запальні захворювання у реанімаційних хворих залишаються без належної терапії, оскільки реаніматологи мають необхідну професійну підготовку з лікування синдромів, але не захворювань;

- 3) частота одужання хворих у відділеннях реанімації не може перевищувати 50 % ще й тому, що терапевтичні можливості відділень реанімації не виходять за межі 50 % одужань, незалежно від контингенту пацієнтів (на що вказує 50 %-на летальність хворих на сепсис у відділеннях реанімації, хоча при лікуванні поза реанімацією помирає близько 2 % таких осіб, тобто в 25 разів рідше).

Таким чином, у роботі відділень реанімації виявляється 50 %-на недостатність лікувальної ефективності. Підвищити частоту одужання хворих у відділеннях реанімації більш ніж на 50 % без спеціального втручання неможливо тому, що реаніматологи про контингент пацієнтів, які направляються в реанімацію, і про їх лікування обізнані не на високо професійному рівні.

Вказану терапевтичну недостатність у відділеннях реанімації можна:

- 1) ігнорувати;

- 2) спробувати виправити.

Ігнорування недоліків лікування несумісне з розумінням медичного обов'язку.

Виправлення можливе шляхом професійного удосконалення лікувальної роботи у відділеннях реанімації. Для цього лікарями-реаніматологами мають бути освоєні:

- а) раціональна, клінічно адаптована антибіотикотерапія;

- б) діагностика і лікування сепсису, але не у вигляді надуманого запального синдрому, а як

нозологічно самостійне інфекційне захворювання зі всіма особливостями його патогенезу, симптоматики, діагностики і терапії;

в) використання інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) у вигляді препарату ронколейкін як засобу імунотерапії.

Лікарі-реаніматологи в такий спосіб збагатили б свою професійну обізнаність, що дозволило б знизити реанімаційну летальність до 1-2 %, що досі було недосяжним. Лікарям-реаніматологам при цьому не потрібно було б суттєво перебудувати свою повсякденну роботу, тому що вказані удосконалення лікувальних процедур нескладні й необтяжливі.

Проте «все, що відбувається з нашої волі, спочатку відбувається в розумі».

Необхідність удосконалення терапевтичних можливостей реанімаційної служби повинна бути освоєна не тільки в медичній, але й у суспільній свідомості.

Поняття про те, що лікувальний процес у відділеннях реанімації здійснюється із серйозними недоліками, не може бути сприйняте безболісно передусім реаніматологами, які вважають, що висока летальність у відділеннях реанімації є характерною і закономірною своєрідністю реаніматологічної служби.

Склалися дуже стійкі стереотипи. Слово «реанімація» чи не священне.

«Реанімація» – дослівно «повернення до життя». Для усіх без винятку є природним, зрозумілим і логічним уявлення про те, що виживання ще донедавна вмираючої людини має завдячувати «поверненню до життя» у відділеннях «реанімації», тому що саме в «реанімації» здійснюється найактивніша, найдосконаліша і найефективніша терапія. Видається неприпустимим думати, що межа лікувальних можливостей служби реанімації, тобто межа «повернення до життя» у відділеннях реанімації у теперішній час складає біля 50 %. Однак це дійсний факт. Потрібний час на його усвідомлення і виправлення.

Виявлення недоліків, на які тривалий час не прийнято було звертати уваги, є одним з проявів прогресу. Удосконалення засобів лікування у відділеннях реанімації буде проявом прогресу в медицині невідкладних станів.

Людська свідомість консервативна. Потрібно чимало часу, можливо, значно більше «10-річного періоду напіврозпаду медичних істин», доки уявлення про те, що лікувальна робота в службі реанімації виявилась достатньо недосконалою,

стане надбанням психології самих реаніматологів. Тому процес удосконалення лікувальних процедур у відділеннях реанімації не можна пустити на самоплив. Якщо реаніматологи досі не тільки не усвідомили вад організації лікування у відділеннях реанімації, але й продовжують їх не помічати, то, залишений на самоплив, цей процес збережеться без змін (законсервується) на невизначений час. Серед реаніматологів поширений стійкий психологічний стереотип на недоторканість процесу лікування у відділеннях реанімації. Складається враження, що удосконалення лікування у відділеннях реанімації можливе тільки під зовнішнім впливом. Зазначеним зовнішнім стимулом могла б стати служба інфектології, оскільки хворі у відділеннях реанімації помирають майже винятково від інфекційних недуг чи інфекційних ускладнень (пневмонія, менінгіт, енцефаліт, сепсис і т. ін.). Саме в лікуванні інфекційних захворювань та інфекційних ускладнень найбільше виявилась терапевтична неспроможність у відділеннях реанімації. Впровадження основ інфектологічного лікування в терапевтичну практику реаніматологів дозволило б суттєво виправити труднощі, які склалися у лікуванні реанімаційних хворих.

Для удосконалення реанімаційної терапії необхідне адміністративне втручання. Медична адміністрація зараз якраз і заклопотана саме удосконаленням лікування, але за західним зразком, тобто шляхом впровадження західних «Протоколів лікування», аби всі терапевтичні процеси здійснювалися винятково за західними стандартами, отже, за «Протоколами». Хоча загальновідомо, що хороший лікар лікує хворого, персонально вникаючи у всі особливості його хворого організму, а поганий лікар лікує не хворого, а хворобу за шаблоном і трафаретом, тобто за «Протоколом». Проте в сучасній ситуації «Протоколи лікування» стали об'єктивною реальністю, відступити від якої, на жаль, вже неможливо.

Література

1. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие / Под ред. В.Д. Малышева. – М.: Медицина, 2000. – 464 с.
2. Кембелл Д., Спенс А.А. Анестезия, реанимация и интенсивная терапия. – М.: Медицина, 2000. – 264 с.
3. Анестезиология и реаниматология: Учебник для вузов / Под ред. Долининой О.А. – М.: Геотар-мед, 2002. – 552 с. (Серия «XXI век»).
4. Богуш Д.А., Каппо А. Японская техника реанимации в практике боевых искусств. – М., 2000. – 176 с.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

5. Бузурная Е.М., Мельникова Е.В. Прокальцитонин как маркёр ранних септических осложнений у новорожденных, оперированных по поводу пороков внутриутробного развития // Вестн. интенсивной терапии. – 2003. – № 2. – С. 71-74.
6. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркёр сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд и др. // Вестн. интенсивной терапии. – 2003. – № 1. – С. 12-16.
7. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: Изд. Мокеев, 2002. – 368 с.
8. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосинцев Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 158 с.
9. Руководство по инфекционным болезням / Под. ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 932 с.
10. Яковлева И.И. Экстракорпоральное очищение крови в патогенетической терапии сепсиса и септического шока: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 48 с.
11. Таточенко В.К., Фёдоров А.М. Острые пневмонии у детей: Метод. рекомендации. – М.: АО «Мед газета», 1995. – 187 с.
12. Bone R.C. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis / R.C. Bone [et al.] // Chest. – 1992. – V. 101. – P. 1644-1655.
13. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Патогенетические основы лечения молниеносного сепсиса // Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний: Сб. науч. тр. – М., 1999. – С. 116-119.

14. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.

15. Bone R.C. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis / R.C. Bone [et al.] // Crit. Care Med., 1992. – V. 20, N 6. – P. 864-874.

MODERN RESUSCITATION: OPPORTUNITIES FOR IMPROVEMENT

Rebenok Zh.O.

SUMMARY. *The necessity of reanimation possibilities therapeutic improvement service is discussed, taking into account the necessity of addition of syndrome therapy skilled etiotropic treatment. It can be based only on mastering of reanimatologists rational, clinically adapted, antibiotic treatment; diagnostics and treatment of sepsis, but not as a far-fetched inflammatory syndrome, but as nosology independent infectious disease with all of features of its pathogenesis, symptoms, diagnostics and therapy; use of interleukin-2 as mean of immunocorrection therapy.*

Key words: *resuscitation, infectious diseases, treatment.*

Отримано 17.03.2010 р.

© Бондаренко А.М., 2010
УДК [616.9+616:576.8]:[616-07+616-08]

А.М. Бондаренко

МОЖЛИВІСТЬ ФОРМУВАННЯ ЕНДЕМІЧНИХ ЗОН ТРОПІЧНИХ ХВОРОБ – РЕАЛЬНА ЗАГРОЗА ЕКОБІОБЕЗПЕЦІ УКРАЇНИ

Обласний комунальний заклад «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

*Наведено дані й аналіз можливості формування в Україні ендемічних регіонів з окремих тропічних хвороб. Детально проаналізована ситуація відносно малярії і арбовірусної гарячки Західного Нілу (ГЗН). Показана реальна загроза реставрації в Україні триденної малярії (*P. vivax*) і можливість формування ендемічних регіонів з тропічної та чотириденної малярії.*

Ключові слова: *тропічні хвороби, малярія, лейшманіоз, гарячка Західного Нілу, екобіобезпека.*

Сьогодні у клінічній практиці все частіше почали з'являтися випадки інфекційних захворювань, паразитарних і глистяних інвазій, територіально не ендемічних для України і суміжних з нею регіонів. Це значною мірою обумовлено високим рівнем світової міграції населення, активним розвитком міжнародного туризму, а також ділового та військового співробітництва. Провідну роль у цій ситуації відіграє зниження ефективності проти-

епідемічних заходів, спрямованих на джерела, осередки інфекції і переносників збудників у ендемічних районах, а також низька ефективність, недотримання режимів або відсутність специфічної профілактики у групі ризику з ендемічних інфекцій у вигляді хіміо- або імунопрофілактики, у тому числі вакцинації. Останнім часом вже на території не ендемічних з протозойних захворювань країн відзначене формування осередків цих інфекцій, що одержали назву «аеропортових», обумовлених транспортуванням з ендемічного району переносників, які інвазовані [1-3]. Сьогодні також активну роль у поширенні, збільшенні числа тяжких і генералізованих форм багатьох тропічних інфекцій, а також форм із нетиповою клінічною симптоматикою на території не ендемічних із цих захворювань країн відіграє ВІЛ-інфекція [4]. Варто вказати, що сьогодні окремі тропічні інфекції можуть бути первинними клінічними проявами вже власно СНІДу (саркома Капоші, вісцеральний лейшманіоз) [2, 4].

Відтак, якщо раніше в медичній практиці України випадки тропічних хвороб були поодинокі, то сьогодні, з огляду на наведені дані, вони будуть траплятися значно частіше і стануть серйозною проблемою не тільки для охорони здоров'я. Вони вже стають серйозною екологічною проблемою, безпосередньо пов'язаною з екобезпекою – проблемою формування в Україні стійких «власних» ендемічних зон тропічних хвороб.

Необхідно особливо вказати, що сьогодні на території України для ряду тропічних захворювань існують природні ареали специфічних переносників, у тому числі для малярії, гарячки Західного Нілу (ГЗН) і лейшманіозів, а також багатьох гельмінтозів, у тому числі істотно підвищився рівень захворюваності на тканинні гельмінтози (ехінокоз), філяріози (дирофіляріоз) і токсокароз [1, 5, 6]. У цій ситуації, з огляду на наявність на території України оптимальних температурних і часових режимів для повного циклу розвитку окремих збудників тропічних хвороб в організмі переносників, сьогодні цілком реальне формування ендемічних з тропічних хвороб регіонів. Вже сьогодні для формування таких ендемічних територій у країні досить наявності джерела збудника як пускового елемента для підготовленої «системи», що цілком реально, а відповідно представляє серйозну епідемічну загрозу. Підтвердженням цьому може бути ендемічність у 19-20-му столітті з малярії південних регіонів України і суміжних з нею територій [7-9]. Тільки завдяки проведенню актив-

них протиепідемічних заходів наприкінці 40-х – початку 50-х років 20-го століття, спрямованих на знешкодження джерела збудника (раннє виявлення і повноцінне лікування хворих на малярію), а також переносника (активна ліквідація комарів у місцях перебування і ліквідація дрібних болотистих місць і водойм як природного ареалу комарів) – вдалося повністю ліквідувати ендемічні осередки малярії на території України. На щастя, сьогодні ще немає реальних доказів реставрації ендемічності України стосовно малярії. Однак необхідно враховувати те, що всі умови, особливо у зв'язку зі змінами клімату, для відновлення ендемічних з малярії зон у нашій країні зберігаються! Сьогодні цьому особливо сприяє різке зниження фінансування реального сектора практичної санітарної медицини. Реальну загрозу становлять завезені випадки малярії і складності проведення в успішно пролікованих хворих профілактичних заходів, спрямованих на ліквідацію тканинних «браді-форм» збудника (*P. vivax* і *P. ovale*) і припинення циркуляції його статевих форм (гаметоцитів), що є джерелом інфікування комарів-переносників. Ця складність обумовлена відсутністю в Україні виробництва необхідних антипротозойних фармпрепаратів (примахіну і хіноциду), а також відсутністю їх реєстрації в країні, що робить юридично неможливим їх офіційне застосування в Україні.

Випадки завезеної малярії, спричиненої *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* і *P. malariae*, для України вже стали буденністю. Проте слід зазначити, що сьогодні в країні ще немає повністю достатніх і оптимальних умов для повноцінного циклу розвитку тропічної малярії (*P. falciparum*) у специфічному переноснику малярії (комахах роду *Anopheles*), хоча з урахуванням динамічної зміни клімату вони поступово наближаються до таких. Однак це не є підставою для спокою, так як існують всі необхідні умови для формування та повернення в країну триденної малярії (*P. vivax*), ендемічної для України до другої половини ХХ століття. Особливу актуальність цьому надає те, що у світі істотно зросла стійкість збудника малярії до антипаразитарних препаратів [3, 7, 10-12], а також стали нерідкими випадки завезення на територію України малярії-мікст, спричиненої декількома збудниками хвороби, аж до всіх 4 відомих [10, 12, 13]. Тому ризик формування ендемічних з малярії осередків, з урахуванням сприятливих для її формування кліматичних умов, сьогодні в Україні вкрай високий, а висока ймовірність повернення

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

малярії в країну – існуюча реальність. Обґрунтуванням такої реальності є дані ретроспективного аналізу захворюваності на малярію в Україні за першу половину XX століття (1900-1945 р.), наведеного нижче.

Сьогодні вже практично забули про те, що малярія була для України ендемічною інфекцією із вкрай високим рівнем захворюваності і високим рівнем смертності. Малярія на території України була повністю ліквідована як ендемічна хвороба лише в 1956 р. [1, 11]. Однак, з урахуванням наведених вище даних, необхідно вказати, що тільки завдяки активно проведеним протиепідемічним заходам, що тривають і досі, передусім стосовно переносника малярії, в Україні не відбулася реставрація малярії як ендемічного захворювання. Відомо, що вплив людини на перебіг епідемічного процесу та її успіхи в боротьбі з інфекційними хворобами, як правило, є тимчасовими [1, 11]. Епідемічний процес має свої об'єктивні закони

розвитку, впливати на які людство, навіть із урахуванням сучасних досягнень і можливостей біології та медицини, може досить обмежено [1, 11]. З огляду на це, екскурс в історію і ретроспективний аналіз захворюваності малярією в Україні необхідні для оцінки реальності реставрації цього захворювання у країні.

Для аналізу та моделювання ситуації з малярією в Україні був обраний саме Дніпропетровський регіон (раніше Катеринославська губернія), на його території протягом 1900-1945 рр. мала місце найвища захворюваність на малярію в країні, причому ендемічні осередки малярії в межах цього регіону зберігали свої географічні кордони протягом десятиліть [8, 9]. Середні показники захворюваності на малярію у регіонах України за 1900-1913 рр. наведені в таблиці 1.

Наведені дані ілюструють, що найвищі показники захворюваності на малярію в період 1900-1913 рр. відзначалися в південних і східних регі-

Таблиця 1

Показники захворюваності на малярію по губерніях України за 1900-1913 рр. (число випадків на 10 000 населення)

Регіон Укр. іні	З хворюв. ність
Катеринославська губернія	438,2
Харківська губернія	392,7
Полтавська губернія	383,6
Таврійська губернія	361,0
Чернігівська губернія	316,4
Херсонська губернія	198,0
Київська губернія	81,8
Подільська губернія	68,9
Волинська губернія	42,8
Середній пок. зник по Укр. іні [1, 2]	231,6
Розр. хунковий середній пок. зник по Укр. іні (M±m)	253,7±44,5

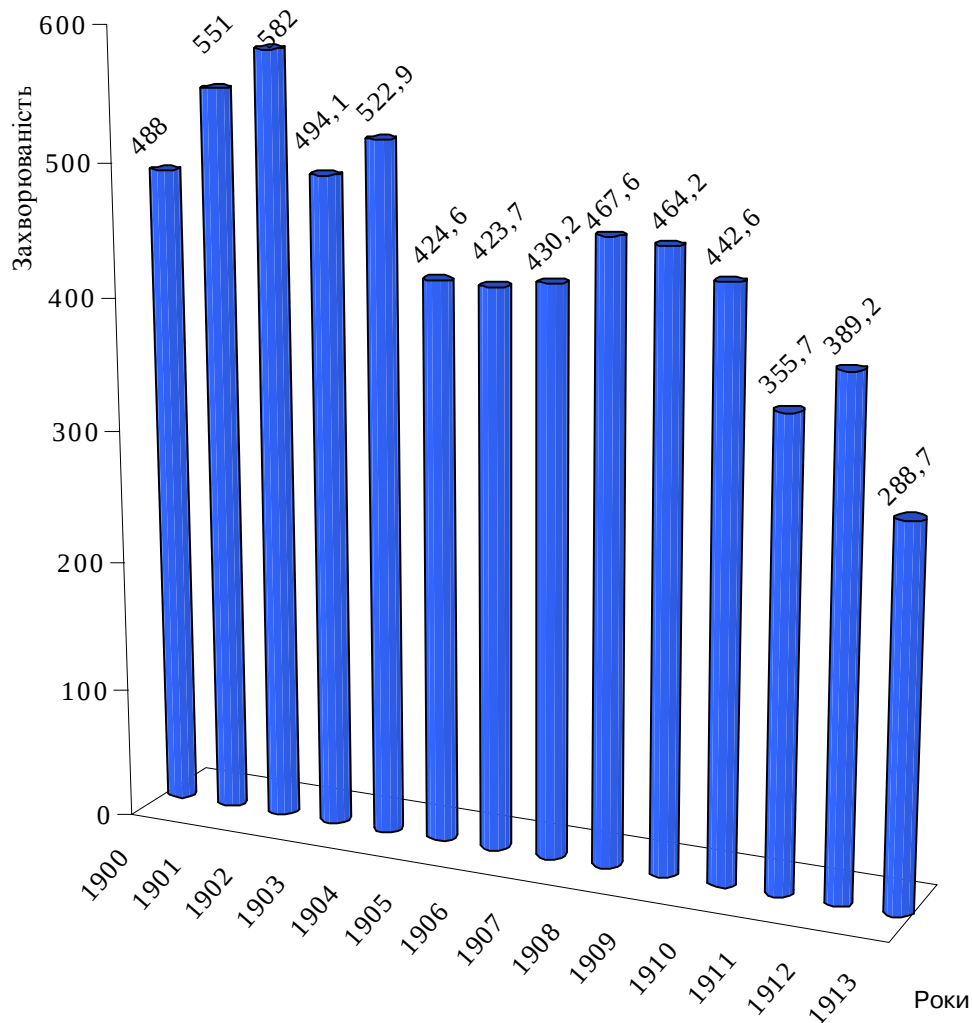
онах України (316,4-438,2 на 10 000 населення), перевищуючи середній показник по країні в 1,5-2 рази. Необхідно відзначити, що ці регіони на той період часу були найбільше промислово розвиненими, а отже мали найбільш розвинену систему охорони здоров'я, що, швидше за все, дозволяло виявляти більше число хворих на малярію та проводити їм етіотропну терапію. Найвищий рівень захворюваності малярією був у Катеринославській губернії, який становив 438,2 випадку на 10 000 населення. Летальність при малярії, за даними 1918 р., в Катеринославській губернії становила 6,7 %. Дані захворюваності на малярію в цьому регіоні України за період з 1900 по 1913 рр. включно наведені на малюнку 1.

