

4(70)'2012

- Грип в Україні
- Гепатит С
- ВІЛ-інфекція
- Єрсиніози
- Сальмонельоз
- Туберкульоз легень

4(70)'2012

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк,
І.М. Кліщ,
Л.Я. Ковальчук,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко,
Л.С. Фіра.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
О.А. Голубовська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
О.К. Дуда (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
Л.В. Мороз (Вінниця),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
А.Ф. Фролов (Київ),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію друкова-
ного засобу масової інформації КВ № 16795-
5367 Р, видане Міністерством юстиції України
10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України
від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні
хвороби» повторно внесений до переліку
наукових фахових видань, в яких можуть пуб-
лікуватися результати дисертаційних робіт на
здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук у галузі медицини

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 31252273210444 в
ГУДКСУ в Тернопільській обл.;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 5 від 28.11.2012 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 26.12.2012 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

Марієвський В.Ф. (Київ)

Стан і перспективи розробки проблеми грипу в Україні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Степанюк С.В., Мироненко А.П., Люльчук М.Г., Доан С.І., Співак М.Я. (Київ)

Результати клінічних випробувань тест-системи «Dia Influenza H1N1» для виявлення пандемічного вірусу грипу А/Н1N1/2009 на основі методу Real-Time RT-PCR

Андрейчин Ю.М. (Тернопіль)

Гістологічні та морфометричні параметри кісткової стінки верхньощелепної пазухи при хронічному синуситі

Кучеренко О.О. (Харків)

Клінічне значення реакції інтерлейкінів крові дітей при пневмоніях різної етіології

Олійник О.В. (Тернопіль)

Розлади кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів та їх корекція антигіпоксантами

Рябокоть Ю.Ю. (Запоріжжя)

Стан ендотеліозалежної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію з позапечінковими проявами

Чорнобровкіна Т.Я. (Москва, Росія)

Ефективність застосування фосфогліву у хворих на гепатит С

Боброва І.А. (Київ)

Імуноглобулін Е при цитокініндукованих ураженнях щитоподібної залози на тлі гепатиту С

Постнов О.В., Сервецький С.К., Поздняков С.В., Нестерова О.Є. (Одеса)

Комплексна стратифікація захворюваності як інструмент аналізу епідемічного процесу ВІЛ-інфекції (на прикладі Одеської області)

Живиця Д.Г., Андрейчин М.А. (Запоріжжя, Тернопіль)

Вживання ВІЛ/ТБ-інфікованих хворих за високоактивної антиретровірусної терапії

Ярош О.О., Кругліков П.В. (Київ)

Клінічне значення іритативних феноменів у ранній діагностиці менінгітів і менінгоенцефалітів

Римша О.В., Палій Д.В. (Вінниця)

Антисептик декасан у лікуванні інфекційних ускладнень після операції в пацієнтів з доброякісно гіпертрофованою передміхуровою залозою

Васильєва Н.А., Легеца К.М., Івахів О.Л., Вишневецька Н.Ю. (Тернопіль, Київ)

Спорадичні ерсиніози: труднощі діагностики і лікування

CONTENTS

EDITORIAL

Mariyevskiy V.F. (Kyiv)

5 State and Prospects of Flu Problems Development in Ukraine

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Stepaniuk S.V., Myronenko A.P., Liulchuk M.H., Doan S.I., Spivak M.Ya. (Kyiv)

10 Results of Clinical Trials of Test-System «Dia Influenza H1N1» for Detection of Pandemic Influenza Virus A/H1N1/2009 on the Basis of the Metod Real-Time RT-PCR

Andreychyn Yu.M. (Ternopil)

14 Histological and Morphometric Parameters of the Bone Wall of Maxillary Sinus at Chronic Sinusitis

Kucherenko O.O. (Kharkiv)

19 Clinical Value of Blood Interleukins Reaction in Children at Pneumonias of Different Etiology

Oliynyk O.V. (Ternopil)

22 Oxygen Homeostasis Disturbance at Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome in Rats and its Correction with Antyhypoxants

Ryabokon Yu.Yu. (Zaporizhzhia)

26 Condition of Endotheliumdependent Function of Endothelium in Patients with Chronic HCV-Infection with Extrahepatic Manifestations

Chornobrovkina T.Ya. (Moscow, Russia)

33 The Efficacy of Application of Phosphogliv in Patients with Hepatitis C

Bobrova I.A. (Kyiv)

38 Immunoglobulin E at Cytokine-Induced Damages of Thyroid Gland on the Background of Hepatitis C

Postnov O.V., Servetskyi S.K., Pozdnyakov S.V., Nesterova O.Ye. (Odesa)

43 Complex Stratification of Morbidity as an Instrument of HIV-Infection Epidemic Process Analysis (on Example of Odesa Region)

Zhyvytsia D.H., Andreychyn M.A. (Zaporizhzhia, Ternopil)

49 The Survival of HIV/TB-Infected Patients with Highly Active Antiretroviral Therapy

Yarosh O.O., Kruhlikov P.V. (Kyiv)

52 Clinical Significance of Irritation Phenomenon in Early Diagnosis of Meningitis and Meningoencephalitis

Rymsha O.V., Paliy D.V. (Vinnytsia)

56 Antiseptic Decasan in the Treatment of Infectious Complications after Surgery in Patients with Benign Hypertrophied Prostate

Vasylieva N.A., Leheza K.M., Ivakhiv O.L., Vyshnevskaya N.Yu. (Ternopil, Kyiv)

59 Sporadic Yersyniosis: Difficulties of Diagnostics and Treatment

ЗМІСТ

Усачова О.В., Драло́ва О.А., Конакова О.В., Пахольчук Т.М.,
Матвеєва Т.Б. (Запоріжжя)

Сальмонельоз у дітей: сучасні проблемні питання та можливість корекції терапії

Старкова О.М. (Київ)

Ефективність і наслідки лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, в яких розвинувся рецидив захворювання

Корнага С.І. (Тернопіль)

Динамічні функціональні зміни серцево-судинної системи в процесі хіміотерапії хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень

Ковальчук М.Т. (Тернопіль)

«Плівкові» мікропрепарати в паразитоскопічному дослідженні: методичні переваги і перспективи

Підручна С.Р. (Тернопіль)

Зміни показників ендогенної інтоксикації при тяжкій і комбінованій травмі

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Фролов В.М., Ткачук З.Ю., Круглова О.В. (Луганськ, Київ)

Застосування імуномодулятора нуклеїнат у клінічній практиці

Козько В.М., Гаврилов А.В., Загороднєва О.В., Винокурова О.М., Гордієнко А.І., Дроздова А.Г. (Харків)

Проблема криптококової інфекції у сучасному світі

Баланюк І.В. (Чернівці)

Сучасні дані про зв'язок дисбіозу кишечника й імунітету та їх корекцію пробіотиками

Ничик Н.А. (Тернопіль)

Синдром токсичного шоку

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

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

«Багато речей нам незрозумілі не тому, що наші уявлення слабкі; але тому, що ці речі не входять у коло наших понять»

Сурєменко М.С. (Дніпропетровськ)

Не переконали

Богадельніков І.В. (Сімферополь)

«Хто в океані бачить тільки воду, той на землі не помічає гір»

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею професора Ольги Миколаївни Домашенко

Добро пам'ятається

Пам'яті видатної людини

CONTENTS

Usachova O.V., Dralova O.A., Konakova O.V.,
Pakholchuk T.M., Matveyeva T.B. (Zaporizhzhia)

63 Salmonellosis in Children: Modern Problematic Questions and Possibility of Therapy Correcting

Starkova O.M. (Kyiv)

68 Efficiency and Consequences of Treatment of Patients with Firstly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Who Have a Subsequently Relapsed Disease

Kornaha S.I. (Ternopil)

72 Dynamic Functional Changes in Cardiovascular System During Chemotherapy of Patients with Firstly Diagnosed Infiltrative Lung Tuberculosis

Kovalchuk M.T. (Ternopil)

75 «Film» Micropreparations in Parasitological Research: Methodical Advantages and Prospects

Pidruchna S.R. (Ternopil)

78 Changes of Endogenous Intoxication Indices at Severe and Combined Trauma

REVIEWS AND LECTURES

Frolov V.M., Tkachuk Z.Yu., Kruhlova O.V. (Luhansk, Kyiv)

82 Application of Immunomodulator Nucleinat in Clinical Practice

Kozko V.M., Havrylov A.V., Zahorodnyeva O.V., Vynokurova O.M., Hordiyenko A.I., Drozdova A.H. (Kharkiv)

90 The Problem of Cryptococcal Infection in the Modern World

Balaniuk I.V. (Chernivtsi)

96 Modern Data About Connection of Bowels Dysbiosis and Immunity and their Correction by Probiotics

Nychyk N.A. (Ternopil)

102 Toxic Shock Syndrome

DISCUSSIONS AND THOUGHTS

Bondarenko A.M. (Kryvyi Rih of Dnipropetrovsk region)

107 «A Lot of Things We Don't Understand, not because Our Ideas Are Weak, but because These Things Are beyond the Scope of our Concepts»

Suremenko M.S. (Dnipropetrovsk)

108 They did not Convinced

Bohadielnikov I.V. (Simferopol)

110 «Who in the Ocean Sees Water Only, That on the Earth Does Not Notice the Mountains»

JUBILEES AND EVENTS

113 To the Anniversary of Professor Olha Mykolayivna Domashenko

114 We Remember the Good

116 In Memory of an Outstanding Person

© Марієвський В.Ф., 2012
УДК 616.-036.083.2

В.Ф. Марієвський

СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ПРОБЛЕМИ ГРИПУ В УКРАЇНІ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, Київ



Здійснено аналіз системи епіднагляду за грипом в Україні та у світі, ролі в цьому Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України. Зроблено висновки про те, що систематичний моніторинг на основі дозорного епідеміологічного нагляду за грипом є більш ефективним та економічно вигідним. Однак це не виключає необхідності проведення рутинного епіднагляду, який слід передбачити в системі Державної санепідемслужби, зважаючи на її реформування.

Майбутнє науки, що займається грипом, лежить у площині молекулярно-генетичних досліджень, створення специфічних противірусних препаратів, стеження за резистентністю вірусів до них, вивчення ефективності грипозних вакцин та екологічних аспектів вірусів грипу.

Ключові слова: грип, епідеміологічний нагляд, філогенетичний аналіз, віруси грипу, генетичні особливості, антигенні характеристики.

За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) у структурі інфекційної патології абсолютно переважають і складають від 95 до 98 %.

Незважаючи на значну увагу та велику кількість досліджень [1-4], епідемічний процес з грипу та ГРВІ, на наш погляд, продовжує перебігати за своїм, тільки цим інфекціям притаманним сценарієм. Наприклад, надзвичайно рання епідемія 1995 р., спричинена вірусом грипу А(Н1N1) – повністю вклалася в грудень, або надзвичайно пізня епідемія грипу 2006 року – березень-квітень, надзвичайно ранній початок пандемічного підйому, спричиненого новим вірусом А(Н1N1)pdm, припав на жовтень 2009 р.

Коли йде мова про глобалізацію інфекцій, то грип та ГРВІ є найтипівішими прикладами цього процесу.

Тому лише в останні роки завдяки створенню системи моніторингу в масштабах, що охоплює практично всі країни Земної кулі в рамках програми ВООЗ, з'явилася можливість напрацювати алгоритми прогнозування, і то на дуже короткий термін, як правило – на наступний епідемічний сезон.

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» проблему грипу та ГРВІ розробляє біля 40 років. Протягом цих років на базі Інституту функціонував Центр грипу, що був організований для здійснення епідеміологічного та вірусологічного моніторингу за грипом у межах країни. З 2007 р., після створення Центру грипу як самостійної структури МОЗ України, функціонування рутинного епідеміологічного нагляду перейшло до цього Центру, в Інституті основна увага була сконцентрована на впровадженні дозорного нагляду за грипом.

В Інституті проводиться етіологічне прогнозування, з 2008 р. розробляється сучасний фундаментальний напрямок – філогенетичний аналіз вірусів грипу, проводиться ідентифікація ізольованих у країні вірусів на рівні штаму завдяки запатентованому методу одержання штамоспецифічних діагностичних сироваток на тваринах. Інститут взяв безпосередню участь у підготовці наказів

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

з грипу МОЗ – № 30 від 09.02.1998 р., № 488 від 17.07.2006 р. Фахівцями Інституту розроблено новий сучасний наказ з грипу та подано до Міністерства охорони здоров'я України на затвердження. Видано Методичні рекомендації з реагування на пташиний грип [5] і планування та організацію заходів проти пандемічного грипу [6].

На базі Інституту регулярно проходять навчання вірусологи як з нашої країни, так і з інших країн. Починаючи з 2008 до 2011 рр., навчання пройшли фахівці Одеської, Дніпропетровської, Донецької, Харківської, Львівської, Тернопільської, Черкаської, Хмельницької, Запорізької областей, м. Києва, м. Севастополя, Казахстану та Киргизстану.