З наведених даних видно, що максимальний рівень захворюваності припадав на перші роки початку XX століття, відчутно знижуючись тільки до 1911-1913 рр., з мінімальними показниками у 1913 р., що закономірно збігається із загальновідомим максимальним рівнем промислового розвитку регіону (як структурної територіальної одиниці царської Росії), а відповідно і медичної допомоги населенню губернії. Вже на цьому етапі аналізу простежується чіткий зв'язок і зворотна кореляція рівня економічного розвитку, а отже і фінансування охорони здоров'я, з рівнем захворюваності на малярію. Цей зв'язок стає більш очевидним при розгляді рівня захворюваності в періоди революції, громадянської війни та віднов-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

лення економіки. Так, якщо середня захворюваність на малярію по губернії за 1900-1913 рр. становила 438,2 випадку на 10 000 населення [8, 9] (розрахунковий показник ($M \pm m$) – $451,75 \pm 63,5$), то у 1924 р. вона підвищилася май-

же в 2 рази – до 862,9, а в період з 1933 по 1936 р. – майже в 5 разів, досягши показника 1901,7 випадку на 10 000 з піком у 1934 р., що обумовлено максимальним падінням рівня еко-



Мал. 1. Захворюваність на малярію у Катеринославській губернії за 1900-1913 рр. (число випадків на 10 000 населення).

номічного розвитку України і голодомором у попередні роки (1932-1933 рр.)!

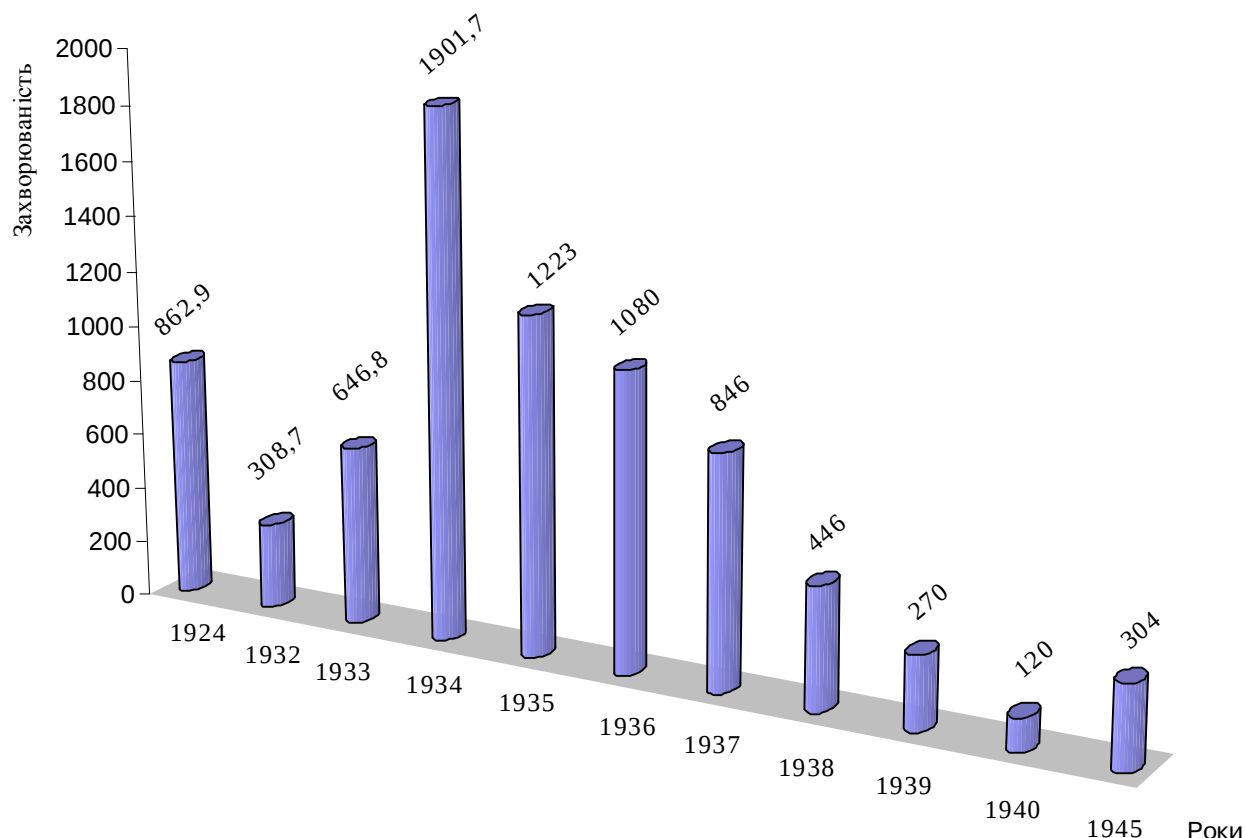
Динаміка захворюваності на малярію за період 1924-1945 рр. представлена на мал. 2. Необхідно відзначити, що по Україні в роки громадянської війни (1924 р.) захворюваність на малярію становила 351 випадок на 10 000 населення [8, 9], перевищуючи показники за період 1900-1913 рр.

всього на 21,5 %. Однак, швидше за все ці дані були неповними, тому що навіть із урахуванням неповної реєстрації тільки в Катеринославській губернії у 1924 р. захворюваність становила 862,9 випадку на 10 000 населення. В окремих селах регіону в цей період рівень захворюваності досягав 85 % населення! (с. Грушівка Криворізького району). В губернії не було жодного села,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вільного від малярії! Таким чином, як до революції (1900-1913 рр.), так і в період становлення радянської влади рівень захворюваності на маля-

рію в країні був вкрай високим й істотно збільшився. Необхідно відзначити, що, як і в попередні



Мал. 2. Захворюваність на малярію в Катеринославській губернії за 1924-1945 рр. (число випадків на 10 000 населення)

роки, лідером за захворюваністю залишалася Катеринославська губернія.

У зв'язку зі сформованою ситуацією, починаючи з 1923 р., в Україні почалася активна планомірна боротьба з малярією за державною програмою. Так, у 1921 р. у Харкові був відкритий протозойний інститут, а в 1923 р. створено 10 малярійних станцій, які почали проводити активні заходи в 2 напрямках – етіотропна терапія хворих на малярію та боротьба з переносником. Однак, незважаючи на це, як видно з наведених вище даних, ці заходи були малоефективними. Чітко видна тенденція росту захворюваності до 1936 р.

Причиною цього, в першу чергу, була нестача етіотропних препаратів і у зв'язку з цим неможливість проведення не тільки лікування первин-

них форм малярії, а отже і проведення протирецидивного лікування [8, 9]. Іншим фактором була недостатньо ефективна боротьба з переносником малярії. Однак вже до 1940 р. ситуація кардинально змінилася і захворюваність на малярію знизилася майже в 16 разів! Але з початком Другої світової війни 1941-1945 рр. ситуація з малярії знову кардинально погіршилася й захворюваність знову збільшилася порівняно з 1940 р. майже в 3,5 рази. Тільки після звільнення України від фашистів, починаючи з 1944 р. (необхідно особливо відзначити, що ще в період воєнних дій) на її території знову були розпочаті державні заходи боротьби з малярією. Були сформовані із представників населення організовані групи хінізаторів і боніфікаторів. Перші – проводили планове етіотропне лікування первинних хворих на малярію

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

та хворих з рецидивами, а також планову профілактичну протирецидивну етіотропну терапію в регіоні. Другі – займалися боротьбою з переносником інфекції, а саме знищенням окриплених комарів і личинок стадій переносника (комарів роду *Anopheles*) у місцях його виплоду.

При паразитологічному дослідженні було виявлено, що основним збудником малярії в Україні був *P. vivax*, частка якого становила 95,1 % в етіологічній структурі малярії. Малярія, спричинена *P. falciparum* (найімовірніше «завезена»), також мала

місце, але становила всього 4,9 % [8, 9]. Однак необхідно особливо відзначити, що для не ендемічного для тропічної малярії регіону рівень захворюваності був досить високим, що свідчить про можливість помилок у діагностиці при паразитоскопії або все ж таки про можливу ініціацію в 1944-45 рр. формування ендемічного осередку тропічної малярії на території України на тлі вже існуючої стійкої ендемічності з триденної малярії.

У таблиці 2 наведені показники захворюваності на малярію в Дніпропетровському регіоні в

Таблиця 2

Захворюваність на малярію в Дніпропетровській області за 1944-1945 рр. (число випадків)

Регіони обл. сті	1944 р.	1945 р.	Ріст пок. зник
Промислові р. йони	14 687	20 906	42,34 %
Сільські р. йони	24 723	34 192	38,3 %
Число первинних хворих	16 730	22 428	34,06 %
Число хворих з рецидивом	22 680	32 670	44,05 %
Всього по обл. сті	39 410	55 098	39,8 %
Співвідношення первинних хворих і хворих з рецидивом	74/100	68/100	ріст числ. рецидивів н. 1 первинного хворого н. 8,8 %
З хворює н. ість н. 10 000 обстежених	411,6	нем. д. них	нем. д. них
З хворює н. ість н. 10 000 н. селення	нем. д. них	304	нем. д. них

останні роки війни, після звільнення України від німецької окупації.

Виходячи з наведених даних, стає очевидним, що рівень рецидивів у хворих на малярію в 1944 р. був вкрай високим і становив 82,9 %, а ефективність лікування ледь перевищувала 17 %! Практично незмінне співвідношення рівня первинного інфікування при малярії та її рецидивами на тлі істотного приросту числа первинних хворих на малярію свідчить про безперервність епідемічного процесу і його інтенсифікацію на території області, а також відсутність суттєвого ефекту від протиепідемічних заходів, етіотропної терапії і відсутності можливості проведення у повному обсязі протирецидивного лікування, що конче потрібно при триденній малярії, з огляду на наявність у збудника тканинних «браді-форм», які у більшості випадків і приводили до рецидиву захворювання.

Необхідно відзначити, що як етіотропний засіб використовувалися – хінін (пероральний), акрихін (у вигляді 4 % р-ну для парентеральних ін'єкцій для зупинки малярійного нападу і перорально), атебрин (акрихін для перорального прийому) і плазмоцид. Також варто вказати, що застосування акрихіну і плазмоциду було розпочато ще в 1935 р., коли вони проходили в СРСР клінічні

випробування як нові синтетичні протималярійні препарати.

Незважаючи на проведену терапію, смертність у повоєнні роки (1944-45 рр.) при тяжких формах малярії була високою і становила 14,3 %. Необхідно відзначити, що навіть сьогодні в розвинених країнах, незважаючи на високий рівень розвитку медицини, рівень смертності від малярії залишається досить високим і становить 1-4 % [1, 3, 12].

Наведені дані свідчать про високий ступінь адаптації збудника триденної малярії до переносника і високу чутливість до нього населення регіону, що вірогідно підтверджується різким підйомом рівня захворюваності на малярію після припинення протиепідемічних заходів всього на кілька років. Ці дані дуже показові в тому плані, що порушення безперервності або припинення протиепідемічних заходів відносно малярії на раніше ендемічних територіях при збереженні джерела збудника або при його внесенні ззовні логічно приводить до відновлення ендемічності регіону з малярії.

Аналіз наведених даних ще раз підтверджує зворотну кореляцію між рівнем розвитку економіки і фінансування охорони здоров'я та рівнем захворюваності на малярію. Ці дані вкрай важливі

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

для розуміння необхідності фінансування проти-епідемічних заходів відносно малярії в сучасних умовах у період світової економічної кризи, з урахуванням того, що сучасна екосистема в Україні вже готова до реставрації цього паразитозу. У цьому зв'язку необхідно особливо вказати, що, за даними ВООЗ, території з рівнем захворюваності на малярію 10 і більше випадків на 10 000 населення відносять до територій з високим ризиком інфікування [3, 10, 12]. З урахуванням цих даних і наведеними вище рівнями захворюваності в Україні за 1900-1945 рр., які суттєво перевищують граничні показники ВООЗ для територій з високим ризиком інфікування малярією більше ніж у 190 разів, а також з оптимізацією кліматичних умов для переносника малярії та повноцінного циклу спорогонії, можна з упевненістю стверджувати, що реставрація малярії в Україні сьогодні – відчутна реальність.

Крім малярії, на території України, з урахуванням завезення різних інфекційних захворювань з різним ступенем контагіозності, сьогодні є реальна можливість формування як епідемічних осередків цих захворювань [3, 10, 12], так і ендемічних з цих захворювань територій у країні. Передусім це стосується малярії як найбільш часто «завезеного» захворювання з ендемічних країн [3, 12]. Підтвердженням цьому може служити ситуація в Україні з вісцеральним лейшманіозом [4, 14, 15].

Сьогодні в Україні, як раніше ендемічній з триденної малярії (*P. vivax*) території, населення втратило специфічний імунітет до *P. vivax*, а відносно інших збудників малярії популяційного імунітету в населення країни взагалі не було, а отже немає і сьогодні. Це є однією з найбільш істотних і небезпечних складових, що дозволяють за наявності збудника швидко розгорнутися епідемії малярії з високим рівнем захворюваності і летальності. У першу чергу це стосується триденної малярії як епідеміологічно найнебезпечнішої, з огляду на найвищі адаптивні можливості *P. vivax* для формування ендемічних зон поза тропічними регіонами, а також те, що саме цей збудник багато десятиліть був причиною ендемічності України з малярії, а отже також те, що місцеві переносники малярії мають до *P. vivax* високий ступінь спорідненості.

Відомо, що епідеміологічно небезпечними є тільки самки комарів, тому що тільки вони харчуються кров'ю (самці живляться нектаром і рідкими вуглеводними виділеннями рослин) [16, 17]. Інфікування самок відбувається тільки статевими

формами плазмодіїв, що утворюються при еритроцитарній шизогонії. Так, при триденній, овалі і чотириденній малярії статеві форми утворюються вже після 2-3-го малярійного нападу, а при тропічній малярії через 7-10 днів і можуть зберігатися у кровообігу хворого від 1-2 до 6 тиж. при тропічній малярії [1, 11]. Необхідно відзначити, що при чотириденній малярії можливе формування багаторічного або навіть довічного паразитоносійства [11]. Для повного циклу розвитку малярійних плазмодіїв у самці комара (спорогонії), що робить її заразною для людини, необхідні певні температурні та часові умови. Так, за температури навколишнього середовища нижче 15 °C і вище 31 °C спорогонія не відбувається або не завершується (якщо раніше почалася при оптимальних умовах). Крім цього, для повного циклу розвитку спорозоїтів при температурі 25-28 °C необхідні 2-3 короткі гонотрофічні цикли (періоди від моменту кровосання самки до відкладення яєць). При нижчих температурах (18-20 °C) для дозрівання спорозоїтів необхідно 5-6 гонотрофічних циклів. Тривалість гонотрофічного циклу у комарів *Anopheles* при 15-30 °C становить 2-7 днів, наприкінці якого самка відкладає від 100 до 500 яєць. Максимальне число таких циклів у комарів *Anopheles* може досягати 12 [11, 16]. Необхідно відзначити, що нижня температурна межа, при якій ще може проходити спорогонія, для різних видів плазмодіїв різна. Так, для *P. vivax* вона становить 16 °C, для *P. falciparum* – 17,5 °C і для *P. malariae* – 18 °C [17]. При цих температурах процес спорогонії повністю не припиняється, а різко уповільнюється. Так, у *P. vivax* при 16 °C він завершується тільки через 55 днів. Повне припинення спорогонії інше і становить для *P. vivax* – 14,5 °C, а для *P. falciparum*, *P. malariae* – 16 °C [17]. Варто вказати, що короточасне зниження температури навколишнього середовища нижче зазначених цифр не перериває спорогонію, а тільки її сповільнює. Тривале ж зниження температури від 14 і більше днів до +4 °C і нижче спорогонію повністю перериває. Найбільш чутлива спорогонія до низьких температур відразу після прийому самкою крові з гаметами плазмодіїв, а після утворення цист стійкість до низьких температур істотно збільшується [17].