Значна поширеність грипу зумовлена постійною мінливістю збудника, причинами якої є фрагментарний геном вірусу. Характер змін, що відбуваються у вірусах, є різним. «Антигенний дрейф» зумовлений постійними мутаціями в генах вірусів грипу, що призводять до постійних змін їх антигенних характеристик. Саме «антигенний дрейф» є вірусологічною причиною щорічних епідемій. Так званий «антигенний шифт» виникає внаслідок суттєвих змін у геномі вірусу за рахунок реасортацій або рекомбінацій, зокрема вірусів грипу людини та вірусів грипу птахів або тварин. Він є причиною появи нових гемаглютининів або нових комбінацій гемаглютиніну та нейрамінідази, що призводить до появи пандемічного вірусу.

У 2009 р. виникла чергова пандемія грипу, спричинена абсолютно новим реасортантним вірусом грипу A(H1N1)pdm. Цей збудник утворився внаслідок потрібної рекомбінації вірусу грипу людини, вірусу грипу свиней та вірусу грипу птахів.

Мета роботи – окреслити сучасні наукові аспекти проблеми грипу в Україні та перспективи і напрямки їх вирішення.

Невпинна мінливість збудника грипу поставила людство перед необхідністю постійно проводити епідеміологічний нагляд за грипом. Саме це дозволяє вчасно реагувати на зміну ситуації, появу нових вірусів, а також вживати необхідних заходів.

Оцінюючи значні збитки здоров'ю населення та економіці, які спричиняють щорічні епідемії грипу, в 2002 р. ВООЗ розробила «Всесвітню програму дій з епіднадзора і боротьби з грипом» з метою зниження захворюваності та смертності від грипу. Дані в цю систему надходять від клініцистів, епідеміологів і вірусологів з 53 країн Європейського регіону ВООЗ. Регіональний епідеміологічний нагляд спрямований на зниження в країнах

регіону захворюваності та смертності, пов'язаних з грипом.

Відповідна лабораторна мережа складається з визнаних ВООЗ національних центрів з грипу та європейської мережі референс-лабораторій з грипу людини. Епідеміологічний нагляд в Україні здійснюється відповідно до комплексно-цільових програм, спеціально розроблених для кожної нозологічної форми інфекційних хвороб. З 1986 р. в Україні діє налагоджена система епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними інфекціями, в якій задіяно 10 міст, що розташовані у різних географічних зонах країни: Вінниця, Дніпропетровськ, Донецьк, Запоріжжя, Київ, Львів, Одеса, Сімферополь, Харків та Чернігів. Дані про кількість захворілих надходять з цих міст щотижнево, незалежно від сезону – протягом всього року.

Системи епідеміологічного нагляду країн, які входять до складу Європейського бюро ВООЗ, мають суттєві відмінності. У більшості країн Європи рутинний епіднагляд взагалі не проводиться, проте дуже широко запроваджений дозорний епіднагляд за грипоподібними захворюваннями та тяжкими гострими респіраторними захворюваннями, які підкріплюються вірусологічними дослідженнями. Наприклад, в Греції, Ірландії, Норвегії, Нідерландах, Словаччині, Польщі та Швейцарії реєструються лише грипоподібні захворювання (ГПЗ/ILI – influenza-like illness), а в Бельгії, Великобританії, Північній Ірландії та Естонії епіднагляд проводиться як за грипоподібними, так і за гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ/ARI – acute respiratory infections). Однак, в деяких країнах дані щодо рівнів захворюваності вносяться лише в епідемічний період.

Одним з різновидів епідеміологічного нагляду є дозорний епідеміологічний нагляд, який дозволяє оцінити епідеміологічну ситуацію в певних групах населення на певній території та скласти уявлення про епідемічну ситуацію у цілому в країні. На сучасному етапі мережа дозорного епіднадзора існує на регіональному та національному рівнях у більшості країн Європи, що дозволяє інтегрувати епідеміологічні та вірусологічні дані. На теперішній час, за даними щотижневого бюлетеня Європейського бюро ВООЗ, з 53 країн, які беруть участь у системі епідеміологічного нагляду за грипом, 9 країн (Вірменія, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Республіка Молдова, Російська Федерація, Румунія, Сербія та Україна) надають дані дозорного епіднадзора за ГПЗ та тяжкими гострими рес-

піраторними захворюваннями (ТГРЗ) до сайту Euroflu. У системі дозорного епіднагляду бере участь певна кількість лікарень і медичних працівників, що залежить від країни, в якій проводиться нагляд, та спроможності медичної служби.

В Україні мережа системи дозорного епіднагляду за всіма типами та підтипами вірусів грипу, що циркулюють серед населення України, була створена для: розробки національної політики контролю за грипом на основі інформації про сезонність, захворюваність в окремих групах населення та тяжкість перебігу, а також даних моніторингу вірусів, що циркулюють. Ця інформація дозволяє щорічно оновлювати вакцини проти грипу, виявляти нові віруси грипу, які можуть мати пандемічний потенціал, та проводити моніторинг резистентності до антивірусних препаратів, а також своєчасно виявляти, розслідувати та реагувати на спалахи грипу, в тому числі зумовленого новим зміненим варіантом вірусу, що здатен спричинити пандемію.

Саме Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної Академії медичних наук України є установою, яка координує діяльність системи дозорного нагляду за грипом в країні. З цією метою в 2008 р. було визначено чотири міста в різних географічних зонах країни (Дніпропетровськ, Одеса, Київ та Хмельницький), де обрано 18 лікарень (включаючи інфекційні) та поліклінік – як дитячих, так і дорослих, було проведено навчання медичного персоналу щодо визначення категорій хворих, які відповідають визначенню випадку грипоподібного та тяжкого гострого респіраторного захворювання, а також – у кого з них найбільш доцільно відбирати матеріал для вірусологічних досліджень з метою виявлення вірусів грипу. Дозорний нагляд за грипом дозволяє оптимізувати та здешевити нагляд за рахунок зменшення обсягів досліджень і покращення якості отриманих епідеміологічних та вірусологічних даних.

У період з жовтня по травень Інститут розміщує узагальнену щотижневу інформацію про грип, одержану на основі даних дозорного нагляду за грипом в країні на сайті <http://duieih.kiev.ua> для широкого ознайомлення.

Незважаючи на активне впровадження системи дозорного нагляду за грипом в країні, вважаємо, що система рутинного епіднагляду поки що є необхідною, оскільки збір епідеміологічної інформації про кількість хворих на грип та ГРВІ з усіх областей, а також оперативні повідомлення

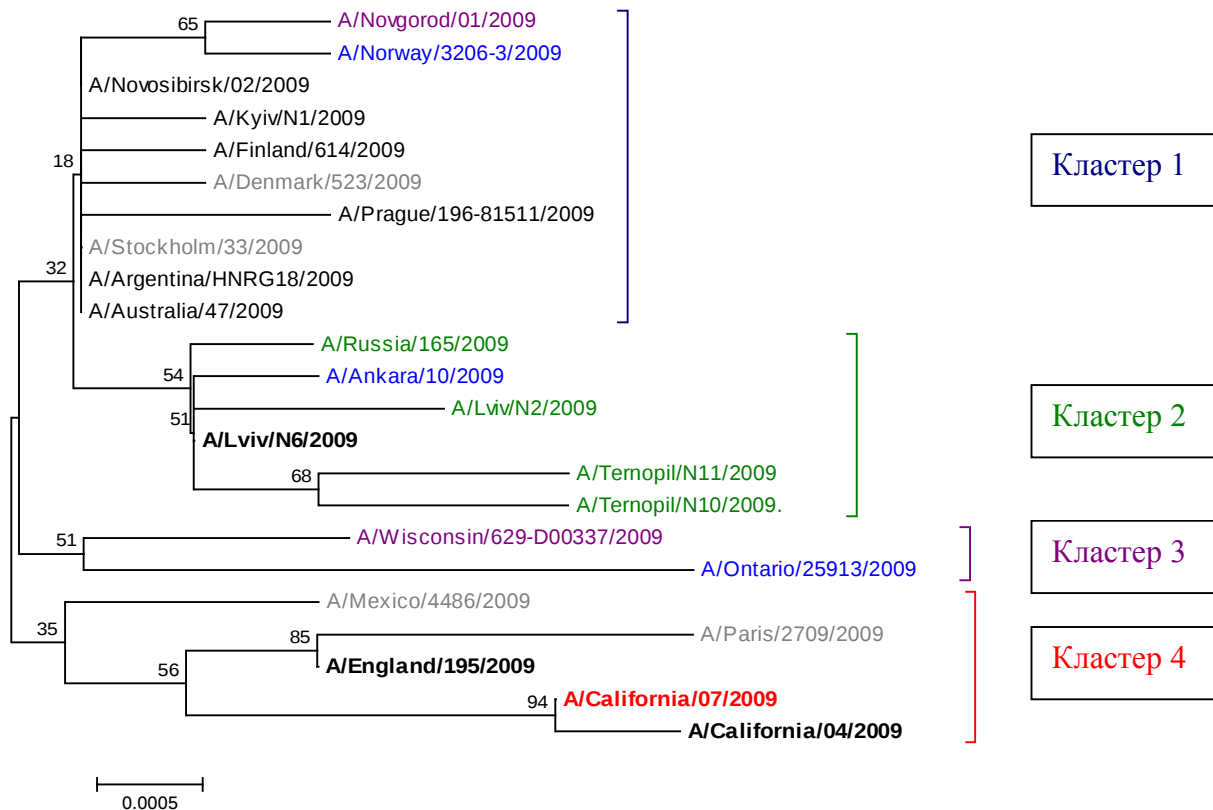
про спалахи залишаються важливою складовою для введення протиепідемічних заходів.

З 2000 р. Україна включена в світову систему вірусологічного нагляду за грипом. Інститут, починаючи з 2006 р., направляє українські штами вірусів грипу до двох світових центрів грипу – у м. Атланту (Сполучені Штати Америки) та у м. Лондон (Об'єднане Королівство Великобританії). Так, минулого сезону грипу 2011-2012 рр. в Інституті з позитивних на грип зразків матеріалу від хворих, відібраних системою дозорного нагляду, що були виявлені методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), виділено 130 вірусів грипу на культурі клітин, 101 з яких був відправлений до цих світових центрів грипу. Там було проведено підтвердження їх генетичної та антигенної належності згідно з ідентифікацією в нашій країні, а також детальне вивчення і порівняння з вірусами, надісланими з інших країн. Це дає змогу враховувати одержану інформацію про українські віруси при відборі штамів для формування рекомендацій щодо складу вакцин до кожного наступного епідемічного сезону. Тобто Україна робить свій внесок у формування складу актуальних вакцин проти грипу в світі.

З 2008 р. Інститут є учасником програми ВООЗ з контролю якості лабораторних досліджень з грипу – як на культурі клітин, так і методом ПЛР. Проте, що рівень виконання цих досліджень відповідає міжнародним стандартам, свідчать одержані сертифікати відповідності від 31.10.2011 р. та від 31.10.2012 р.

Крім того, в Інституті проводиться вивчення еволюційних зв'язків між вірусами грипу, що спричинили захворювання в різні роки у різних країнах, застосовуючи метод філогенетичного аналізу. Використання цього методу є незамінним при ідентифікації та типуванні нових вірусів, а також для визначення регіонів світу, з яких заносяться нові віруси до нашої країни. Візуалізація філогенетичного аналізу у вигляді побудованих дендрограм (або філогенетичних дерев) дозволила наочно відстежити генетичну спорідненість різних за походженням та територією ізоляції вірусів грипу. Фундаментальні роботи Інституту в цьому напрямку за останні декілька років довели, що перші пандемічні віруси грипу A(H1N1)pdm 2009 р. (травень-серпень) були занесені з країн Західної Європи, а ті, що спричинили інтенсивний підйом захворюваності та багато летальних випадків – з Росії. Одна з дендрограм зображена на малюнку 1.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 1. Філогенетичне дерево послідовностей генів гемаглютиніну українських і зарубіжних ізолятів пандемічних та інших вірусів грипу, побудоване методом NJ, модель Kimura з 1000 бутстреп реплікацій.

Як видно з дендрограми на малюнку 1, українські віруси розмістилися в межах двох кластерів: A/Lviv/N2/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Ternopil/N10/2009 та A/Ternopil/N11/2009 – поряд з ізолятами, виділеними в Росії та Туреччині (кластер 2); а ізолят A/Kyiv/N1/2009 розташувався у межах іншого кластеру (кластер 1), поряд з вірусами з Європейських країн і навіть США та Австралії. Очевидно, що осінні ізоляти зі Львова та Тернополя не походять від літнього ізоляту A/Kyiv/N1/2009, а були занесені в Україну пізніше.

Віруси грипу A(H3N2), виділені в Україні в 2012 р., належали до 5 різних генетичних груп, їх популяція була генетично та антигенно різноманітна, що свідчить про множинне занесення вірусів грипу на територію України з різних територій.

Висока генетична спорідненість (до 99 %) українських ізолятів до вірусів, виділених в інших країнах протягом трьох епідемічних сезонів, свідчить про заносний характер епідемій грипу в Україні, а розподіл українських вірусів у межах різних генетичних кластерів вказує на різні шляхи занесення їх в Україну. Крім сиквенсів україн-

ських ізолятів для побудови дендрограм нами було використано дві світові бази даних генетичних послідовностей вірусів грипу, а саме – ресурси NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov) та GISAID (<http://platform.gisaid.org>). В останній на сьогодні зібрані послідовності генів вірусів грипу з усього світу.