Вкрай важливим для розуміння необхідних для спорогонії умов є поняття необхідної «суми тепла» (теплової енергії) для повноцінного перебігу процесу. Це сума ефективних температур або «градусів-днів» (різниця між середньодобовою темпе-

ратурою і температурою повного припинення спорогонії) вирахована для кожного виду плазмодіїв дослідним шляхом. Для *P. vivax* вона становить 105 °C, для *P. falciparum* – 111 °C і для *P. malariae* – 144 °C [17]. Вочевидь, що для різних видів плазмодіїв необхідна різна кількість теплової енергії для розвитку. Розраховується показник у такий спосіб. Щодня від середньодобової температури «днювань» (місць, де відбувається 2-а фаза гонотрофічного циклу – перетравлення крові і дозрівання яєць) віднімається температура повного припинення спорогонії для конкретного виду плазмодіїв. Потім показники за кожний день підсумовуються доти, поки не буде отримана цифра необхідної «суми тепла» у градусах. Далі просто визначається число днів, за яке нагромадилася необхідна «сума тепла». Це число днів і буде тим необхідним періодом закінченого циклу спорогонії для даного виду плазмодіїв і для даних кліматичних умов. Варто вказати, що температура навколишнього середовища не збігається з температурою «днювань». У холодні періоди вона вища, а в жаркі менша, тому що «днювання» найчастіше є приміщеннями або будівлями. Існують і інші методи розрахунку суми тепла, також отримані експериментальним шляхом, що враховують щодобову частку (відсоток) суми тепла, отриману самкою за кожний день, а також показник вологості [17].

Необхідно також вказати, що спорогонія тісно пов'язана з гонотрофічним циклом самки комара і може перебігати тільки на тлі його 2-ї фази (перетравлення крові), що також повністю регулюється «сумою тепла» (температурою навколишнього середовища та вологістю). Ця фаза також має граничні температурні режими, при яких цикл розвитку припиняється. Так, при відносній вологості 30-40 % нижня температурна межа припинення 2-ї фази становить 4,5 °C, а сума тепла – 65,4 °C; при вологості 70-80 % – відповідно 9,9 °C і 36,5 °C; при вологості 90-100 % – відповідно 7,7 °C і 37,1 °C [17]. Необхідне число днів для гонотрофічного циклу встановлюється аналогічно до методики розрахунку періоду спорогонії, тільки при підрахунку «градуса-добу» від середньодобової температури «днювань» віднімають нижню температурну межу термінації гонотрофічного циклу. Далі до отриманого числа днів додають ще 1 добу на 1-у та 3-ю стадії гонотрофічного циклу (1 – пошук джерела харчування+кровосмоктяння і 2 – пошук місця і відкладання яєць) [17].

Стає очевидним, що при вищих температурах спорогонія перебігає істотно швидше і за менше

число гонотрофічних циклів, але для різних видів плазмодіїв вона різна. Так, при 25 °C у *P. vivax* спорозоїти дозрівають, а отже самка стає епідеміологічно небезпечною до кінця 4-го циклу, а при 18,5 °C – тільки до кінця 8-го циклу. При 25 °C у *P. falciparum* процес спорогонії становить 12 днів, а у *P. malariae* – 16 [11, 17]. При цій температурі 2-а фаза циклу становить близько 2,5 доби. Отже, спорогонія у *P. vivax* закінчується через 4 гонотрофічних цикли, у *P. falciparum* – до кінця 5-го і у *P. malariae* – до середини 7-го [17]. Наведені дані ілюструють, що найбільш короткий період спорогонії за найменше число гонотрофічних циклів має *P. vivax*, а найбільші показники – *P. malariae*. У цьому зв'язку варто вказати, що чим більше число гонотрофічних циклів проробляє самка, особливо на тлі спорогонії, тим з більшою ймовірністю скорочується період її життя, а отже зменшується пов'язана з нею епідеміологічна небезпека, що з урахуванням наведених вище даних робить імовірність передачі і формування ендемічних осередків малярії найбільш імовірною для *P. vivax* і найменшою – для *P. malariae*.

Комарі *Anopheles* у помірному кліматі в південних регіонах з'являються і стають активними раніше від інших видів комарів, мають 2 піки максимальної чисельності – ранньої весни та восени і можуть дати велику кількість поколінь. Виліт з зимівель у них відбувається за температури +4-6 °C (березень), а початок діапаузи (спосіб «пережити» холодний період року) настає при +5 °C (кінець жовтня) [16, 17]. Таким чином, період активності комарів *Anopheles* в Україні становить майже 7 місяців, що цілком достатньо для реставрації ендемічних регіонів з малярії. Для розуміння можливості формування ендемічних з малярії територій необхідно також враховувати дані і про тривалість розвитку комарів від стадії яйця через стадії личинки і лялечки до імаго (доросла особина). Так, при температурі води 15-16 °C цей процес триває близько 1 міс., при 29-30 °C становить всього 5-7 днів, нижче 10 °C і вище 35 °C – не відбувається або припиняється [11, 16]. Оптимальною вважається температура від 10 до 35 °C. Необхідно відзначити, що в стадіях розвитку комара найбільший період займає личинкова стадія, а найменший – стадія яйця (всього 1-3 дні) [16, 17].

Інфіковані комарі залишаються заразними весь період життя, однак в інфікованих діапазуючих імаго (дорослих особинах) у холодний час спорозоїти поступово гинуть і вже навесні ці комарі стають незаразними. При температурі +4 °C

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

спорозоїти гинуть протягом 2 тижнів [11, 16]. Необхідно відзначити, що строк життя самок імаго варіює в широких межах і також залежить від температури довкілля. При 25 °С строк їх життя становить близько 40 днів (самці всього лише до 20), при 20 °С – близько 60 і при 10-15 °С – досягає 120 днів [3, 11, 16]. Необхідно відзначити, що в інфікованих самок, у яких відбувається спорогонія, строк життя скорочується [16].

Із наведених даних біологічних особливостей переносника, особливостей спорогонії збудника малярії, відсутності популяційного протималярійного імунітету з урахуванням глобальної зміни клімату у бік потепління і підвищення рівня середньосезонної температури на території України, практично вже створені умови для формування ендемічної зони з малярії. Так, у випадку інфікування переносника, природою створені оптимальні умови для спорогонії, а також умови для масового виплоду переносника. Єдиною відсутньою ланкою на сьогодні залишається тільки активне завезення інвазії у вигляді інфікованого переносника або хворих на малярію чи паразитоносіїв.

Необхідно також вказати, що одним із критеріїв активності та ймовірності передачі малярії є інтегральний показник, що враховує активність інфікованих комарів-переносників і рівень антималярійного імунітету у населення – це число ефективних інфекційних укусів комарів. Так, на територіях з високим рівнем у населення популяційного імунітету до малярії ефективність укусів становить всього 5-26 %, а в групах осіб з відсутністю імунітету вона істотно підвищується, досягаючи рівня 50 % всього лише при 1-2 укусах інфікованих самок переносника [12]. Ці дані також яскраво ілюструють можливість швидкої та ефективної передачі малярії від інфікованого переносника неімунному населенню в Україні, яке втратило сьогодні імунітет до малярії практично повністю, у зв'язку з його нетривалістю після перенесеного захворювання (у середньому 6-12 міс.) і останніми ендемічними випадками малярії в Україні в середині 50-х років XX століття.

Важливо, що на територіях, кліматичні умови яких зазнають циклічних змін з низькими температурами в осінньо-зимовий період (до яких належить Україна), спорогонія або збереження вже сформованих спорозоїтів у тілі комара під час діапаузи неможливі, а комарі роду *Anopheles* діапазують саме на стадії імаго [16]. Не описана також і можливість у переносника трансоваріальної пе-

редачі малярійних плазмодіїв. Отже, епідемічний процес, пов'язаний з переносником, у холодну пору року переривається, тому що при низьких температурах спорогонія не завершується, а зрілі спорозоїти просто гинуть [16, 17]. Тому навесні з настанням періоду активності інфіковані восени переносники стають вільними від збудника [11]. Це кардинально відрізняє території з помірним кліматом від тропічних зон, де комарі фактично не мають у розвитку стадії діапаузи, а епідемічний процес, пов'язаний з переносником, має безперервний характер. На ендемічних з малярії територіях з помірним кліматом збереження збудника малярії можливо тільки: 1 – у хворих на малярію; 2 – у паразитоносіїв (із триваючою, як правило, «підпороговою» еритроцитарною шизогонією); 3 – у пацієнтів, інфікованих «браді»-формами *P. vivax* і *P. ovale*, що перебувають у стадії інкубаційного періоду.

Наведені дані показують, що для формування ендемічних зон у регіонах з помірним кліматом, до яких належить Україна, максимально адаптований тільки *P. vivax*, що обумовлено можливістю його спорогонії при нижчих температурах, а також, що більш істотно, наявністю «браді»-форм спорозоїтів, здатних після тканинної, ініціювати початок еритроцитарної шизогонії (власне клінічних проявів малярії) через кілька місяців або навіть років, після первинного інфікування. Те, що найбільш імовірним кандидатом для реставрації малярії сьогодні в Україні є саме *P. vivax* (цей вид плазмодіїв найпоширеніший у світі, а отже ймовірність і реальність його ввезення в Україну є найбільшими), також підтверджується даними етіологічної структури «завізних» випадків малярії у 1998-2007 рр. [3, 12]. Так, рівень «завізної» триденної малярії за ці роки становив від 20 до 75 % у структурі всієї завезеної малярії. До факторів, що істотно підвищують ступінь ймовірності формування ендемічності з малярії в Україні, варто віднести і її пізню діагностику, яка становила в останні роки більше 70 % [3, 10, 12]. Ці дані, а також те, що у більш ніж 13 % мігрантів з ендемічних з малярії зон була виявлена безсимптомна паразитемія [3, 12], істотно сприяють збільшенню тривалості циркуляції джерела збудника, а отже створюються оптимальні умови для зараження переносника, що, в свою чергу, сприяє спорогонії і формуванню ендемічного резервуару малярії в остаточному господарі (комарах).

Стосовно інших форм малярії (тропічної і чотириденної), що не мають «браді»-форм споро-

зоїтів, можливість підтримки епідемічного процесу на територіях з помірним кліматом, а саме його відновлення після холодного періоду року, можливе тільки у двох випадках: при збереженні в пацієнта еритроцитарної шизогонії на весь холодний період з наступним утворенням статевих форм до моменту активності переносника, що досить проблематично, або при повторному в'їзді хворих на малярію або паразитозів. Тому формування стійких ендемічних регіонів тропічної і чотириденної малярії на території України найближчим часом малоімовірне. Однак, з урахуванням масової міграції населення, а отже – хворих на малярію і її паразитозів, можливої і вже доведеної міграції інфікованих переносників, а також зміни клімату країни у бік потепління, виключати таку можливість не можна. Сприяє цьому й те, що в останні роки відзначається ріст ввозу в Україну саме тропічної малярії – з 12 % в 2003 р. до більш ніж 75 % в 2007 р. [3, 10, 12]. Однак найбільш ймовірно і реально в цей час формування таких ендемічних осередків форм тропічної і чотириденної малярії тільки на один окремий літньо-осінній період. Найбільш підходящим прикладом можуть служити випадки «аеропортової» малярії.

Сьогодні відзначається істотний ріст стійкості збудників малярії до антипаразитарних препаратів, що істотно знижує ефективність її терапії, тим самим збільшуючи тривалість паразитемії у пацієнта, а отже і його епідеміологічної небезпеки для регіону не просто з малярії, а її стійких до терапії різновидів. Значною мірою цьому сприяє і те, що більшість протималярійних препаратів (хінін, фансидар, артемізинін і його похідні, ін'єкційні форми хлорохіну та ін.) і препаратів для запобігання її рецидивам і передачі переноснику (примахін) сьогодні не мають реєстрації в Україні, а отже, практично не доступні і не можуть офіційно використовуватися (відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» № 783-14 від 30.06.99), що також реально сприяє можливості формування в Україні ендемічних з малярії зон.

З урахуванням формування кліматичних умов у південних і східних регіонах України, близьких до субтропічних, що обумовлено поступовим, але неухильним підвищенням середньої сезонної температури в літній і осінній періоди, вже реально перевищуючої поріг 15-16 °C, що лімітує можливість повноцінного розвитку *P. falciparum* у тілі комара [1], можливість формування ендемічної зони з тропічної малярії на вказаних територіях сьогодні

фактично стає очевидною. Так, за температури навколишнього середовища вище 15 °C строком менше 30 днів формування ендемічного середовища малярії неможливе, за тривалості сезону з такою температурою від 30 до 90 днів – його формування можливе, але з низькою ймовірністю, а за тривалості теплого сезону більше 150 днів – формування ендемічної з малярії зони за наявності переносника і джерела плазмодіїв – фактично гарантоване [11].

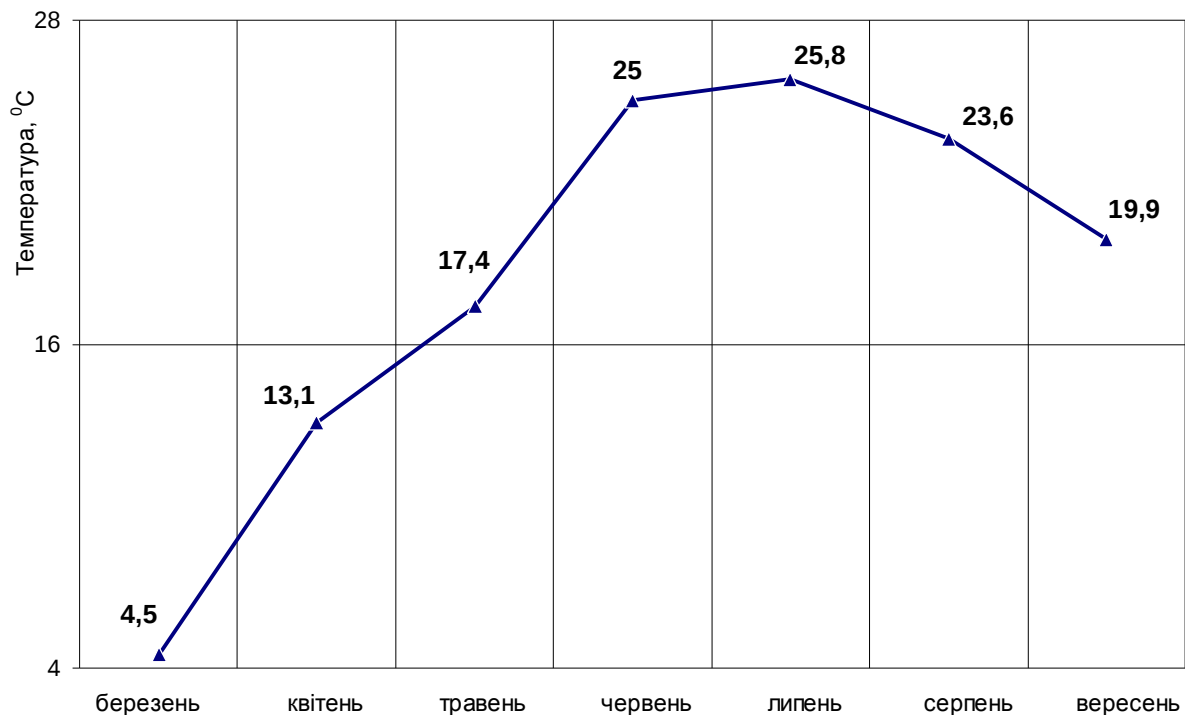
У цьому зв'язку необхідно навести дані (мал. 3) середньомісячної температури за теплий період 2009 р. (березень-вересень) у Криворізькому районі Дніпропетровської області, як регіоні з найбільш високою захворюваністю малярією в минулому столітті, а тому найімовірнішому кандидату на реставрацію ендемічності з малярії.

Наведені дані ілюструють, що тривалість теплого сезону з температурою більше 16 °C ($22,3 \pm 4,8$ °C за травень-вересень) уже в південно-східній частині України наближається до 150 днів, що, як зазначено вище, фактично гарантує формування ендемічної з малярії зони.

Важливо, що *P. vivax* розвивається в переноснику при нижчих температурах, ніж інші збудники малярії, тому є одним з її провідних збудників у регіонах з помірним кліматом [1]. Підтвердженням цьому можуть бути дані по Росії, де вже стали нерідкими випадки місцевої малярії, після її завезення з інших територій [3]. Необхідно також вказати ще на один важливий фактор, що ще лімітує формування в Україні ендемічної зони з тропічної малярії. Для її формування необхідна достатня чутливість місцевих переносників роду *Anopheles* до *P. falciparum*, що відіграє важливу роль в адаптації збудника до переносника [1, 16]. Вочевидь, що сьогодні така чутливість ще недостатня. Однак, з огляду на здатність більшості збудників інфекцій до адаптації при несприятливих для них умовах, підвищення спорідненості *P. falciparum* до місцевого переносника має високий ступінь імовірності. Рівною мірою наведене стосується ще й *P. ovale* і *P. malariae*.

Підтвердженням цілковитої реальності та небезпеки формування ендемічних зон з тропічних хвороб в Україні сьогодні є вже доведена наявність сформованої ендемічної зони з вісцерального лейшманіозу в Криму, ендемічні випадки якого раніше на цій території не реєструвалися [4, 14, 15]. На жаль, доказовою базою в такій ситу-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ



Місяць	березень	квітень	травень	червень	липень	серпень	вересень
M±m	4,53±3,26	13,05±3,78	17,42±3,63	24,98±4,23	25,84±3,13	23,6±2,93	19,92±3,96

Мал. 3. Показники середньомісячної температури за березень-вересень 2009 р. у Криворізькому районі Дніпропетровської області.

ації стали летальні випадки, у тому числі і серед дитячого населення України [14, 15].