Вчені нашого Інституту займаються також визначенням протівірусної активності препаратів шляхом виявлення наявності та долі резистентних до протівірусних препаратів вірусів грипу в їх загальній популяції в країні. Це дозволяє мати інформацію, чи будуть ефективними ці препарати для лікування хворих на грип. Завдяки співробітництву Інституту із світовими центрами грипу в Лондоні та в Атланті, за останній епідемічний сезон було вивчено 101 український ізолят вірусу грипу на наявність мутацій, що відповідають за резистентність до озельтамівіру та занамівіру, а також проведено вивчення активності їх нейрамінідази в присутності обох протівірусних препаратів (метод MUNANA). З усіх досліджених українських вірусів сезону 2011-2012 рр., як A(H3N2), так і B не було знайдено

резистентних варіантів до інгібіторів нейрамінідази (<http://www.nimr.mrc.ac.uk>).

Щороку Інститут укладає та надає до МОЗ України прогноз щодо грипу для України, в якому відображається як прогнозована інтенсивність наступного епідемічного підйому грипу, так і штами вірусів грипу, які будуть переважними його збудниками. За останні 15 років епідеміологічні та вірусологічні прогнози щодо грипу в Україні в 75 % випадків частково або повністю підтвердились.

Спираючись на проведені в Інституті багато-планові дослідження та враховуючи ситуацію, яка склалася у світі з грипу, в наступному епідемічному сезоні 2012-2013 рр. в Україні прогнозується спільна циркуляція вірусів грипу А(Н3N2), а саме – нового штаму А/Вікторія/361/2011, який поки що не зреалізував у нашій країні свої епідемічні потенції, а також нового для України штаму вірусу грипу В/Вісконсін/1/2010, який належить до філогенетичної гілки В/Ямагата/16/88. Не виключена можливість циркуляції вірусу грипу А/Каліфорнія/7/2009 (H1N1), але його роль в епідемічному процесі буде другорядною. Слід звернути увагу, що всі ці три штами увійшли до складу актуальних сезонних вакцин проти грипу для країн Північної півкулі на сезон 2012-2013 рр. як такі, що рекомендовані ВООЗ для виробників грипозних вакцин.

За даними ВООЗ, своєчасна вакцинація актуальними грипозними вакцинами перед епідемічним сезоном є найефективнішим засобом для профілактики грипу. Однак, на відміну від імунізації проти інших інфекційних хвороб, вакцинація проти грипу має свої унікальні особливості, зокрема: щепитися потрібно щороку, оскільки штамовий склад вакцин змінюється кожного року відповідно до мінливості збудників у природі; велика кількість населення потребує щорічної вакцинації – якнайменше 25-30 %, оскільки така кількість осіб входить до груп ризику. Виходячи з вищезазначеного та з урахуванням досвіду розвинутих країн Європи, вважаємо, що вакцинація груп ризику має бути обов'язковою і забезпечуватись державою та страховими компаніями – залежно від категорій населення.

З урахуванням останньої пандемії грипу, яка пройшла в світі у 2009-2010 рр., пріоритетними групами населення, що потребують щеплення, на сьогодні експерти ВООЗ вважають такі: вагітні, медичні працівники, діти 6-59 місяців, люди похилого віку, особи з обтяженими станами (діабет, астма та ін.).

Терміни проведення вакцинації проти грипу залежать від кліматичної зони (періоду настання зими). Тому для нашої країни імунізацію слід проводити у жовтні-листопаді зареєстрованими в Україні та дозволеними до використання грипозними вакцинами. Часто постає питання: скільки часу необхідно для утворення імунного захисту? Для дорослих – це 10-14 днів, а для дітей до 3 років або тих, хто ніколи не був щеплений проти грипу і не хворів на грип – 1,5 міс. Цим особам необхідно провести дворазові щеплення по півдозі з інтервалом в 4 тижні. Згідно з думкою експертів ВООЗ, щеплення можна робити і в більш пізні терміни, але гарантований ефект досягається, якщо вакцинація зроблена не пізніше, ніж за 2 тижні до початку епідемічного підйому захворюваності.

За останні 15 років з тієї пори, коли перші високоякісні грипозні вакцини були зареєстровані та дозволені до використання в країні, найвищий показник щепленості проти грипу припав на 2005 р., причому – лише за рахунок мобілізації зусиль у зв'язку із спалахом пташиного грипу в Криму. Тоді було щеплено більше 900 тис. осіб.

Причинами низького рівня щепленості проти грипу є необізнаність та непереконаність лікарів у важливості, користі та безпеці щеплень, а також широка антивакцинна кампанія, що призводить до підриву безпеки країни, тим більше, що Україна є залежною від поставок вакцин з інших держав, оскільки не має власного виробництва.

Виходячи з даних закордонних авторів та враховуючи розробки, що проводяться в Інституті, визначення потенційних резервуарів для утворення нових реасортантних варіантів вірусів, які можуть виникнути за рахунок обміну генетичною інформацією вірусів грипу людини та тварин і птахів, а також пошук нових генетично змінених вірусів є вкрай необхідним. При таких перетвореннях можуть з'явитися потенційно небезпечні віруси, зокрема пандемічні. Такими резервуарами можуть бути, наприклад свині або свійські водоплавні птахи. Слід зазначити, що серед птахів циркулює величезна кількість вірусів грипу з різними комбінаціями гемаглютиніну (їх налічується 16 типів) і нейрамінідази (налічується 9 типів), тому кількість можливих комбінацій, відповідно, сягає 144. Останній пандемічний штам утворився саме за рахунок запозичення генетичної інформації людським вірусом грипу у вірусів грипу свиней та птахів. Однак ця перспективна і важлива для вивчення проблема організаційно й методично досить складна для розв'язання.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Отже, стратегія боротьби з гострими респіраторними вірусними інфекціями та грипом повинна мати системний характер і включати комплекс заходів: розробку та впровадження державної програми протидії поширенню грипу та ГРВІ як основного документа для координації відповідних дій; приведення нормативно-правової бази щодо забезпечення імунопрофілактики грипу та ГРВІ до вимог чинного законодавства; створення системи моніторингу та оцінки епідемічної ситуації, а також проведення протиепідемічних заходів; розробку національних уніфікованих підходів щодо планування вакцинопрофілактики грипу з метою забезпечення не менш ніж 20 % охоплення населення; проведення системної санітарно-просвітницької роботи, особливо через засоби масової інформації, щодо пропагування вакцинопрофілактики грипу; створення та оснащення на базі інфекційних стаціонарів сучасних відділень інфекційної реанімації.

Таким чином, ефективне розв'язання існуючих проблем щодо протидії розповсюдженню гострих респіраторних захворювань і грипу потребує системних дій центральних й місцевих органів державної виконавчої влади, закладів охорони здоров'я всіх рівнів [7].

Висновки

1. Наукові аспекти грипу, які розробляються в країні, необхідно удосконалювати з розширенням досліджень для вивчення потенційних резервуарів утворення нових реасортантних варіантів вірусів.

2. Систематичний моніторинг, що ґрунтується на основі дозорного епідеміологічного нагляду за грипом, є більш ефективним та економічно вигідним. У той же час це не виключає необхідність проведення рутинного епіднагляду, який слід передбачити в системі Державної санепідемслужби, зважаючи на її реформування.

3. Майбутнє науки, що займається грипом, лежить у площині молекулярно-генетичних досліджень, створення специфічних противірусних препаратів, стеження за резистентністю вірусів до них, вивчення ефективності грипозних вакцин та екологічних аспектів вірусів грипу.

Література

1. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. / Дж. Бартлетт. – М.: Бином, 2000. – С. 190-192.
2. The WHO Regional Office for Europe. – www.euroflu.org. неделя 20-38: 14/05/2012-23/09/2012.
3. Сводная информация по сезону гриппа 2011-2012 гг. в Европейском регионе ВОЗ. – 2012. – С. 6.
4. Localization of epitopes recognized by monoclonal antibodies that neutralized the H3N2 influenza viruses in man / [J. Okada, N. Ohshima, R. Kubota-Koketsu et al.] // J. Gen. Virol. – 2011. – Vol. 92. – P. 230-241.
5. Епідеміологічний нагляд і контроль за випадками сезонного та пташиного грипу у людей: Метод. реком. для служб охорони здоров'я України / [Л.М. Мухарська, М.М. Аронова, А.Ф. Фролов та ін.] – Київ, 2008. – 88 с.
6. Реагування служби охорони здоров'я України на пандемічний грип: Метод. реком. для служб охорони здоров'я / [Мухарська Л.М., Аронова М.М., Фролов А.Ф. та ін.] – Київ, 2009. – 136 с.
7. Богатирьова Р.В. Детермінанти здоров'я та національна безпека / Р.В. Богатирьова. – Київ, 2011. – 446 с.

STATE AND PROSPECTS OF FLU PROBLEMS DEVELOPMENT IN UKRAINE

V.F. Mariyevskyi

SUMMARY. *The analysis of the influenza surveillance in Ukraine and in the world, role in this L.V. Hromashevskyi Epidemiology and Infectious Diseases Institute of AMS of Ukraine was conducted. Conclusions are made that the systematic monitoring on the basis of epidemiology supervision patrol after flu is more effective and economic advantageous. However, it doesn't eliminate the necessity of leadthrough of conservative epidemiology supervision, which follows to foresee in the system of Government sanitary epidemiology service, because of its reformation.*

The future of science, which is engaged in flu lies inplane molecular genetic researches, creation of specific antiviral preparations, surveillance after viruses resistans to them, study of efficiency of influenza vaccines and ecological aspects of viruses of flu.

Key words: *influenza, epidemiology supervision, phylogenetic analysis, viruses of flu, genetic features, antigen descriptions.*

Отримано 7.12.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 616-036.21.921.5.083.2

С.В. Степанюк, А.П. Мироненко, М.Г. Люльчук, С.І. Доан, М.Я. Співак
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ТЕСТ-СИСТЕМИ
«DIA INFLUENZA H1N1» ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПАНДЕМІЧНОГО
ВІРУСУ ГРИПУ А/H1N1/2009 НА ОСНОВІ МЕТОДУ REAL-TIME
RT-PCR

ПрАТ НВК «Діапроф-Мед», Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Представлені дані з розробки діагностичної тест-системи у форматі двостадійного мультиплексного RT-PCR аналізу в режимі реального часу (Real-Time) для виявлення та генотипування пандемічного вірусу грипу А/H1N1/2009. Наведено результати клінічних досліджень тест-системи «DIA Influenza H1N1» для виявлення РНК пандемічного вірусу грипу А/H1N1/2009 (Каліфорнійські штами) в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». За результатами випробувань встановлено, що тест-система є ефективною та специфічною для виявлення каліфорнійських штамів пандемічного вірусу грипу А/H1N1/2009 і може бути використана для діагностики захворювання, що зумовлене цим штамом вірусу. Проведені клінічні випробування в ході державної реєстрації в МОЗ України показали чутливість та специфічність тест-системи «DIA Influenza H1N1» на рівні 100 %. Отримано реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 9533/2010 від 01.07.2011.

Ключові слова: пандемічний вірус грипу А/H1N1/, полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (Real-Time ПЛР), діагностична тест-система.

Віруси грипу А займають важливе місце в структурі захворюваності людей на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), що складають до 90 % від усіх інших інфекційних хвороб [1, 2]. За даними ВООЗ, тільки тяжкими формами грипу в світі щорічно хворіють 3-5 млн осіб, з них 45-60 % – діти. Економічні збитки від сезонного епідемічного грипу становлять, в середньому, близько 85 % економічних втрат від інфекційних хвороб у цілому [3].

За даними епідеміологічного моніторингу МОЗ України, в епідемічному сезоні 2010-2011 рр. загальна захворюваність на грип була меншою по-

рівняно з минулими роками, але в структурі вірусів грипу цього сезону пандемічний грип А/H1N1/2009 продовжує домінувати [4-7]. За оцінками експертів ВООЗ, на кінець 2011 р. грип А/H1N1/2009 з моменту його виявлення в Мексиці та Каліфорнії в 2009 р. вже забрав життя понад 18 400 чоловік в усьому світі. Не зважаючи на те, що в 2010 р. було оголошено кінець пандемії, ВООЗ застерігає, що «локальні спалахи різних величин», швидше за все, продовжаться [3]. Цей штам вірусу продовжує циркулювати в людській популяції та на сьогодні практично витіснив сезонні штами А/H1N1/, тому точна діагностика Каліфорнійського штаму вірусу залишається актуальною проблемою.

Досвід боротьби з грипом, накопичений за останні роки, показав, що для розробки та проведення ефективних протиепідемічних заходів необхідне чітке функціонування системи постійного моніторингу за циркуляцією вірусу грипу, що базується на використанні лабораторних методів точної і швидкої ідентифікації та характеристиці циркулюючих штамів вірусу грипу А [8, 9]. Серед методів лабораторної діагностики грипу найбільш ефективним на сьогодні визнаний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Порівняно з методами культурального підходу, ПЛР має більш високу чутливість, швидкість отримання результатів та є безпечним для персоналу [10]. Істотно виграє метод ПЛР і в порівнянні з серологічними методами, оскільки дозволяє виявляти віруси грипу на самих ранніх стадіях інфекції, задовго до появи антитіл, що дає можливість лікарям-клініцистам і лікарям-епідеміологам розпочати етіотропне лікування та проведення протиепідемічних заходів [11, 12].