На щастя, став винятком спалах арбовірусної ГЗН, який виник на території Росії і України влітку та восени 2000 р. [5]. Умови для формування стійкої епідемічної зони цього захворювання були абсолютно сприятливими – наявність переносника (комарі роду *Aedes*), що має постійний ареал перебування на зазначених територіях, необхідні кліматичні і часові умови для розвитку і накопичення збудника в тілі комара-переносника, а також оптимальні умови для активності переносника (активний період кровососання) і велика кількість хворих з активним періодом віремії збудника [5, 10]. Однак, незважаючи на настільки сприятливі умови, стійка ендемічна зона з ГЗН на території України не сформувалася. Цьому значною мірою сприяло успішне виявлення і повноцінне лікування інфікованих хворих, що, по суті, істотно скорочувало період активної віремії, а отже і епідемічну небезпеку пацієнтів. Однак більш істотним і визначальним для природного згасання епідемії ГЗН та існування її на території України та Росії за

4-5 місяців стало те, що вже до осені істотно знизилася біологічна активність переносника, а також те, що більшості інфікованих комарів-переносників не вдалося вижити до настання теплого періоду наступного року. Крім цього, за «холодний період» року до моменту настання біологічної активності переносника (до весни) зникло джерело збудника у вигляді хворих пацієнтів. Таким чином, зникли і джерело, і переносник збудника, без яких неможливий епідемічний процес, що і визначило самоліквідацію цієї ендемічної зони. Однак сьогодні повністю зберігаються всі необхідні умови для формування стійкого ендемічного регіону ГЗН (кліматичні умови, наявність сприятливих макроорганізмів і постійних переносників, що живуть на даній території). Необхідно також пам'ятати, що ГЗН залишається ендемічною для суміжної з територією України Молдови [11, 16], що має не тільки подібні кліматичні умови, а також подібний видовий склад біогеоценозів комах-кровососів, у цьому випадку комарів роду *Aedes*, з південними регіонами України. Переносник ГЗН (*Aedes*) займає лідируюче положення у

видовому складі комарів на території України, а личинки *Aedes* можуть з'являтися вже при $+0,5^{\circ}\text{C}$ (кінець лютого-початок березня), а імаго гинуть при досить низьких температурах -1 – $+1^{\circ}\text{C}$ (листопад-початок грудня) [16]. Таким чином, період життя цих комах становить майже 8 міс., що з урахуванням їх пріоритетного положення серед комарів країни робить імовірність формування ендемічних осередків ГЗН в Україні досить високою. Для початку «нової» епідемії необхідне тільки «завезення» на територію країни хворих на цю арбовірусну інфекцію в період активної віремії і/або інфікованого переносника.

Реальними факторами, що лімітують формування ендемічних осередків ГЗН на території України, швидше за все, виявилися власне тільки біологічні властивості переносника. Першим і основним з них є те, що діпауза у комарів роду *Aedes* відбувається переважно на стадії яйця. Це означає, що всі імаго, у тому числі й заражені збудником ГЗН, відклавши яйця, гинуть при низьких температурах в холодну пору року [16], перериваючи тим самим механізм передачі збудника, що також, у свою чергу, визначає і чітку сезонність хвороби. Трансоваріальна ж передача збудника ГЗН у доступній літературі на сьогодні не описується. Саме цим, швидше за все, і була обумовлена самолімітація епідемії цієї арбовірусної інфекції на території України у 2000 р. Іншою причиною, що лімітує формування ендемічного вогнища ГЗН, пов'язаної із властивостями переносника, як видно, є відома властивість комах-переносників. Це різна чутливість (спорідненість) до збудника, якого вони переносять, окремих видів комарів, навіть у межах того самого виду [11, 16]. На різних територіях, навіть у межах того самого виду переносника, така чутливість може істотно відрізнятися і мати суттєві регіональні особливості [11, 16]. У зв'язку із цим не можна виключити також і той фактор, що «високочутлива» до збудника генерація переносника, яка діапазувала у вигляді яєць, не змогла перенести зимовий період і «носії» цієї високої чутливості до збудника просто загинули.

Таким чином, природна загибель у зимовий період року інфікованих ГЗН імаго *Aedes* і можлива загибель діапазуючих переносників на стадії яйця перервала епідемічний процес ГЗН у 2000 р., а отже і можливість формування ендемічного осередку ГЗН в Україні. Однак не можна не відзначити, що діпауза на стадії яйця у комах є найефективнішим, еволюційно сформованим механізмом, що забезпечує максимальну стійкість виду до неспри-

ятливих умов середовища, яке циклічно змінюється (холодні пори року), забезпечуючи виду максимальні пристосованість і виживання. Тому ймовірність загибелі високочутливої генерації комарів *Aedes* на стадії яйця незначна. Однак такий невітшний висновок дає і позитивний результат: з одного боку – ще раз доводить відсутність трансоваріальної передачі збудника ГЗН у переносника, а з іншого боку – можливість збереження й активного розмноження після діпаузи його високочутливої генерації.

Закінчуючи цей розділ, необхідно сказати, що переносником ГЗН можуть бути і комарі роду *Culex*, одні з найпоширеніших і адаптованих у міських умовах, де вони практично не мають діпаузи [16], а отже мають можливість передачі ГЗН цілий рік. Така ситуація істотно підвищує ймовірність реставрації на території України ГЗН і формування в країні ендемічних зон з цього захворювання.

З наведеного вище аналізу випливає те, що в Україні, незважаючи на раніше «невдалий результат» з формування ендемічного осередку ГЗН, сьогодні є всі об'єктивні умови для його формування в майбутньому. Така ситуація може скластися і стосовно формування в Україні ендемічних територій з інших арбовірусних інфекцій, які передаються комахами-кровососами, як «місцевими», так і можливими «мігрантами», що розширюють свій ареал присутності на нових територіях.

Відсутність серйозної настороженості, низька поінформованість практичних лікарів, у тому числі інфекціоністів і епідеміологів, про ендемічність різних регіонів світу стосовно тропічних інфекцій, високий ступінь схожості клінічних проявів з окремими захворюваннями, а також практично відсутність клінічного досвіду в неендемічних регіонах з діагностики і терапії тропічних хвороб стає загрозливою проблемою не тільки для здоров'я, але нерідко і для життя пацієнтів. У цій ситуації вкрай актуальною є практично повна відсутність у вітчизняній практичній охороні здоров'я діагностичних систем, а також препаратів для етіотропної терапії більшості тропічних хвороб.

Серйозність проблеми паразитарних, зокрема протозойних, інфекцій, на сьогодні обумовлена також і еволюцією їх збудників, результатом якої логічно став розвиток у них резистентності до етіотропних препаратів і неухильне її територіальне та видове розширення [1-3, 6]. Передусім це стосується тропічної малярії і вісцерального лейшманіозу. Якщо з малярією більшість практикуючих лікарів в Україні на сьогодні хоч якось знайома, то знання

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

про «тропічні» паразитози і гельмінтози в практичній охороні здоров'я вкрай поверхневі.

З огляду на досить велику поширеність тропічних хвороб у світі, наявність на території України специфічних переносників і біологічних організмів, що можуть бути резервуаром багатьох тропічних інфекцій, паразитозів і гельмінтозів, ендемічність багатьох з них ряду територіально близьких до України держав, а також те, що випадки завезення тропічних хвороб в Україну вже стають не поодинокими, їх тяжкий перебіг і серйозні проблеми у проведенні етіотропної терапії роблять необхідним детальне висвітлення епідеміології, діагностики та лікування тропічних хвороб і пов'язаних з цим проблем.

Ще раз треба наголосити, що підтвердження цьому може бути сумний досвід формування в Україні протягом декількох останніх років ендемічного регіону з вісцерального лейшманіозу на території Кримського півострова [4, 14, 15]. Тому, у зв'язку зі зміною кліматичних умов, інтенсивною міграцією населення, міграцією і «освоєнням» нових територій переносниками багатьох інфекційних «тропічних» хвороб, в Україні вже є реальна загроза реставрації раніше ліквідованих або виникнення ендемічних осередків нових для України «тропічних» хвороб. Отже, поки ще не пізно, необхідно в рамках вже існуючих державних програм з екобіобезпеки створити нові додаткові розділи, що забезпечать моніторинг стану екосистем і біоценозів України в плані захисту від об'єктивної біологічної небезпеки, обумовленої сьогодні вже природними умовами розвитку біосфери та її активної зміни людством. З огляду на складність, значимість й істотні особливості такої біонебезпеки, прямо пов'язаної з епідеміологією та інфектологією, вже сьогодні необхідно виділити її вивчення в окремий новий інтегрований науково-практичний напрямок – екобіобезпеку, що дозволить здійснювати моніторинг за об'єктами біонебезпеки, а також розробляти стосовно них ефективні методи боротьби і профілактики.

Література

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.
2. Leishmaniasis // <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm>, 20.05.2006.
3. Трихліб В.І. Актуальність малярії // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 74-81.
4. Висцеральный лейшманиоз как СПИД-индикаторное заболевание: первый в России случай коинфекции ВЛ/ВИЧ // Константинова Т.Н., Лысенко А.Я., Лавдовская М.В. и др. /

/ <http://www.infectology.ru/nosology/parasitic/pro-tozoal/viscleishmaniosis.aspx>, 20.05.2006.

5. Бондаренко А.М., Гук К.І., Карімова І.О. Арбовіруси – можливі збудники спалаху серозних менингоенцефалітів у Дніпропетровському регіоні // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27 квітня 2001 р., Харків). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 24-25.

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

7. Бодня Е.І. Малярія // <http://m-l.com.ua/?aid=833> 08/10/2009

8. Пономарева В.Г. Развитие санитарно-эпидемиологического дела и характеристика инфекционной заболеваемости населения Днепропетровской области, бывшей Екатеринославской губернии: Дисс. ... канд. мед. наук. – Днепропетровск, 1961. – С. 79-213.

9. Аналитический обзор деятельности Днепропетровского облздравотдела за 1945 год / Под ред. проф. В.М. Шкляра. – Днепропетровск, 1946. – 337 с.

10. Трихліб В.І. Патогенез тропічної малярії // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 5-13.

11. Руководство по тропическим болезням / Под ред. А.Я. Лысенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М: Медицина, 1983. – 512 с.

12. Трихліб В.І. Деякі питання епідеміології малярії // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 72-78.

13. Лист № 04.3./2733 Центральної СЕС МОЗ України 20.11.2008 р. – Київ, 2008. – 1 с.

14. Про місцевий випадок вісцерального лейшманіозу з летальним наслідком // Лист № 04.3/1017 Центральної СЕС МОЗ України 20.05.2008 р. – Київ, 2008. – 9 с.

15. Про другий випадок місцевого вісцерального лейшманіозу з летальним наслідком // Лист № 04.3./1017 Центральної СЕС МОЗ України 24.10.2008 р. – Київ, 2008. – 5 с.

16. Виноградова Е.Б. Городские комары, или «дети под-земелья». – М.: Т-во научных изданий КМК, 2005. – 96 с.

17. Заречная С.Н. Эпидемиологическое значение малярийных комаров. Учебное пособие. – М.: ЦОЛИУВ, 1983. – 22 с.

OPPORTUNITY OF FORMATION OF ENDEMIC REGIONS OF TROPICAL DISEASES – REAL THREAT OF ECOBIOSAFETY OF UKRAINE

A.M. Bondarenko

SUMMARY. In article the data and analysis of an opportunity of formation endemic regions by separate tropical diseases at Ukraine are given. The situation with malaria and of arbovirus fever of western Nile is in detail analysed. The real threat to restoration of the three-day malaria (*P. vivax*) and opportunity of formation endemic of regions tropical and four-day malaria at Ukraine is shown.

Key words: tropical diseases, malaria, leishmaniasis, febris West Nil, ecobiosafety.

Отримано 9.02.2010 р.

© Марієвський В.Ф., Локтева І.М., Антоняк С.М., 2010
УДК 616.99+616.98-097:578.828.6

В.Ф. Марієвський, І.М. Локтева, С.М. Антоняк

ПАРАЗИТАРНІ ХВОРОБИ І СНІД

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

За визначенням Генеральної асамблеї ООН, пандемія ВІЛ-інфекції/СНІДу є глобальною кризою людства. У нашій країні з 1987 р. до 1 червня 2009 р., за даними Українського центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, зареєстровано 149 633 випадки ВІЛ-інфекції, 28 645 випадків СНІДу, 16 259 осіб померло від СНІДу. ВІЛ-інфекція/СНІД реєструється в усіх регіонах України, захворюваність не має тенденції до зниження.

Прогресуюче ураження ВІЛ імунної системи (зокрема CD4+ лімфоцитів-хелперів) веде до імунодефіциту і приєднання множинних інфекційних і неінфекційних захворювань. Саме інфекційні хвороби ведуть до смерті хворих у 75 % випадків. До переліку хвороб, які асоціюються зі СНІДом, входять і паразитарні, а саме: церебральний токсоплазмоз, криптоспоридіоз, ізоспороз, вісцеральний лейшманіоз, стронгілоїдоз та ін.

В Україні щорічно реєструється біля 0,4 млн випадків паразитарних хвороб, більшість яких не є СНІД-асоційо-

ваними. Але, за даними літератури, в поєднаних осередках ВІЛ-інфекції і паразитозів спостерігаються деякі особливості епідеміології, діагностики, клініки і профілактики мікст-хвороб. Так, у змішаних осередках гельмінтозів і ВІЛ-інфекції небезпека зараження гельмінтозами хворих на СНІД прямо корелює з показником вірусного навантаження; в експерименті встановлено, що клітини крові від хворих на деякі гельмінтози є більш сприйнятливими до зараження ВІЛ, ніж від осіб без гельмінтів. Спостерігається зниження ефективності дегельмінтизації при СНІД. Водночас, після проведення дегельмінтизації рівень віремії знижується.

У свою чергу, гельмінти пригнічують імунну відповідь на надходження ВІЛ в організм (скорочується синтез інтерлейкіну, цитокінів тощо) [D. Fincham, 2009]. Клінічно гельмінтози мають більш тяжкий перебіг на фоні СНІД: описані випадки дуже тяжкого аскарид-індукованого еозинофільного пневмоніту у хворих з ВІЛ.

Отримано 15.09.2009 р.

© Колектив авторів, 2010
УДК 616.24-008.87+616.98-097:578.828.6

І.М. Локтева, А.М. Зарицький, Л.Г. Василенко, Г.В. Сопіль, В.І. Кикоть

ПНЕВМОЦИСТА ЯК КОМПОНЕНТ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІД

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

Біологічні властивості пневмоцист – щільне прилягання трофозоїтів до альвеолоцитів, використання для побудови своєї клітинної оболонки фосфоліпідів сурфактанту з подальшим його ушкодженням – обумовлюють патогенез пневмоцистозу. Руйнування сурфактанту веде до інокуляції легень мікрофлорою [I. Stansell, P. Hopewell, 1995].

Мета роботи – визначити можливу роль пневмоцист у формуванні мікробіоценозів легень при ВІЛ-інфекції/СНІД.

Проаналізовані дані клініко-діагностичної лабораторії ДУ «ІЕХ ім. Л.В. Громашевського АМН України» щодо бактеріологічного дослідження мокротиння 234 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із запальними захворюваннями

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

легень, у т.ч. 160 з пневмоцистозом і 74 без пневмоцист. У пацієнтів були визначені кількість цист пневмоцист і число мікробних тіл грибів роду *Candida*, кокової флори і кишкових бактерій в 1 мл мокротиння. Для аналізу отриманих даних використані загальноприйняті статистичні методи.

Встановлено, що засіяність мокротиння мікрофлорою не залежить від наявності чи відсутності у хворих з ВІЛ/СНІД пневмоцистозу легень. Так, за наявності пневмоцист мікрофлора висіяна у $(84 \pm 3)\%$ хворих, за їх відсутності – у $(82 \pm 4)\%$; у вигляді моноінфекції – відповідно у (49 ± 4) і $(46 \pm 6)\%$; мікробних асоціацій – у (36 ± 4) і $(36 \pm 5)\%$ ($p > 0,05$). У пацієнтів з пневмоцистозом гриби роду *Candida* виділялися у $(51 \pm 4)\%$ випадків (від числа обстежених), кокова мікрофлора – у $(50 \pm 4)\%$, кишкові бактерії – у $(14 \pm 3)\%$; за відсутності пневмоцист, відповідно, у (53 ± 6) , (51 ± 6) і $(20 \pm 5)\%$, у всіх випадках $p > 0,05$.

З наростанням числа пневмоцист у мокротинні (від 1-500 до 500 і більше в 1 мл) зростає частота виявлення мікробних асоціацій, до складу яких входять кандиди+кокова мікрофлора, – відповідно з (23 ± 3) до $(40 \pm 7)\%$ ($p < 0,05$); частота асоціацій кандиди+ентеробактерії залишається без змін – 7 %.

Прогресування ВІЛ-інфекції супроводжується зростанням у мокротинні як числа пневмоцист, так і засіяністю його мікрофлорою. У хворих без пневмоцистозу на клінічній стадії ВІЛ-ПГЛ з дихальних шляхів виділено мікрофлору у вигляді моноінфекції у $(45 \pm 9)\%$ випадків,

мікробні асоціації – у $(39 \pm 9)\%$ хворих, на стадії клінічного СНІДу – відповідно у (47 ± 8) і $(35 \pm 7)\%$ хворих (в обох випадках $p > 0,05$). За наявності у пацієнта в 1 мл мокротиння 1-500 цист пневмоцист у моноінфекції мікрофлора була виділена у $(45 \pm 7)\%$ хворих на стадії ВІЛ-ПГЛ і $(49 \pm 5)\%$ на стадії СНІДу, в мікробних асоціаціях – відповідно у (33 ± 6) і $(37 \pm 5)\%$ ($p > 0,05$). При зростанні числа пневмоцист до понад 500 цист/мл у моноінфекції мікрофлора виявлена у $(60 \pm 20)\%$ на стадії ВІЛ-ПГЛ і $(40 \pm 15)\%$ на стадії СНІДу; у вигляді мікробних асоціацій відповідно у (20 ± 8) і $(60 \pm 15)\%$ ($p < 0,05$).

У хворих з пневмоцистозом середня концентрація грибів роду *Candida* в 1 мл мокротиння була в 1,7 разу меншою (38×10^4), ніж у пацієнтів без пневмоцистозу (64×10^4); бактерій кишкової групи – у 1,4 разу меншою (відповідно $3,3 \times 10^4$ і $4,5 \times 10^4$); кокової флори – у 2,4 разу вищою (відповідно $2,6 \times 10^4$ і $1,1 \times 10^4$).

Висновок. У хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД патологія легень розвивається внаслідок сумісної дії мікроорганізмів різних груп, у тому числі пневмоцист, грибів роду *Candida*, кокової флори, кишкових бактерій тощо. Засіяння легень мікрофлорою відбувається незалежно від наявності або відсутності у хворого пневмоцист. Водночас на рівні організму спостерігаються певні коливання мікробного навантаження у мікробіоценозах, до складу яких входять пневмоцисти. Це потребує вивчення як в умовах експерименту, так і в клініці.