Метою нашої роботи було дослідити діагностичні характеристики розробленої науковцями

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПрАТ НВК «Діапроф-Мед» тест-системи «DIA Influenza H1N1», використовуючи клінічні зразки хворих на грип, у тому числі від хворого на пандемічний грип A/H1N1/2009, які пройшли підтвердження в лабораторії ВООЗ (Великобританія), а також клінічні зразки здорових людей.

Матеріали і методи

Клінічні зразки носоглоткових змивів хворих на ОГРВІ людей. Під час клінічних випробувань були використані 12 клінічних зразків від хворих на сезонний грип, 2 із яких від одного хворого на пандемічний грип A/H1N1/2009, а також 8 зразків клінічного матеріалу здорових людей. Зразки були одержані з лабораторії грипу ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

Виділення РНК вірусів. Виділення та очищення вірусної РНК проводили з використанням набору реактивів, що входить до складу тест-системи «DIA Influenza H1N1»: NucleoSpin RNA Virus Kit (Macherey-Nagel GmbH, Germany) відповідно до протоколу виробника. Для моніторингу крос-контамінації під час виділення РНК використовували негативні контролю (проби стерильної води, не контаміновані ДНК / РНК). Для підвищення ефективності етапу виділення РНК в кожну пробу клінічного зразка додавали внутрішній контрольний зразок (IC).

Real-Time ПЛР аналіз. Двостадійну мультиплексну Real-Time RT-PCR проводили, використовуючи компоненти тест-системи «DIA Influenza H1N1» (відповідно до інструкції виробника) та за допомогою приладу ABI PRIZM 7500 (Applied Biosystems, USA) в лабораторії грипу Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України.

Визначення специфічності та чутливості ПЛР тест-системи. Специфічність мультиплексної Real-Time RT-PCR оцінювали, використовуючи клінічні зразки здорових людей. Чутливість тесту визначали за допомогою позитивних клінічних зразків, підтверджених в лабораторії ВООЗ (Великобританія).

Результати досліджень та їх обговорення

Розроблена ПрАТ НВК «Діапроф-Мед» тест-система «DIA Influenza H1N1» призначена для виявлення клінічних зразків, що містять РНК тільки пандемічних вірусів грипу A/H1N1/2009 (Каліфорнійські штами) з наступною ідентифікацією генів гемаглютинину H1 і нейрамінідази N1 у форматі двостадійного мультиплексного Real-Time RT-PCR аналізу.

На базі ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

були проведені випробування тест-системи в ході державної реєстрації в МОЗ України.

Під час випробувань були використані клінічні зразки хворих на сезонний або пандемічний грип A/H1N1/2009, а також зразки клінічного матеріалу здорових людей. Відповідно до методики, що описана в інструкції до тест-системи, РНК вірусу грипу виділяли з 150 мкл клінічного зразку, до якого додавали 5 мкл внутрішнього контролю (IC) на етапі лізису зразка.

На 1-й стадії Real-Time RT-PCR аналізу, використовуючи *Master Mix I* тест-системи «DIA Influenza H1N1», що містить праймери і ДНК-зонд, специфічні до висококонсервативної ділянки геному вірусу грипу типу А, проводили скринінговий відбір клінічних зразків, які містять лише РНК вірусу грипу А. До складу *Master Mix I* також входять праймери та ДНК-зонд внутрішнього контролю (IC), за результатами ампліфікації якого оцінювали ефективність процесу виділення РНК із клінічного зразку та самої RT-PCR. Введення внутрішнього контролю на етапі виділення РНК дозволяє виявити зразки з хибно негативними результатами [12].

Аналіз результатів 1-ї стадії. Після першого етапу аналізували лише ті зразки, в яких виявлено чіткий сигнал внутрішнього контролю (канал JOE). Якщо в зразку не було виявлено позитивного сигналу по каналу JOE, його бракували і проводили повторне виділення РНК з клінічного матеріалу. Ті зразки, в яких були зафіксовані позитивні сигнали по двом каналам FAM (вірус грипу А) та по каналу JOE (внутрішній контроль), визначали позитивними (що містять РНК вірусу грипу А) і далі тестували на 2-й стадії: генотипування за генами гемаглютинину H1 та нейрамінідази N1. Ті зразки, в яких був позитивний сигнал внутрішнього контролю (канал JOE), але негативний результат по каналу FAM (вірус грипу А), визначали як негативні (що не містять РНК вірусу грипу А). Серед 20 проаналізованих клінічних зразків виявлено 12 позитивних (зафіксовано флуоресцентний сигнал по каналу FAM) та 8 негативних зразків (в яких не було зафіксовано флуоресцентного сигналу по каналу FAM). В усіх 20 клінічних зразках не було виявлено жодного хибно негативного результату, тобто в кожному зразку був наявний сигнал внутрішнього контролю (IC).

Отже, серед 12 позитивних зразків, у тому числі і зразків від хворого на пандемічний грип, на першій стадії виявлення вірусу грипу А позитивні результати спостерігали в усіх 12 зразках (табл. 1).

Таблиця 1

Результати тестування позитивних клінічних зразків у тест-системі «DIA Influenza H1N1» (pandemic), Діапроф-Мед, Україна

№ п/п	№ зразка	Тест-система «DIA Influenza H1N1» (pandemic), Діапроф-Мед, Україна			
		ІС (внутр. контроль)	Грип А загальний	H1-2009 (pandem)	N1-2009 (pandem)
1	1	+	+	-	-
2	2	+	+	-	-
3	3	+	+	-	-
4	4	+	+	-	-
5	5	+	+	-	-
6	6	+	+	-	-
7	7	+	+	-	-
8	8	+	+	-	-
9	9	+	+	-	-
10	10	+	+	-	-
11	11	+	+	+	+
12	12	+	+	+	+

Позначення: «+» – зафіксовано позитивний флуоресцентний сигнал; «-» – відсутній флуоресцентний сигнал.

На 2-й стадії Real-Time RT-PCR аналізу, використовуючи *Master Mix II* тест-системи «DIA Influenza H1N1», що містить дві пари праймерів і два ДНК-зонди, специфічні до обраних послідовностей генів H1 та N1 пандемічних вірусів грипу A/H1N1/2009 (Каліфорнійські штами), проводили генотипування за вказаними генами в мультиплексному форматі.