Отримано 15.09.2009 р.

© Колектив авторів, 2010
УДК 616.157-078:578.825.11-02:616.12-009.72-036.37

**С.Д. Перемот, М.В. Смілянська, А.Ю. Волянський, Н.В. Кашпур,
О.А. Романова, Т.А. Сидоренко, Н.І. Ігумнова, Я.О. Перемот**

ВИЗНАЧЕННЯ МІКСТ-ГЕРПЕСВІРУСІВ У КЛІТИНАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», м. Харків

Широка розповсюдженість вірусів родини герпесу в популяції та їх вплив на окремі ланки атерогенезу не можуть не впливати на формування і перебіг ІХС, особливо на розвиток та перебіг такої форми ІХС, як гострий коронарний синдром (ГКС). Відсутність досліджень, що включали б комплексне вивчення розвитку ГКС в

умовах герпесвірусної інфекції та сформованого на її тлі імунологічного дисбалансу, особливостей клінічного перебігу ГКС в умовах персистуючої вірусної інфекції, розвитку ускладнень і можливий вислід захворювання – все перелічене диктує необхідність проведення досліджень в цьому напрямку.

Метою роботи було визначити за допомогою реакції непрямой імуофлуоресценції (РНІФ) наявність антигенів (АГ) окремих представників сімейства *Herpesviridae* (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6) в лейкоцитах крові хворих на ГКС. Матеріалом для досліджень була гепаринізована кров пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічних відділеннях міської клінічної лікарні №8 м. Харкова з діагнозом гострий коронарний синдром.

Обстежено 20 хворих, серед них 18 чоловіків і 2 жінки. Пацієнти віком до 30 років у дослідження не були залучені. Середній вік обстежуваних становив ($53,9 \pm 2,8$) року. Контрольну групу складали відповідні за статтю і віком 21 хворий. Обстежені з групи контролю не мали пошкоджень клапанного апарату серця, артеріальної гіпертонії, запальних захворювань міокарду.

У лейкоцитах усіх хворих на ГКС виявлено маркери представників герпесвірусів. Частіше за все зустрічалися антигени вірусів CMV, EBV, HHV-6 та HSV-1. Майже у 90 % пацієнтів виявлялися два та більше антигенів

герпесвірусів. Найчастіше спостерігалися асоціації антигенів CMV-EBV та CMV-HSV: у 47 та 40 % обстежених відповідно. Показовим є значення індексу флуоресценції (ІФ) імуноцитів, уражених вірусами герпесу в дослідній та контрольній групах. Так, якщо у контрольній групі значення ІФ не перевищувало 10 %, то у групі хворих на ГКС воно коливалося від 20 до 70 %. Досить високими показники ІФ були при ураженні лейкоцитів вірусами EBV та CMV, їх значення складало до 80-90 %.

Факт інфікування кількома представниками родини *Herpesviridae* одночасно заслуговує на подальше вивчення. Саме сумісна присутність в організмі кількох вірусів може розглядатися як фактор дестабілізації ішемічної хвороби серця. Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у розробці алгоритму лабораторно-діагностичного обстеження хворих на ГКС для встановлення герпесвірусної персистенції в лейкоцитах і впровадженні протівірусних препаратів у комплекс лікування цих пацієнтів.

Отримано 15.09.2009 р.

© Кузнецов С.В., Кірсанова Т.О., 2010
УДК 616.34-022.6-079.4]-053.2

С.В. Кузнецов, Т.О. Кірсанова

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА РОТАВІРУСНОЇ ТА РОТАВІРУСНО-БАКТЕРІЙНОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Харківський державний медичний університет

Під спостереженням перебувало 94 дитини віком від одного місяця до трьох років, хворих на кишкову інфекцію, з них 30 – на ротавірусну моно- (РВІ) та 64 – ротавірусно-бактерійну інфекцію (РВБІ); 30 – здорових дітей.

Нами встановлено, що ротавірусна інфекція найчастіше спостерігалась у дітей першого року життя. Аналіз сезонності захворювання показав, що РВІ частіше реєструвалася взимку, навесні та влітку (90,0 %), а РВБІ – взимку, навесні та восени (87,5 %). Аналіз анамнестичних даних виявив у 93,6 % обстежених дітей присутність несприятливих факторів преморбідного фону. Серед них найчастішими були патологія вагітності, раннє переведення на штучне вигодовування, наявність анемії, перенесених у минулому одного або декількох захворювань.

Виявлено, що клінічна картина кишкових ротавірусних моно- та мікст-інфекцій характеризувалася симптомами інтоксикації, катаральним та діарейним синдромами, але їх ступінь та виразність залежали від етіології захворювання.

Підвищення температури тіла було зареєстровано у 93,6 % хворих. У хворих на РВІ підвищення температури тіла коливалося у різних межах: до $38,0^{\circ}\text{C}$ – 33,3 %, $38,1-39,0^{\circ}\text{C}$ – 44,4 %, $39,1-40,0^{\circ}\text{C}$ – 22,2 %; при РВБІ трохи частіше відмічалось підвищення температури тіла в межах $38,1-39,0^{\circ}\text{C}$ (50,8 %).

У 69,1 % обстежених дітей відмічалось блювання: одно- (43,1 %) та багаторазове (56,9 %). Блювання при РВІ виявлено у 53,3 % хворих, з яких у 68,8 % воно було одноразовим. При РВБІ блювання відмічалось тро-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

хи частіше (76,6 %), при цьому воно було багаторазовим (65,3 %).

Біль у животі не був обов'язковим симптомом у хворих, що перебували під спостереженням, та відмічений тільки у 3 хворих (3,2 %), в той час як його болісність при пальпації виявлено у 34 (36,2 %). У 37 (39,4 %) пацієнтів визначалося здуття живота. Згідно наших даних, вищезазначені симптоми є більш характерними для РВБІ (51,6 %), ніж для РВІ (23,3 %).

У всіх хворих (100 %) реєструвалася діарея. У 69,2 % хворих частота випорожнень збільшувалася до 8, у 30,9 % – 9 та більше разів на добу. Збільшення частоти випорожнень до 9 та більше разів на добу було більш характерним для РВІ (56,7 %), до 8 разів – для РВБІ (81,3 %).

У половини (50,0 %) хворих на РВІ виявлялися патологічні домішки у випорожненнях. При РВБІ патологічні домішки також були присутніми майже у половини хворих (46,9 %), але, разом із тим, колір випорожнень був зеленим (31,3 %), що, імовірно, може бути обумовлено більш інтенсивними процесами бродіння у кишечнику хворих при даній патології та підтверджується більш частою наявністю у них метеоризму та болісності живота при його пальпації.

У 64,9 % дітей відмічалися зміни з боку верхніх дихальних шляхів у вигляді кашлю, гіперемії слизової

оболонки носо- та ротоглотки, жорсткого дихання над поверхнею легень. Катаральний синдром удвічі частіше відмічався у хворих на РВБІ (78,1 %), ніж РВІ (36,7 %).

При РВБІ в гострому періоді захворювання відмічаються більш значні відхилення з боку периферичної крові у вигляді підвищеного вмісту лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та зниженого вмісту лімфоцитів, ніж у хворих на РВІ. В дебюті хвороби у сечі хворих реєструються сліди білка та ацетон, але наявність їх більш характерна для РВБІ. Зміни при копрологічному дослідженні у вигляді підвищеного вмісту рослинної клітковини, м'язових волокон, нейтрального жиру та кількості лейкоцитів практично однаково часто зустрічалися при РВІ та РВБІ.

Таким чином, клініко-анамнестичні та лабораторні особливості ротавірусно-бактерійних уражень травного каналу у дітей полягають у частій реєстрації захворювання в осінній період року, більш виражених за високою температурній реакції захворюлих, частішому за наявністю й кратністю блюванні при порівнянні невеликій кількості дефекацій, переважно поєднаному ураженні травного каналу у вигляді гастроентериту та/або гастроентероколіту, частішій наявності катарального та абдомінального синдромів та їх виразності, більш значній реакції лейкоцитів крові.

Отримано 15.09.2009 р.

© Богачик Н.А., Венгловська Я.В., Трефаненко А.Г., Сорохан В.Д., 2010
УДК 616.34-022-036.11-085.246.2)

Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська, А.Г. Трефаненко, В.Д. Сорохан **ЗАСТОСУВАННЯ ЕНТЕРОФУРИЛУ І СУБАЛІНУ В** **КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ** **КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Нестабільність екологічної ситуації в Україні сприяє зростанню захворюваності на гострі кишкові інфекції. Лікарі-інфекціоністи в теперішній час найчастіше зустрічаються з такими кишковими інфекціями, як сальмонельоз, шигельоз, гастроентерити вірусної етіології, кишкові інфекції, викликані умовно-патогенною флорою, а також нез'ясованої етіології. Тому питання раціональної терапії цих хвороб залишається однією з актуальних проблем.

Метою нашого дослідження було вивчити ефективність застосування ентерофурилу в комбінації з субаліном у лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції.

Ентерофурил – це антибактерійний препарат, похідний 5-нітрофурану, діє винятково в порожнині кишечника, активний щодо збудників кишкових інфекцій: грампозитивних і грамнегативних мікробів, у тому числі і вібріонів холери. Він не всмоктується в травному каналі, тому створює високу концентрацію у кишечнику.

Біопрепарат субалін являє собою мікробну масу живої антагоністичної активної культури *Bacillus subtilis* 2335/105, ліофілізовану з додаванням сахарозо-желатинового середовища. Препарат обумовлює антимікробну активність за рахунок літичних ферментів, продукує у великій кількості екзоцелюлярні амінокислоти, в тому числі і незамінні, володіє вітаміносинтезуючою активністю. Бацили можуть суттєво впливати на імунологічну активність макроорганізму.

Під спостереженням перебувало 42 хворих на гострі кишкові інфекції віком від 18 до 55 років. Госпіталізовані в стаціонар переважно на 2-3-й день хвороби в стані середньої тяжкості. Чоловіків було 17, жінок – 25. Бактеріологічно діагноз підтверджений у 31 (73,8 %) хворого, із них – у 13 (30,9 %) діагностовано сальмонельоз, у 7 (16,6 %) – шигельоз, в 11 (26,2 %) – харчові токсикоінфекції, викликані умовно-патогенною флорою. У всіх хворих початок хвороби гострий, у більшості пацієнтів відзначений гастроентеритний варіант перебігу. Температура тіла коливалась у межах 37,5-39,2 °C. Больовий синдром був виражений у всіх обстежених. Спазмована, інфільтрована, болюча сигмоподібна кишка спостерігалась у хворих на шигельоз. Біль в епігастрії, навколо пупка та в правій здухвинній ділянці констатований у 32 (76,1 %) пацієнтів. Рідкі випорожнення спо-

стерігались у всіх хворих, із них у 5 (11,9 %) містили патологічні домішки слизу і прожилки крові.

Крім бактеріологічного дослідження виконували загальноклінічні аналізи, копроцитограму, дослідження випорожнень на рота- та аденовіруси.

Хворі отримували таку терапію: трисіль, реосорбілакт, регідрон, ферментні препарати, спазмолітики, ентеросгель, а також ентерофурил. Додатково 18 хворим до лікування додавали субалін перорально по 2 дози 3 рази на добу упродовж 5 днів.

Було встановлено, що у хворих, які отримували базисну терапію з включенням субаліну й ентерофурилу, вже на 2-3-й день перебування в стаціонарі покращувався апетит, нормалізувалась температура тіла. Нормалізація консистенції випорожнень у цих хворих порівняно з пацієнтами, які отримували тільки терапію з ентерофурилом, відбувалась швидше на 1,4 дня. Тривалість больового синдрому була приблизно однаковою у всіх обстежених.

Таким чином, доповнення традиційної терапії гострих кишкових інфекцій субаліном у комбінації з ентерофурилом зумовлює швидше зникнення симптомів інтоксикації, діарейного синдрому і сприяє швидшому одужанню.

Отримано 15.09.2009 р.

© Поліщук О.І., Брич О.І., В'ялих Ж.Е., 2010
УДК 579.84.001.893

О.І. Поліщук, О.І. Брич, Ж.Е. В'ялих

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ НОЗОКОМІАЛЬНИХ АНАЕРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

Нозокоміальні інфекції (НІ) реєструються у світі у 4,5-18 % госпіталізованих хворих, нерідко призводячи до інвалідизації та смерті пацієнтів. У країнах СНД внутрішньолікарняні інфекції є основною причиною смерті 4-7 % померлих у стаціонарі. Причому вважається, що істинний рівень захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції перевищує офіційний у сотні разів. В Україні протягом останніх років, за офіційними даними, реєструється 3-4 тис. випадків НІ, хоча окремі наукові дослід-

ження свідчать про значне перевищення цих показників у реальних умовах.

Світовий досвід свідчить, що у вирішенні проблеми виявлення, лікування та профілактики гнійно-запальних інфекцій (ГЗІ), які домінують у структурі НІ, провідна роль належить мікробіологічному моніторингу (ММ), який дозволяє встановлювати спектр циркулюючих у стаціонарах збудників, їх біологічні властивості, зокрема антибіотикостійкість, визначати фактори ризику розпов-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

сюдження гнійно-запальних захворювань і розробляти ефективні заходи профілактики. В Україні, на жаль, в силу ряду об'єктивних і суб'єктивних причин, система ММ є недостатньо нормативно врегульованою та впровадженою на всіх рівнях – від окремих відділень стаціонару до держави. Особливо недоліки ММ позначаються на діагностиці НІ, обумовлених неспороутворюючими анаеробними бактеріями. За винятком окремих стаціонарів і наукових установ, мікробіологічна діагностика цих захворювань відсутня. Водночас відомо, що від 25 до 80 % гнійно-запальних захворювань мають змішану аеробно-анаеробну етіологію. Більшість (до 90 % анаеробних інфекцій) мають ендегенний характер, оскільки неспороутворюючі анаеробні бактерії є домінуючими представниками нормальної мікрофлори різних біотопів людини, які набувають етіологічного значення при ГЗІ в імунікомпрометованих пацієнтів, при стресових ситуаціях, зокрема після оперативних втручань. Серед анаеробних неспороутворюючих бактерій до 75 % ГЗІ обумовлюють збудники, які належать до родів *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Mobilincus*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*. У

країні також практично відсутня повноцінна мікробіологічна діагностика захворювань, які пов'язують із *Clostridium difficile* – антибіотико-асоційованої діареї та псевдомембранозного коліту. Розповсюдженість інфекції, викликаної *C. difficile*, серед госпіталізованих хворих складає, за різними даними, від 2,7 до 10 %, відомі й спалахи цієї інфекції. *C. difficile* є частою причиною НІ в хірургічних стаціонарах і пологових будинках, відділеннях інтенсивної терапії та виходжування новонароджених.

Отже, поліпшення ММ нозокоміальних інфекцій потребує розширення етіологічної розшифровки, у першу чергу, за рахунок покращення лабораторної діагностики анаеробних інфекцій. Це вимагає покращення мікробіологічної діагностики як з використанням класичних бактеріологічних, так і з впровадженням сучасних газохроматографічних, імуноферментних, молекулярно-генетичних методів, що дасть змогу покращити рівень етіологічної розшифровки анаеробної інфекції в Україні.

Отримано 15.09.2009 р.

© Покас О.В., Василенко О.Г., 2010
УДК 616.9.579.841.1+369.223.22+617

О.В. Покас, О.Г. Василенко

НЕФЕРМЕНТУЮЧІ ГРАМНЕГАТИВНІ МІКРООРГАНІЗМИ – ЗБУДНИКИ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВІДДІЛЕННЯХ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

У сучасний період серед збудників нозокоміальних гнійно-запальних процесів (ГЗП) вагому частку становлять грамнегативні неферментуючі бактерії (ГННБ), зокрема представники родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter*, які зазвичай характеризуються множинною стійкістю до антибактеріальних препаратів.

Мета роботи – визначення частоти виділення та чутливості до антибіотиків ГННБ у хворих з інфекціями області хірургічного втручання у відділеннях хірургічного профілю.

Матеріалом для дослідження були виділення з післяопераційних ран. Виділення мікроорганізмів про-

водили загальностандартними методами. При ідентифікації використовували тест-системи API NE, виробництва фірми *BioMerieux*, Франція та НЕФЕРМтест 24, виробництва *PLIVA-Lachema*, Чехія. Визначення чутливості до антибіотиків проводили диск-дифузійним методом на середовищі Мюллер-Хінтона (*BioMerieux*, Франція) згідно МВ 9.9.5-143-2007. Контроль якості середовищ та дисків з антибіотиками проводили використовуючи тест-мікроорганізми – *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Дані обробляли за допомогою програми WHONET 5.1.

З гнійного вмісту післяопераційних ран при інфекціях області хірургічного втручання виділено 197 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Доля ГННБ складала $(35,1 \pm 3,4)$ % від усіх виділених штамів. Вони були представлені *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.* у $(30,0 \pm 3,3)$ та $(5,1 \pm 1,5)$ % випадках відповідно.

При визначенні чутливості штамів ГННБ до антибіотиків встановлено, що частка штамів, чутливих до карбеніциліну, який раніше вважався препаратом першого вибору при лікуванні інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*, складала лише $(14,7 \pm 3,1)$ %. Достовірно більше ($p < 0,01$) виявлено чутливих штамів до азлоциліну – $(30,6 \pm 5,8)$ %, але це лише третина від усіх ізолятів. До іміпенему, який є антибіотиком резерву при цих інфекціях, $(13,9 \pm 3,2)$ % штамів виявилися стійкими.

Цефтазидим, основний антибіотик при лікуванні ГЗП, спричинених *P. aeruginosa*, чинив виразну пригнічувальну дію в $(71,8 \pm 4,0)$ % випадків, значно менш ($p < 0,005$) активними були цефепім і цефоперазон. Серед аміноглікозидів найбільш ефективними виявилися амікацин і нетилміцин, меншою (майже в 3 рази) була чут-

ливість до гентаміцину та тобраміцину. Ципрофлоксацин був ефективним щодо ГННБ менш ніж у третини випадків.

Отже, високоактивним щодо ГННБ залишається в сучасний період лише іміпенем.

Нами проаналізовано окремо рівні чутливості до антибіотиків штамів *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.* Встановлено, що штамів *Acinetobacter spp.*, чутливих до гентаміцину, тобраміцину, іміпенему, нетилміцину, було більше, ніж штамів *P. aeruginosa*, але достовірною різниця у чутливості була тільки стосовно нетилміцину.

До амікацину, ципрофлоксацину, цефтазидиму, карбеніциліну, азлоциліну, цефепіму, цефоперазону чутливих штамів *Acinetobacter spp.*, навпаки, було менше, а достовірною різниця була тільки стосовно цефтазидиму – у 3,4 рази, азлоциліну – у 5 разів, цефепіму – в 2,2 рази та цефоперазону – в 3,4 рази.

Отже, найбільш активними щодо штамів *P. aeruginosa* залишаються такі препарати, як іміпенем та цефтазидим, а до *Acinetobacter spp.* – іміпенем та нетилміцин.

Отримано 15.09.2009 р.

© Сажок Р.А., Галагуза Ю.П., Кириленко В.П., Раєвська Г.С., 2010
УДК 616.9/.99-036.22-02:614.876(477)

Р.А. Сажок, Ю.П. Галагуза, В.П. Кириленко, Г.С. Раєвська

ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ І ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБАХ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ, ЯКЕ ПОСТРАЖДАЛО ВІД АВАРІЇ НА ЧАЕС

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

Останнім часом з'являється все більше повідомлень стосовно негативного впливу на перебіг біологічних процесів в організмі людини великих і малих доз радіації, особливо за тривалий період часу. В результаті аварії на ЧАЕС сформувались відносно великі групи осіб, що отримали навантаження у великих дозах, та однак більша кількість населення накопичила значні дози за рахунок багаторічного впливу малих доз від внутрішніх та зовнішніх радіоактивних джерел. Численні генетичні, цитологічні, імунологічні та інші дослідження аргументовано вказують на реалізацію дисбалансу в функціонуванні імунної системи протягом довгостро-

кової дії радіації на організм людини. Це призводить до виникнення як онкогенно-стохастичних, так і захворювань серцево-судинної, дихальної, центральної нервової, кістково-м'язової систем, органів травлення тощо. Медико-біологічні ефекти продовжують інтенсивно вивчатись як в Україні, так і в Білорусії, Росії та інших країнах світу. Відносно впливу радіації на інфекційну захворюваність знаходяться лише поодинокі матеріали. Метою дослідження було визначення тенденції розвитку епідемічного процесу при інфекційній захворюваності серед населення України, що постраждало від аварії на ЧАЕС, за період з 1987 по 2006 рр. При виконанні

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

роботи використано офіційні матеріали із статистично-аналітичних довідників МОЗ України за 1991, 2001 та 2007 рр. Методи досліджень: аналітичний, статистичний із застосуванням *Microsoft Excel*.

В результаті аналізу статистичних даних за період з 1987 по 2006 рр. встановлено щорічне зростання показників захворюваності на деякі інфекційні та паразитарні хвороби. Серед дорослих і підлітків виявлено зростання цих показників (на 10 тис. населення) з 35,3 в 1987 р. до 186,8 у 2006 р. – у 5,3 разу (за регресійним методом встановлено високий рівень нахилу лінії регресії – 7,1 зі знаком +). Тоді як захворюваність дітей до 14 років (показники на 1000 населення) зросла з 21,0 до 61,7 – в 2,9 разу (нахил лінії регресії був значно нижчим – складав 1,5 зі знаком +). Тенденція зростання захворюваності на інфекційні хвороби усього населення України була нижчою – в 1,14 разу. За приростом захворюваності серед 12 основних класів хвороб з 1987 по 2005 рр. дорослі та підлітки з інфекційною та паразитарною патологією займали третє рангове місце після хвороб дихальної та кістково-м'язової систем. Серед дітей до 14 років інфекційні та паразитарні хвороби знаходяться на 7-му ранговому місці. Перші місця займають новоутворення і хвороби сечо-статевої системи. За групами первинного обліку (ліквідатори – I, евакуйовані – II, проживаючі на радіоактивно забруднених те-

риторіях – III), найвищі показники захворюваності серед дорослих і підлітків виявлені в III групі; у період найвищого зростання захворюваності (1992-2000 рр.) вони становили від 159,0 до 193,6 на 10 тис. населення даної групи, в той же час у I групі – від 60,0 до 67,2; у II групі – від 46,3 до 83,2. Серед дітей до 14 років також спостерігалось зростання показників захворюваності в III групі. Показники смертності від усіх хвороб на 1000 постраждалого населення становили 7,7 у 1987 р. та 20,3 у 2005 р. – зросли в 2,6 разу; серед дорослих і підлітків показники за відповідний період зросли в 2,4 разу – з 6,7 до 16,5. Серед дітей до 14 років спостерігалось незначне підвищення показників загальної смертності у 1996-1999 рр., надалі показники знизились майже до передаварійного періоду. Смертність від інфекційних і паразитарних хвороб постраждалих дорослих та підлітків у 1987 р. складала 0,36, у 2005 р. – 2,8 – зросла в 7,8 разу. Серед дітей показники смертності зростали з 1991 по 2000 рр., надалі знизились до передаварійного періоду. Наведені дані свідчать про тенденцію до зростання інфекційних та паразитарних хвороб після катастрофи на ЧАЕС серед постраждалих дорослих та підлітків і дітей до 14 років й смертності від них дорослих та підлітків, особливо серед осіб, що проживають на радіоактивно забруднених територіях.

Отримано 15.09.2009 р.

© Порва Ю.І., Рибалко С.Л., Ткачук З.Ю., Дерябін О.М., 2010
УДК 57(086.83+083.2):616.92578.828.2

Ю.І. Порва, С.Л. Рибалко, З.Ю. Ткачук, О.М. Дерябін

ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ПРЕПАРАТІВ РНК НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНУ ІНФЕКЦІЮ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С ТА СУРОГАТНОГО ВІРУСУ – БИЧАЧОГО ВІРУСУ ДІАРЕЇ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

Вірусний гепатит С (ГС) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Збудник ГС – РНК-вмісний флавівірус – передається парентеральним шляхом і викликає у людини як гострий, так і хронічний гепатит, який в 60-80 % випадків може призвести до цирозу або раку печінки.

Вакцина проти ГС не розроблена, немає і препаратів, які ефективно пригнічують реплікацію вірусу в організмі, крім дорогих препаратів інтерферону. Труднощі в роз-

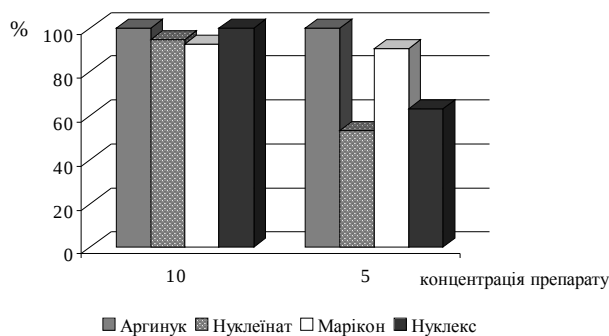
робці профілактичних і лікувальних препаратів щодо ГС полягають в безрезультативності багатьох спроб, які розпочаті у світі, отримати експериментальні моделі інфекції для проведення скринінгових досліджень, для визначення препаратів, здатних ефективно лікувати ГС.

У роботі були застосовані препарати РНК дріжджів. Активний інгредієнт складається із РНК, зокрема виділений з дріжджів. Дріжджова РНК є гетерогенною низько-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

молекулярною сполукою, яка включає різну кількість нуклеотидів, в основному від 5 до 25, і полімерів нуклеотидів. У дріжджових РНК переважають олігонуклеотид і транспортна РНК з великою кількістю мінорних основ.

Тривалий час багато дослідників вважали, що вірус ГС не може розмножуватися в культурах клітин. У такій ситуації виявляються важливими сурогатні віруси. Як один з найбільш характерних представників родини *Flaviviridae*, бичачий вірус вірусної діареї (БВВД) слугує типовою сурогатною моделлю для ВГС при вивченні впливу антивірусних препаратів, оскільки він може бути відтворений *in vitro* в культурі клітин і має подібні структурні гени з ВГС.



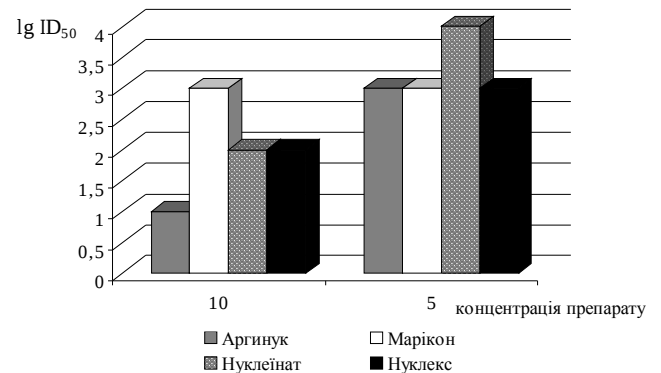
Мал. 1. Вплив препаратів РНК дріжджів на продукуючій моделі МТ-4-кДНК ВГС.

Таким чином, як свідчать отримані дані, на продукуючій моделі МТ-4-кДНК ВГС процент пригнічення ВГС аргинуксом у концентраціях 10 і 5 склав відповідно 100 і 100 %, нуклеїнатом – 94,8 і 53,3; маріконом – 92,7 і 90,5 та нуклексом – 100 і 63. На моделі ВНК-БВВД пригнічен-

ня в ході проведених раніше досліджень нами було отримано продукуючу культуру клітин МТ-4, трансфіковану кДНК ВГС, яка давала стабільну продукцію вірусу гепатиту С як до заморожування трансфікованих клітин МТ-4, так і після розморожування.

Метою даної роботи було оцінити вплив препаратів РНК дріжджів на продукуючій моделі МТ-4-кДНК ВГС та тест-моделі БВВД.

Культури клітин МТ-4-кДНК та ВНК, що містили відповідно віруси ВГС та БВВД, обробляли препаратами РНК дріжджів у концентраціях 10 та 5. Вплив оцінювали за інфекційним титром ВГС в ПЛР та $\lg ID_{50}$ БВВД. Результати тестування представлені на мал. 1 та 2.



Мал. 2. Вплив препаратів РНК дріжджів на моделі ВНК-БВВД.

ня в $\lg ID_{50}$ БВВД аргинуксом у концентраціях 10 і 5 склав відповідно 1 $\lg$ і 3 $\lg$; маріконом – 3 $\lg$ і 3 $\lg$; нуклеїнатом – 2 $\lg$ і 4 $\lg$ та нуклексом – 2 $\lg$ і 3 $\lg$.

Отримано 15.09.2009 р.

ДО ЮВІЛЕЮ ДОЦЕНТА ІННИ СТАНІСЛАВІВНИ ІЩУК



Нещодавно відзначила свій славний ювілей авторитетний вчений-інфекціоніст, досвідчений педагог, чарівна жінка Інна Станіславівна Іщук. Народилася вона у м. Тернополі в сім'ї лікаря. 1973 р. з відзнакою закінчила Тернопільський державний медичний інститут. Проходила інтернатуру з інфекційних хвороб на базі інфекційного відділення Рівненської міської лікарні. Потім працювала лікарем-інфекціоністом районної лікарні № 2 с. Демидівка Млинівського району Рівненської області, де пройшла добру школу практичного лікаря. Тут формується її лікарський кругозір, набувається практичний досвід.

1976 р. розпочала викладати на кафедрі інфекційних хвороб Тернопільського державного медичного інституту. Цікавість до наукової роботи у неї виникла ще в студентські роки, коли вона активно працювала в науковому гуртку при кафедрі інфекційних хвороб. Навчаючись у клінічній ординатурі, Інна Станіславівна починає поглиблено досліджувати обмін вуглеводів у

хворих на гострі кишкові інфекції. Наукові знахідки знайшли своє логічне завершення у кандидатській дисертації на тему «Клініка і терапія гострих кишкових захворювань з дисахаридазною недостатністю», яку вона успішно захистила 1985 р. (науковий керівник проф. М.А. Андрейчин). Із 1990 р. обіймає посаду доцента кафедри інфекційних хвороб та епідеміології ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, з 2005 р. – ще й виконує обов'язки заву-ча кафедри.

У подальшому палітра наукових інтересів Інни Станіславівни була різноманітною – низка наукових робіт присвячена проблемам лікування хворих на гострі кишкові інфекції, гострі та хронічні вірусні гепатити, інфекційний мононуклеоз, особливостям перебігу «дитячих» крапельних інфекцій у дорослих. Загалом вона є автором і співавтором 122 наукових і навчально-методичних праць, у тому числі 4 навчальних посібників, 3 винаходів і 7 рацпропозицій.

І.С. Іщук – висококваліфікований фахівець, чудовий лектор, натхненний наставник і вихователь молоді. Вона вміє зацікавити слухачів, чітко, доступно, з використанням останніх досягнень медичної науки викласти навчальний матеріал. Багато часу та енергії віддає організації боротьби з інфекційними хворобами в Тернопільській області, активно впроваджує в клінічну практику нові методи їх дослідження, лікування і профілактики.

Інні Станіславівні притаманні людяність, чуйність, доброзичливість, комунікабельність. Вона користується заслуженою повагою і авторитетом не лише у співробітників клініки інфекційних хвороб, а й у студентів, хворих, працівників медичного університету й інших лікувально-профілактичних закладів м. Тернополя й області.

Щиро вітаємо ювілярку і від усього серця бажаємо їй міцного здоров'я, особистого щастя, життєвої наснаги та творчої енергії, подальших здобутків у науці, викладацькій та лікарській практиці.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами
ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.*

Отримано 29.01.2010 р.

М.М. Сагайдаковський

100 РОКІВ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ГЕНРИХА СТАНІСЛАВОВИЧА МОСІНГА

м. Львів

На минулий рік припала десята річниця пам'яті Генриха Станіславовича Мосінга (помер 27.11.1999), а в цьому році відзначаємо сто років з дня його народження (народився 27.01.1910).

У пам'яті виринають все нові спогади з його праведного життя Людини Справедливої, котра поставила перед себе мету: «... не змарнувати життя, дару Евхаристії, часу та хвороби». Так зазначено в його поминальній молитві і цієї високої мети він досягнув служінням Господеві та людству на ниві медичної науки.

Ще студентом Львівського університету в 1930 р. Г.С. Мосінг започаткував, а в подальшому успішно розвинув епідеміологічний напрям у науковій діяльності Інституту всесвітньо відомого вченого професора Р. Вейгля – винахідника першої вакцини проти висипного тифу, автора геніального методу вирощування збудника – рикетсій *Provision* в кишені лабораторної популяції вошей, що спричинилося до бурхливого розвитку рикетсіології у світі.

Наукове становлення Г.С. Мосінга відбувалося у надзвичайно вимогливому високоінтелектуальному середовищі Інституту Вейгля. Як молодий перспективний науковець Г.С. Мосінг був представлений лауреатові Нобелівської премії, патріархові рикетсіології Ш. Ніколю, відтак мав можливість стажування в Інституті тропічної медицини у Гамбурзі, побував у лабораторії лауреата Нобелівської премії Ж. Борде у Пастерівському інституті в Брюсселі.

У 1937 р. Г.С. Мосінг першим з числа співробітників Р. Вейгля захистив докторську дисертацію, присвячену епідеміологічним та серологічним дослідженням висипного тифу, що стало початком глибокого вивчення епідеміології цієї інфекції. Але подальша робота над проблемою висипного тифу була призупинена у зв'язку з вибухом Другої світової війни.

Після приєднання в 1939 р. Львова до СРСР на базі Інституту Вейгля був заснований в 1940 р. Львівський санбакінститут, який очолив талановитий організатор охорони здоров'я з великим досвідом керівної роботи Сергій Миколайович Терехов. У ці роки С.М. Терехов звернув увагу на примітну постать молодого доктора

медицини Г.С. Мосінга, до якого проникся симпатією, вбачаючи в ньому спеціаліста високого класу і глибоко порядну людину.

У важкі роки німецької окупації Львова Г.С. Мосінг не залишив свого вчителя, став його вірним помічником.

Спогадам про ці часи присвячені чисельні публікації, сповнені глибокої вдячності професорові Р. Вейглю за збереження життя, за можливість пережити роки воєнного лихоліття.

Багато авторів цих матеріалів тепло, з вдячністю згадують Г.С. Мосінга, який був змушений займатися керівництвом роботи з виробництва висипнотифозної вакцини, котру всупереч заборони німецької влади нелегально розповсюджував для вакцинації цивільного населення. Завдяки особистій мужності Г.С. Мосінга, його прагненню надати порятунком потребуючим цей препарат він доставляв до гетто, концентраційних таборів і до інших місць людських страждань.

З наближенням радянсько-німецького фронту виробництво вакцини було припинено, а Р. Вейгль на вимогу окупаційної влади був змушений в березні 1944 р. переїхати в околиці Кракова. За цих обставин справа боротьби з висипним тифом професора Р. Вейгля перейшла до рук Г.С. Мосінга. Наукова спадщина професора Р. Вейгля не загинула, продовжувала і далі служити людству.

При переході Львова до рук радянської влади в умовах воєнного розладу Г.С. Мосінг з нараженням на небезпеку власного життя дбайливо зберіг унікальне лабораторне обладнання та біологічний матеріал Інституту Вейгля. Завдяки Г.С. Мосінгу добре адаптована до утримання в лабораторних умовах популяція вошей *Pediculus humanus* і штами рикетсій, необхідні для виробництва вакцини в промисловому масштабі, не були втрачені. Збереження цієї неоцінимої технології, опрацьованої професором Р. Вейглем, в подальшому відіграло винятково важливу роль у справі ліквідації висипного тифу.

В умовах воєнного часу обставини склалися таким чином, що для добра справи у вирішальний спосіб знову

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

долучився С.М. Терехов, який в 1944 р. разом з радянськими військами повернувся до Львова як уповноважений до організації охорони здоров'я на звільненій від німецької окупації території.

С.М. Терехов добре розумів виняткову важливість праць Р. Вейгля для вирішення проблеми висипного тифу і, знаючи Г.С. Мосінга з довоєнних часів як відданого учня Р. Вейгля, спеціаліста високого класу, винятково порядну людину, відданого науці і принципам гуманізму вченого, вдався до безпрецедентного кроку. Він призначив Г.С. Мосінга, не зважаючи на його перебування під німецькою окупацією, на керівну посаду виконуючого обов'язки директора заново створеного Львівського інституту епідеміології та мікробіології. Г.С. Мосінг виправдав довіру. Він в максимально короткий термін налагодив виробництво вакцини Вейгля, яка продовжувала служити справі боротьби з висипним тифом. У подальшому продукція її була розширена, коли Г.С. Мосінг обняв посаду завідуючого висипнотифозним відділом інституту. Водночас він знову повернувся до фундаментального вивчення епідеміології висипного тифу, яке розпочав ще в довоєнні роки в інституті Вейгля і яке було перерване окупацією. Спостереження за цією інфекцією в післявоєнні часи було продовжене. Г.С. Мосінг, використовуючи збережені методи Р. Вейгля, далі вивчав біологію збудника, методи лабораторної діагностики, накопичував все нові матеріали, на підставі яких в подальшому у нього склався свій погляд на перспективу ліквідації висипного тифу в епідеміологічних обставинах, які сформувалися на той час в СРСР.

На початку 50-х років, завдяки протиепідемічним заходам боротьби з висипним тифом на фоні зростання добробуту населення, епідемічні спалахи цієї інфекції в СРСР припинилися, рівень захворюваності знизився і висипний тиф реєструвався у вигляді вже спорадичних захворювань. Поруч з цим, спостерігалися зміни клініко-епідеміологічного характеру захворювань. Так, спорадичні захворювання виникали переважно в осіб, які раніше, 15-20 років тому, перенесли висипний тиф під час епідемій. Клінічний перебіг у повторно хворих все частіше був легким або середньої тяжкості, нерідко зустрічалися атипові форми. Між цими повторними спорадичними захворюваннями епідеміологічного зв'язку не спостерігалось. При найретельнішому обстеженні досвідченим епідеміологам не вдавалося виявити осередки інфекції чи встановити передачу збудника вошами, а в реакції Вейль-Фелікса все частіше спостерігалися низькі показники титрів або від'ємні результати. Захворювання реєструвалися протягом усього року без характерної для них сезонності.

Такі клініко-епідеміологічні ознаки вимагали пояснення, але прихильники класичного погляду на епідемі-

ологію висипного тифу, якого дотримувалася школа Л.В. Громашевського, вважали, що проблема висипного тифу достатньо вивчена, не потребує подальшого наукового обґрунтування і завдання остаточної ліквідації цієї інфекції в країні буде вирішене негайно в найближчі 1-2 роки. На їх думку, справа залежить лише від виконання організаційних заходів. Вони вважали, що, як і під час епідемій, коли госпіталізація хворих до лікарень чи висипнотифозних бараків дозволяла припиняти розповсюдження висипного тифу, так і в нових умовах спорадичної захворюваності одномоментне проведення у всій країні подвірних обходів три рази на рік в точно визначені дні в липні, вересні та листопаді дасть можливість одномоментно виявити та госпіталізувати всіх підозрілих хворих з ознаками, характерними для висипного тифу. В такий спосіб широка госпіталізація забезпечить ізоляцію усіх виявлених у країні хворих на висипний тиф від решти здорової частини населення і, таким чином, обірвавши контакт між захворілими та здоровими людьми, вдасться назавжди припинити подальше розповсюдження цієї грізної інфекції в країні. Прихильники цього погляду, посилаючись на успішну ліквідацію в СРСР інших особливо небезпечних захворювань – чуми, віспи, холери, вважали, що завдання швидкої ліквідації висипного тифу є цілком реальною справою. Ліквідацію висипного тифу вони уявляли собі як короткотермінову кампанію, яка складається з кількох лише атак на цю інфекцію у вигляді одномоментного виявлення та госпіталізації хворих у масштабах країни. Відповідно до цього, провідні вчені АМН СРСР М.М. Жуков-Вережников, В.Д. Тімаков та інші розробили офіційну концепцію ліквідації висипного тифу в СРСР з допомогою одномоментного виявлення і госпіталізації хворих у всій країні. Проте ці заходи, здійснені в широких масштабах, не дали очікуваних результатів. Офіційна концепція виявилася неспроможною і розпочата безпрецедентна за масштабами грандіозна кампанія, спрямована на ліквідацію висипного тифу в СРСР, зайшла в глухий кут. Спорадичні захворювання продовжували реєструватися.

У цих умовах і вступила в життя інша концепція, опрацьована Г.С. Мосінгом. Ця концепція базувалася на результатах багаторічної роботи, розпочатої ще в довоєнний час в лабораторії професора Вейгля.

На підставі своїх багаторічних епідеміологічних спостережень і великого експериментального матеріалу Г.С. Мосінг науково обґрунтував і довів, що ліквідація висипного тифу в країні буде довготривалим, розтягненим на десятиріччя процесом, а не обмеженою кількома роками кампанією, як вважали автори офіційної доктрини. Посилаючись на спостереження Цінссера, який ще в 1934 р. при вивченні спорадичних захворю-

вань на висипний тиф серед європейських емігрантів до США висловив гіпотезу, що такі захворювання є рецидивами перенесеного багато років тому епідемічного висипного тифу, Г.С. Мосінг вважав, що спорадичні захворювання в СРСР теж мають ознаки рецидивних і будуть виникати в країні перманентно протягом десятиріч. Цінссер надав цим рецидивним захворюванням назву – хвороба Бриля.

Водночас ці спорадичні випадки висипного тифу є потенційно небезпечними і створюють загрозу виникнення епідемічних захворювань. На конкретних прикладах епідеміологічних спостережень Г.С. Мосінг підтвердив це положення. Він показав, що за наявності у захворілого на спорадичний висипний тиф педикульозу такий хворий може стати джерелом інфекції. Збудник від нього може передаватися вошами оточуючим особам, викликаючи в них не спорадичні, а класичні епідемічні захворювання і навіть осередкові спалахи у вигляді чисельних епідемічних захворювань.

Відносно такого механізму виникнення епідемічних захворювань Г.С. Мосінг зазначав: «... кожний новий випадок епідемічного висипного тифу віддаляє момент повної ліквідації цього захворювання в країні. Кожний новий випадок епідемічного висипного тифу – це можливе джерело шкоди і втрат у майбутньому».

Г.С. Мосінг передбачав, що ліквідація епідемічного висипного тифу буде вимагати величезних зусиль і постійної уваги медичного персоналу до цієї інфекції. Він закликав медичний персонал до постійної пильності щодо спорадичних захворювань, які напевно будуть виникати протягом десятиріч, оскільки в країні існує значна частина населення, яке перенесло в минулому висипний тиф під час пандемії в роки громадянської війни та інших спалахів цієї інфекції. Відповідно до концепції Г.С. Мосінга, необхідно систематично, протягом десятиріч ретельно виконувати комплекс заходів, спрямованих на максимально раннє виявлення хворих і боротьбу з педикульозом. Неухильне виконання цих заходів дало можливість ефективно запобігти виникненню свіжих випадків епідемічних захворювань, і в такий спосіб справа ліквідації висипного тифу в країні була зрушена з місця.

Згідно з концепцією Г.С. Мосінга, остаточна ліквідація висипного тифу в країні здійсниться, коли демографічні процеси приведуть до повної елімінації носіїв персистентної інфекції.

Концепція Г.С. Мосінга, знаходячись у протиріччї до офіційної доктрини, яка обіцяла негайну, швидку ліквідацію висипного тифу в країні, відразу була піддана жорстокій критиці з боку прихильників класичного погляду на епідеміологію висипного тифу. Найбільшу лютю викликала наведена рецидивна гіпотеза

Цінссера. Саме посилення на іноземних авторів у ті часи, коли велася непримирима боротьба з космополітизмом, сприймалася вкрай негативно. Справа могла обернутися репресивним переслідуванням, але цього не трапилось.

Опоненти Г.С. Мосінга в своїх критичних статтях вживали вирази «... реакційна теорія Цінссера» (І.І. Елкін, С.В. Гусліц), «... рецидивна - «демобілізує» теорія не може бути прийнята» (П.Ф. Здродовський) і т.п., не враховуючи ще більш гострих висловів з трибун різного роду нарад, зборів чи конференцій. Підтримати погляди Г.С. Мосінга відважився К.М. Токаревич, який у відповідь на його концепцію опублікував власні матеріали та роботи співпрацівників Інституту епідеміології та мікробіології ім. Пастера.

Рівень знань про персистентну інфекцію і можливість її рецидивів у той час не був розвиненим і погляди Г.С. Мосінга викликали багаторічну і, як потім з'ясувалося, безпредметну дискусію.

А тим часом події розвивалися в напрямі, вказаному Г.С. Мосінгом. Відповідно до його концепції, в країні була створена дієва система протиепідемічних заходів, спрямована на недопущення виникнення нових випадків епідемічних захворювань на висипний тиф.

Г.С. Мосінг, оприлюднюючи свою концепцію ліквідації висипного тифу, був добре підготовлений до розвитку подій, бачив перспективу далі, ніж його сучасники. Будучи не лише епідеміологом, але й прекрасним клініцистом, він заздалегідь оцінив ситуацію і прийшов до висновку, що виявлення спорадичних форм висипного тифу буде складати значні труднощі для лікарів-практиків, зважаючи на поширений атиповий, легкий або середньої тяжкості перебіг захворювань. З огляду на це, він ще на початку 50-х років визначив головні напрями наукових досліджень з проблеми висипного тифу і встановив, що для максимально повного виявлення спорадичних захворювань слід використати можливості лабораторної діагностики.

Ефективного втілення своєї концепції Г.С. Мосінг досягнув завдяки розробці надзвичайно вдалої, доступної для широкого практичного застосування реакції аглютинації рикетсій Провачека, яка дістала назву – реакція Мосінга. Цей простий у виконанні і обліку результатів високоспецифічний і чутливий діагностичний метод знайшов широке застосування, в тому числі і в сільській місцевості в слабооснащених районних лабораторіях, котрі в післявоєнні роки ще тривалий час очолювали лише лаборанти, а не лікарі-бактеріологи. Опрацьований Г.С. Мосінгом метод використовувався безпосередньо в лікарнях, давав можливість швидко і максимально повно виявляти випадки захворювань на висипний тиф, включно з атиповими, стертими формами. Реак-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ція Мосінга дала можливість розв'язати питання лабораторної діагностики висипного тифу, не вдаючись до спроби вирішити це завдання з допомогою існуючих на ці часи складних за технікою виконання, недосконалих інших реакцій.

Застосування реакції Мосінга увійшло до переліку затверджених МОЗ СРСР обов'язкових до виконання заходів боротьби з висипним тифом на території всієї країни, спрямованих на ліквідацію цієї інфекції. Таким чином, стало можливим при добре поставленій діагностичній роботі у повному обсязі здійснювати комплекс протиепідемічних заходів відповідно до концепції Г.С. Мосінга і не допускати виникнення епідемічних захворювань чи осередкових спалахів – прямувати до повної ліквідації висипного тифу в країні.

В цій справі вирішальну роль відіграло виробництво рикетсійного діагностикуму Провачека для реакції Мосінга, яке спочатку здійснювалось на базі виробничої частини Львівського інституту епідеміології та мікробіології, а згодом відокремилось у самостійний заклад – Львівський завод бактерійних препаратів і врешті – в дочірнє підприємство «Львівдіалік». Відповідно до технології, розробленої Г.С. Мосінгом, було налагоджене промислове виробництво діагностикуму для повного забезпечення потреб створеної в країні системи лабораторної діагностики висипного тифу. Цей препарат знайшов застосування не лише в клінічній практиці для підтвердження діагнозу, але виявився придатним також для визначення джерел інфекції при епідеміологічних обстеженнях осередків захворювання. Діагностикум давав можливість швидко та якісно здійснювати повне лабораторне обстеження при висипному тифі, включно з ретроспективною діагностикою віддалених захворювань, наприклад, при вивченні імунологічної структури населення. Така універсальність препарату разом з простотою методики його застосування сприймалися медичними працівниками надзвичайно позитивно. Попит на діагностикум зростав. Якщо в 1952 р., на початку його виробництва, було виготовлено 3,0 л препарату, то в подальшому показники виробництва суттєво зростали і становили: у 1955 р. – 24 л, 1960 – 58 л, а з 1965 р. річна продукція виготовлялась в межах 140-150 л.

Промисловий випуск діагностикуму здійснювався на підставі затверджених відповідно до законодавства документів, технічних умов і виробничих регламентів. Якість препарату перебувала під постійним контролем як на підприємстві, так і під наглядом Державного інституту стандартизації і контролю біологічних препаратів СРСР. Застережень щодо якості діагностикуму з боку контролюючих інстанцій не виникало. Безперебійне постачання цього препарату медичним установам про-

тягом півстоліття дозволило тримати під постійним контролем епідеміологічну ситуацію з висипного тифу в Україні, Росії, Білорусі, Казахстані, Середній Азії, Кавказі, Прибалтиці, Молдові, наближаючи ліквідацію висипного тифу до завершення.

Успіх цієї важливої справи був досягнутий завдяки кропіткій праці культивування збудника висипного тифу за методом Вейгля в безперервних пасажах протягом півстоліття і на цій основі здійснювалась продукція діагностикуму для забезпечення країни унікальним діагностичним препаратом.

Необхідно зазначити, що лише культивування рикетсій за методом Вейгля дає можливість отримати такий досконалий діагностикум, оскільки інші відомі технології для цього непридатні.

Торкаючись історії створення в СРСР системи лабораторної діагностики висипного тифу, слід відзначити особливий благородний внесок Г.С. Мосінга у цю справу. Мало кому відомо, що він, не будучи працівником підрозділу чи установи, які виробляли рикетсійний діагностикум (виробничої частини інституту чи Львівського заводу бакпрепаратів), протягом 20 років, з 1952 р. і до виходу на пенсію у 1973 р., без будь-якої винагороди у вигляді заробітної платні, а лише на так званих «громадських засадах» керував виробництвом діагностикуму, забезпечуючи випуск препарату в необхідних кількостях, добровільно поклав на себе відповідальність за виконання промислового плану і якість продукції.

Як штрих до діяльності Г.С. Мосінга, хотілось би також відзначити те, що спеціальні маленькі пробірки і штативи, необхідні для реакції аглютинації, він виготовляв за свої особисті кошти і разом з діагностикумом висилав споживачам, забезпечуючи негайне застосування препарату.

Така відданість Г.С. Мосінга справі виробництва рикетсійного діагностикуму була зумовлена його палким бажанням якомога більше принести користі суспільству і звільнити людство від страждань, які спричиняв висипний тиф.

Добрі діла, пов'язані з виробництвом рикетсійного діагностикуму і раннім встановленням правильного діагнозу, окрім епідеміологічного значення, відігравали також надзвичайну роль у збереженні здоров'я пацієнтів. Завдяки ранній діагностиці хворі негайно отримували своєчасне специфічне етіотропне лікування, що вело до припинення інфекції, дозволяло уникати небезпеки ураження серцево-судинної системи і віддалених тяжких наслідків, що вкрай важливе для осіб похилого віку.

Відповідно до інструктивно-методичних вказівок та інших директивних документів МОЗ СРСР та республік, що входили до його складу, опрацьовані відповідно до

концепції Г.С. Мосінга заходи профілактики висипного тифу виконувалися на території всієї країни. Захворюваність була взята під постійний контроль. Кількість зареєстрованих захворювань на спорадичний висипний тиф спочатку підвищилася за рахунок суттєвого поліпшення методів діагностики, віддзеркалюючи справжній стан захворюваності. А відтак з'явилася тенденція до її поступового зниження. З роками віддаювалися періоди епідемій, і все більше спостерігалася захворюваність у старших вікових групах населення, тобто мало місце «старіння» висипного тифу при зниженні загального рівня захворюваності. Хворіли переважно особи старшого та похилого віку. Це «старіння» стало ще одним незаперечним доказом, що спорадичні захворювання є рецидивами.

Паралельно з науковою діяльністю Г.С. Мосінг організував в Україні перший серед республік СРСР науково-методичний центр боротьби з висипним тифом. Він очолив цю структуру, взяв під свій особистий контроль епідеміологічну ситуацію та заходи боротьби з цією інфекцією. Створений центр користувався підтримкою як союзного, так і республіканського міністерств охорони здоров'я. Завдяки цьому відпала хибна практика приховувати у звітах дійсний рівень захворюваності на висипний тиф. Навпаки, збільшення числа захворювань оцінювалося як позитивне явище, будучи доказом добре поставленої діагностичної роботи. Таке сумлінне ставлення до справи дало можливість Г.С. Мосінгу брати під захист лікарів, у котрих була добре поставлена діагностична робота і вони без побоювання звітували правдиві дані про рівень захворюваності.

Винятково плідна праця Г.С. Мосінга була відзначена у світі, він був запрошений на сесію експертів ВООЗ, але дозвіл на виїзд він не отримав. З доповіддю в Женеві виступив колишній супротивник його поглядів П.Ф. Здродовський, котрий на цей час переглянув свої позиції, ставши прихильником концепції Г.С. Мосінга. Пра-

ця Г.С. Мосінга отримала всесвітнє визнання. Час линув, дівість його концепції була беззаперечною, поступово стихала полеміка навкруги рецидивної гіпотези, врешті у 1973 р. МОЗ СРСР офіційно оголосило про припинення дискусії відносно природи виникнення спорадичних захворювань на висипний тиф. Концепція ліквідації висипного тифу Г.С. Мосінга отримала повне визнання. Висипний тиф, що в минулому приводив до струсу основ суспільства, втратив актуальність.

Ретельне виконання передбачених концепцією Г.С. Мосінга протиепідемічних заходів в умовах зростання добробуту населення дозволило вперше в історії країни знизити захворюваність до безпечного в епідеміологічному відношенні рівня і привести цю грізну інфекцію на межу ліквідації. Дбайливо збережена Г.С. Мосінгом, наповнена новим змістом наукова спадщина професора Рудольфа Вейгля понад півстоліття служила справі подолання надзвичайно небезпечного захворювання, страшні епідемії якого одвічно тривожили людство.

Таким чином, справа, розпочата в інституті професора Вейгля, який протягом багатьох років підтримував і фінансував чисельні коштовні дослідження Г.С. Мосінга, знайшла втілення в здійсненні ліквідації висипного тифу на обширній частині Євразійського континенту.

Ця тріумфальна подія в історії вітчизняної епідеміології не знайшла належного розголосу, як і скромне, благородне життя Г.С. Мосінга.

У травні 1973 р. він, без почестей і подяк за величезний, вирішальний внесок у справу ліквідації висипного тифу в СРСР, за багаторічну винятково плідну наукову діяльність, був змушений вийти на пенсію. Подякувавши співпрацівників своєї лабораторії за службу, після напутніх слів і теплої зворушливої прощання Г.С. Мосінг назавжди покинув стіни свого закладу.

Його чекали нові добрі діла, але вже на іншій ниві.

К. мед. н. М. Сагайдаковський (Львів).

Отримано 23.11.2009 р.

В.І. Трихліб, В.В. Третьяков

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ФАРМАКОТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м.Київ

22-23 квітня 2010 р. в м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань», в якій взяли участь 687 лікарів з України та Російської Федерації. Учасники конференції були представлені провідними спеціалістами з інфекційних захворювань, лікарями-інфекціоністами для дорослих і дітей, гастроентерологами, сімейними лікарями, педіатрами, професорсько-викладацьким складом різних кафедр інфекційних хвороб. Конференція проводилась співробітниками клініки інфекційних захворювань Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» та кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Відкрив конференцію головний інфекціоніст МО України В.І. Трихліб. З привітальним словом виступив начальник Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» генерал-майор медичної служби, професор, д.мед.н. М.П. Бойчак. У своєму виступі він розповів про актуальність інфекційних захворювань для військовослужбовців, торкнувся історичних моментів стосовно надання медичної допомоги інфекційним хворим у Головному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ». Присутні вшанували світлу пам'ять видатного інфекціоніста, професора М.М. Городецького.

З вступною доповіддю «Актуальність інфекцій на сучасному етапі: вороги старі і нові» виступила академік НАМН України Ж.І. Возіанова (Київ). Жанна Іванівна відмітила наявність демографічного вибуху в світі, зупинилась на деяких показниках інфекційної захворюваності в країнах світу в минулому столітті, в теперішній час та в Києві. Надала інформацію стосовно хвороб, які сколихнули світ – коров'ячий сказ, сибірська виразка, SARS, «пташиний» та «свинячий» грип. Вказала, що рівень реальної інфекційної захворюваності в 10 разів вище, ніж зареєстрований. Відмітила суттєвий вплив на рівень захворюваності проведення щеплень. Серед причин смертельних наслідків зауважила, що захворювання серцево-судинної системи займають перше місце, але це не відповідає дійсності, тому що в багатьох випадках летальні наслідки не пов'язують з перенесени-

ми інфекційними захворюваннями. Показала зв'язок деяких захворювань з інфекційними збудниками. Доповідь закінчила словами М.Х. Турьянова, колишнього головного інфекціоніста МОЗ Росії: «Ни о какой ликвидации инфекций речи быть не может, все это иллюзии. Да и о надежном контроле над инфекциями пока лишь можно только мечтать...» (2004 р.).

З доповідями про актуальне захворювання – грип виступили д.мед.н., професор А.П. Міроненко з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошова НАМН України» (Київ), О.А. Голубовська, д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ), д.мед.н., професор В.С. Копча з кафедри інфекційних хвороб та епідеміології медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (Тернопіль). Були висвітлені історичні питання щодо звичайного, «пташиного» та «свинячого» грипу. Наведена інформація стосовно рівня захворюваності на ГРЗ та грип, у тому числі й «свинячий», клінічних проявів останнього за даними клінік США, інфекційних відділень України, особливостей клінічного перебігу, патогенетичних механізмів, лабораторної діагностики. Зупинились на питаннях лікування та профілактики. А.П. Міроненко акцентувала увагу на вакцинації, запропонованому складі вакцин проти грипу на 2010-2011 рр. К.мед.н. В.П. Лозицький з ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова» МОЗ України (Одеса) окремо зупинився на механізмі дії (у тому числі протівірусній) амінокапронової кислоти (АКК), на даних дослідження на токсичність препарату на щурах і мишах. Показав, що АКК з лікувальною метою особливо ефективна в разі використання на ранніх стадіях захворювання: упереджує розвиток токсичного та геморагічного синдромів; зменшує частоту розвитку бактерійних ускладнень. Продемонстрував профілактичну дію АКК при респіраторних інфекціях. Окремо доповідач відмітив мультинутрієнтний функціонально-пептидний комплекс, який складається з двох окремих комплексів – «Гринізація мікс» та «Гринізація про». Вказав на захисну ефективність застосування МНФК «Гринізація» при моделюванні летальної форми експериментальної грипоподібної інфекції у мишей.

К.мед.н. В.М. Волжанін та А.М. Коваленко з ВМЕДА ім. С.М. Кірова та Інституту дитячих інфекцій (С.-Петербург, Росія) зробили доповідь стосовно еволюції етіотропної терапії черевного тифу. Надали інформацію стосовно захворюваності в мирний час та під час бойових дій, розповсюдженості резистентних штамів *S. typhi* до різних ліків. Привели дані про спалах хвороби в одному з військових навчальних закладів м. С.-Петербурга, коли було госпіталізовано більш ніж 400 хворих, та випадок ускладненого перебігу черевного тифу, коли був діагностований абсцес селезінки. Окремо зупинились на питаннях лабораторної діагностики, лікуванні.

З доповіддю «Лейшманіоз у миротворців» виступив начальник кафедри військової терапії УВМА, к.мед.н. О.А. Красюк (Київ). Він розповів про розповсюдженість хвороби у світі. Показав мікроскопічний вигляд збудників. Обмалював особливості перебування миротворчого контингенту в Іраку, форми лейшманіозу та його клінічні прояви, перебіг у військовослужбовців, підходи до діагностики та лікування.

Д.мед.н., професор С.О. Крамарев, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ), виступив з доповіддю стосовно актуальності гельмінтозів, питань алергії при гельмінтозах, патогенетичних механізмів, сучасних підходів до ерадикації гельмінтів у дітей. Означив комплекс механізмів, що сприяють виживанню гельмінтів в організмі людини. Надано дані про фармакокінетику та фармакодинаміку «Вормілу». Також він зробив доповідь про сучасні підходи до антибіотикотерапії гострих кишкових інфекцій у дітей. Доповідач надав інформацію щодо рівня захворюваності на діарейні інфекції, актуальності даних інфекцій, питань лікування та про деякі антибактерійні препарати.

З приводу клініко-епідеміологічних особливостей опісторхозу на Сумщині виступив д.мед.н, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб і епідеміології Сумського державного університету М.Д. Чемич. Він дав клінічну та географічну характеристику опісторхозу. Указав на джерело контамінації водоймищ яйцями гельмінтів, шляхи інфікування людини.

О.В. Виговська, С.О. Крамарев з кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ) у доповіді на тему «Варіанти клінічного перебігу і діагностика Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей» дали характеристику вірусу, висвітлили варіанти перебігу, клінічні прояви, алгоритми лабораторної діагностики EBV-інфекції, наслідки гострого інфекційного процесу при EBV-інфекції.

Стосовно лікування малярії виступив Головний інфекціоніст МО України, начальник клініки інфекційних захворювань ГВМКЦ «ГВКГ» В.І. Трихліб (Київ). Він

надав інформацію стосовно актуальності проблеми, діагностики, термінів госпіталізації, акцентував увагу присутніх на широкому спектрі ознак та симптомів при малярії, ускладненнях хвороби, привів алгоритм лікувальних дій при тяжкій малярії, доповів про лікарські препарати, які призначаються при цій хворобі. Навів власні дані щодо термінів санації за допомогою різних схем лікування.

Д.мед.н., професор А.О. Руденко із співавторами з ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (Київ) зробили доповідь стосовно оптимізації лікування уражень нервової системи, спричинених вірусами родини герпесу. Висвітлили механізми ураження нервової системи, зупинились на питаннях лікування, надали інформацію про препарат «Вальтровір», привели дані власних напрацювань.

Про варіанти цитокініндукованих тиреопатій при ХГС доповіла Головний інфекціоніст МОЗ України к.мед.н., ст.н.с. І.А. Боброва. Відзначила, що під впливом ІФН-α, який застосовують для лікування ХВГ, може розвиватись автоімунний тиреоїдит. Привела дані про зареєстровані препарати інтерферону в Україні. Зупинилась на фазах розвитку тиреоїдиту, проявах, підходах при лікуванні ХВГ, рекомендаціях стосовно моніторингу при проведенні противірусної терапії.

К.мед.н. Ю.О. Жигарев з кафедри інфекційних хвороб НМАПО ім. П.Л. Шупика (Київ) подав інформацію стосовно збудників менінгоенцефалітів, клінічних проявів при деяких збудниках, диференційної, інструментальної та лабораторної діагностики, а також рекомендації щодо диспансерного спостереження.

Д.мед.н., професор Н.О. Виноград зі співавторами з національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів) доповіла про актуальність проблеми кліщового енцефаліту на заході України. Продемонструвала карту поширеності кліщів на Євро-Азіатському просторі. Зупинилась на можливих випадках мікст-інфекцій, клінічних проявах, специфічній діагностиці. У наступній доповіді розповіла про актуальне захворювання – геморагічну гарячку з нирковим синдромом (етіологія, патогенез, клінічні прояви).

Стосовно лікування хронічних захворювань печінки з позицій доказової медицини доповів доцент кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця, к.мед.н І.А. Анастасій (Київ). Він зупинився на механізмах холестазу, апоптозу, фібриногенезу, дії гепатопротекторів, основних вимогах, що висуваються до цих препаратів. Акцентував увагу на лікувальних діях УДХК.

Про лазерні технології при лікуванні інфекційних захворювань доповів д.мед.н. В.І. Матяш з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевсь-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

кого АМН України». Він надав інформацію стосовно обґрунтування даних технологій, методик проведення лазеротерапії при різних хворобах.

К.мед.н., доцент кафедри військової терапії з Української військово-медичної академії Г.В. Осьодло (Київ) надала інформацію стосовно проблеми хронічних вірусних гепатитів, основних задач терапії, класифікації гепатопротекторів, даних про «Біциклोल», механізм його дії, про показання до призначення препарату та досвід його застосування при лікуванні хронічних вірусних гепатитів. Також Г.В. Осьодло зробила доповідь щодо холестерозу жовчного міхура, підходах до діагностики і лікування. Доповіла про патогенетичні механізми розвитку холестерозу ЖМ, критерії метаболічного синдрому, фактори ризику розвитку, клінічну картину, робочу класифікацію, діагностичні критерії, лабораторну діагностику, диференційну діагностику та лікування.

Про актуальність паразитарних інвазій, питання діагностики, клінічні прояви при деяких інвазіях, приклади з власного досвіду доповіла д.мед.н., проф. Е.І. Бодня з кафедри медичної паразитології та тропічних інфекцій ХМАПО (Харків). Також вона надала практичні рекомендації стосовно профілактики, розповіла про препарат «Альдазол», його ефективність у лікуванні кишкових паразитозів.

Стосовно питань актуальності хронічних вірусних гепатитів, епідеміології, клінічних проявів, підходів до лікування зі застосуванням простих та пегільованих ІФН, даних останніх досліджень «*IDEAL: Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess Optimal Peginterferon Therapy*» та про власний досвід лікування виступили: д.мед.н. Голубовська О.А. (Київ); заслужений діяч науки РФ, член-кореспондент РАМН, професор, д.мед.н. І.В. Шахгільдян з НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН (Москва), к.мед.н. Г.А. Мартинюк (Рівне), І.С. Хоронжевсь-

ка-Муляр (Рівне), Т.А. Трецька (Суми), д. мед. н. Дуда О.К., завідувач кафедри інфекційних хвороб НМАПО ім. П.Л. Шупика (Київ), доцент, к.мед.н. М.Ч. Корчинський, кафедра інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ), головний інфекціоніст МО України, к.мед.н. В.І. Трихліб (Київ).

Про оптимізацію етіотропного та патогенетичного лікування хворих з кишковими інфекціями бактерійної етіології зробив доповідь доцент кафедри інфекційних хвороб НМАПО ім. П.Л. Шупика к.мед.н. Ю.О. Сухов (Київ). Навів дані стосовно досвіду застосування препарату «Трифамокс ИБЛ®».

Стосовно змін цитокінового профілю у хворих на вітряну віспу зробив доповідь старший ординатор відділення повітряно-крапельних інфекцій з клініки інфекційних захворювань ГВМКЦ «ГВКГ» В.В. Третьяков (Київ).

Б.О. Понур з І.Г. Костенко (клініка лабораторної діагностики ГВМКЦ «ГВКГ», Київ) доповіли про нові технології молекулярно-генетичної діагностики сезонних спалахів інфекційних захворювань.

Про свої враження стосовно конференції виступив заслужений діяч науки РФ, член-кореспондент РАМН, професор, д.мед.н. І.В. Шахгільдян з НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН (Москва), він подякував організаторам за запрошення на конференцію та високо оцінив рівень докладів, організацію її проведення.

Підсумки конференції підбив головний інфекціоніст МО України, к.мед.н. В.І. Трихліб. У заключному слові він подякував доповідачам за цікаві, добре ілюстровані та підготовлені наукові доповіді, а також запросив всіх учасників конференції до участі в наступній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування та профілактика», провести яку планується в листопаді 2010 р.

Отримано 28.05.2010 р.

© Козько В.М., 2010
УДК 616.36-002.14-022+616.36-006.6

**ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ І РАК ПЕЧІНКИ / М.А. Андрейчин,
В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ,
2010. – 188 с.**

Нещодавно побачила світ нова монографія авторського колективу, очолюваного відомим вченим-інфекціоністом – М.А. Андрейчином, присвячена актуальній темі сьогодення – вірусним гепатитам і раку печінки. Адже, за даними ВООЗ, щорічно реєструється чверть мільйона нових випадків первинних пухлин печінки, а їх частка серед всіх пухлин складає 5-11 %. В Україні захворюваність на первинний рак печінки низька, але протягом останніх десятиліть спостерігається її ріст.

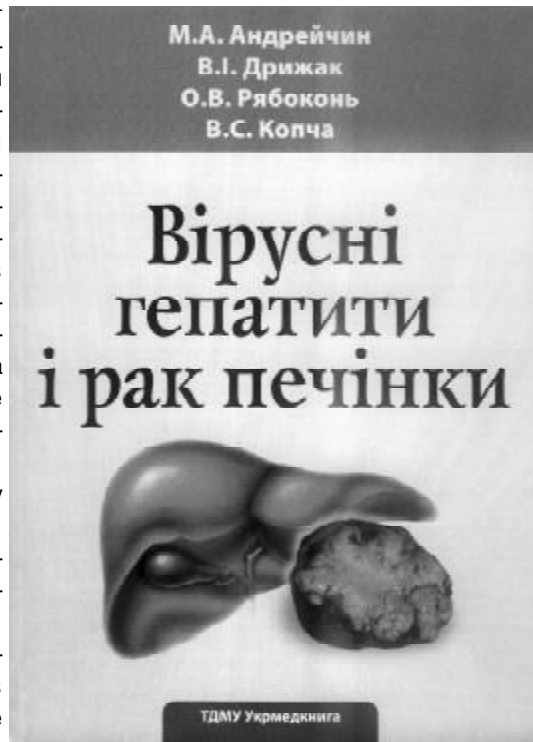
Етіологія первинного раку печінки до кінця не з'ясована. Проте з упевненістю можна вважати, що його розвитку найчастіше передують вірусні гепатити.

Вже класичним стало твердження про те, що віруси гепатитів В, D і С є канцерогенами. Проте досі в Україні не було проведено

глибоких наукових досліджень, присвячених цій актуальній проблемі. Рецензована монографія є першою спробою узагальнення й аналізу наявної нині інформації стосовно зв'язку раку печінки з вірусними гепатитами, інвазіями та деякими іншими захворюваннями.

Насамперед автори проаналізували поширеність первинного раку печінки і предиктори його розвитку. Висвітлені етіологія, епідеміологія і патогенез гепатитів В, С, D у контексті їх хронізації та трансформації в цироз печінки. Досить ґрунтовно описано клінічні прояви і діагностику HBV- і HCV-інфекції. Зазначені розділи дають змогу лікарям зорієнтуватися в лабіринті інфекційної гепатології. Така інформація дозволяє підготувати читача до розуміння наступного великого розділу – «Гепатоканцерогенез при хронічних гепатитах В і С», в якому наводяться найновіші відомості вітчизняних і переважно зарубіжних джерел літератури.

Аналізуючи клінічні та морфологічні аспекти гепатоцелюлярного і холангіоцелюлярного раку печінки,



автори, поряд з глибоким аналізом літературних даних (список літератури нараховує 555 джерел), наводять власні клінічні спостереження та результати досліджень. Цього вдалося досягти шляхом об'єднання зусиль авторського колективу – інфекціоністів та онколога.

Цінну інформацію читач почерпне й з інших розділів, присвячених вивченню частоти метастатичного ураження печінки при пухлинах різної локалізації, сучасним класифікаціям і діагностиці первинного раку печінки. Важливо, що монографія містить витяги з історій хвороб, фото гістологічних препаратів, дані ультразвукових досліджень і комп'ютерної томографії. Безперечно, ілюстрації унаочнюють наведені дані й полегшують сприйняття інформації.

Описуючи способи і методи лікування хворих на первинний рак печінки, автори наводять відомості про новітні досягнення хірургічної техніки, хіміо- та променевої терапії. Підкреслюється, що впровадження сучасних лікарських засобів (зокрема, ефективних імунодепресантів і препаратів альфа-інтерферону), дає змогу продовжити життя багатьом хворим на первинний рак печінки.

Монографія буде цінною не тільки для спеціалістів у галузі інфекційних хвороб і онкології, але й для широкого кола лікарів загальної практики, терапевтів, гастроентерологів, від кваліфікації яких залежить раннє розпізнавання вірусних гепатитів, онкопатології печінки і своєчасне здійснення ефективних лікувальних заходів.

Проф. Козько В.М. (Харків).

Отримано 15.03.2010 р.

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 опису 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; м. Тернопіль, 46001. E-mail: infecdis@ukr.net

Редакція журналу