Аналіз результатів 2-ї стадії. За результатами ампліфікації даного етапу реакції позитивними вважаються ті зразки, в яких виявлено чіткий сигнал по обом каналам: FAM (гемаглютиніні H1) та JOE (нейрамінідази N1). Всі інші позитивні результати хоча б за одним геном не вважаються позитивними на пандемічний грип, тобто не містять РНК пандемічного вірусу грипу A/H1N1/2009 (Каліфорнійські штами).

Аналіз 12 позитивних клінічних зразків, які були відібрані нами для 2-ї стадії, показав, що на другій стадії генотипування за генами H1 та N1 пандемічних вірусів грипу A/H1N1/2009 позитивний результат був зафіксований в двох зразках від хворого, у якого фахівці Інституту при співпраці з ВООЗ діагностували пандемічний грип A/H1N1/2009 у травні 2009 р. В 10 інших зразках на стадії генотипування зафіксували негативний результат, що свідчить про відсутність в них досліджуваних генів пандемічних вірусів грипу A/H1N1/2009 (Каліфорнійські штами) (табл. 1). Ймовірно, вони містили віруси сезонного грипу з різною комбінацією гемаглютиніну та нейрамінідази.

Висновки

1. Хибно-негативних, хибно-позитивних чи сумнівних результатів не виявлено.

2. Чутливість і специфічність тест-системи «DIA Influenza H1N1» склала 100 %.

3. У 2-х зразках, які пройшли підтвердження в лабораторії ВООЗ (Великобританія) в травні 2009 р., за допомогою тест-системи «DIA Influenza H1N1» також виявлено Каліфорнійський штам грипу A/H1N1/2009.

4. За результатами державних випробувань отримано реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 9533/2010 від 01.07.2011.

Література

- Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: можно ли с ней бороться? / Ю.З. Гендон // Вопросы вирусологии. – 1998. – № 1. – С. 43-46.
- Киселев О.И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О.И. Киселев, И.Г. Маринич, А.А. Соминина. – СПб, 2003. – 244 с.
- <http://www.who.int/mediacentre>
- www.moz.gov.ua
- Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans / [F.S. Dawood, S. Jain, L. Finelli et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2605-2615.
- Amino acid sequence analysis and identification of mutations under positive selection in hemagglutinin of 2009 influenza A (H1N1) isolates / [X. Ding, L. Jiang, C. Ke et al.] // Virus Genes. – 2010. – Vol. 41. – P. 329-340.
- Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings / [C. Fraser, C.A. Donnelly, S. Cauchemez et al.] // Science. – 2009. – Vol. 324. – P. 1557-1561.
- Дзюблик І.В. Грип та його профілактика / І.В. Дзюблик, В.П. Ширококов. – Київ, 2005. – 194 с.
- Пандемический грипп 2009 г. в России. Особенности выделения и биологические свойства вирусов / [Д.М. Даниленко, Н.И. Коновалова, М.Ю. Еропкин и др.] // Вопросы вирусологии. – 2011. – № 2. – С. 34-36.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10. ПЛР для виявлення збудників патологічних процесів: Методичні вказівки 9.9.5.-2003. – Київ, 2003.

11. Wood J. The 2009 influenza pandemic begins / J. Wood // Influenza and other respiratory viruses. – 2009. – Vol. 5. – P. 197-198.

12. Fraga D. Real-Time PCR / D. Fraga, T. Meulia, S. Fenster // Current Protocols Essential Laboratory Techniques 10.3.1-10.3.34

RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF TEST-SYSTEM «DIA INFLUENZA H1N1» FOR DETECTION OF PANDEMIC INFLUENZA VIRUS A/H1N1/2009 ON THE BASIS OF THE METHOD REAL-TIME RT-PCR

S.V. Stepaniuk, A.P. Myronenko, M.H. Liulchuk, S.I. Doan, M.Ya. Spivak

SUMMARY. *This paper presents data on the development of diagnostic test system in the format of two-stage multiplex RT-PCR analysis in real time (Real-Time) for detection and genotyping of pandemic influenza virus A/H1N1/2009. In this report we represent a test system, which has successfully passed clinical trials at the L.V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. According to the results of tests established sensitivity and specificity at the level of 100 %. The registration certificate of Ministry of Public Health of Ukraine № 9533/2010 of 01.07.2011 was received.*

Key words: *pandemic influenza virus A (H1N1), polymerase chain reaction in real time (Real-Time PCR), diagnostic test system.*

Отримано 23.04.2012 р.

© Андрейчин Ю.М., 2012
УДК 616.216.1-002-089.844]-071.3

Ю.М. Андрейчин

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ КІСТКОВОЇ СТІНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СИНУСІТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Досліджено біоптати стінки верхньощелепного синусу у 28 хворих на хронічний верхньощелепний синусит (основна група) і 10 пацієнтів з переломом верхньої щелепи й виличної кістки (група порівняння). Встановлено, що при хронічному синуситі відбувається ремоделювання кісткової тканини стінки пазухи, що відповідає змішаній формі остеодистрофії з розвитком остеопорозу.

Ключові слова: *поліпозний верхньощелепний синусит, папілярна гіперплазія, остеодистрофія, остеопороз, морфометрія.*

Хронічний синусит – інфекційно-запальне захворювання, під час якого втягуються в патологічний процес біляносові пазухи, що триває не менше 12 тижнів.

Хронічний синусит (риносинусит) є одним з найбільш поширених хронічних захворювань. У

США захворюваність ним становить 146 випадків на 1 тис. населення, або близько 30 млн випадків серед дорослого населення щорічно; Кількість звернень за медичною допомогою з приводу цієї патології в США становить близько 18-22 млн випадків щорічно, а прямі витрати на лікування – 3,4-5 млрд доларів у рік [1]. В Україні більше 15 % населення хворіють на гострий та хронічний синусит, а в 30 % випадків ця патологія вчасно не діагностується [2].

У зв'язку з широким розповсюдженням хронічних синуситів, їх патогенез потребує детальнішого дослідження, особливої уваги заслуговують морфологічні зміни. Гістологічні дослідження слизової оболонки верхньощелепного синусу хворих засвідчили інтенсивну проліферацію епітеліоцитів з наступним формуванням несправжніх ворсинок у вигляді поліпів. Зазначені зміни свідчать про

суттєву перебудову слизової оболонки за типом папілярної гіперплазії [3-5]. Разом з тим, вплив хронічного верхньощелепного синуситу на структури кісткового шару стінки пазухи практично не вивчався.

Метою роботи було дослідити морфологічні зміни кісткової тканини стінки верхньощелепної пазухи при хронічних запальних процесах.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 28 хворих на хронічний верхньощелепний синусит: 12 жінок і 16 чоловіків віком від 18 до 63 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в оториноларингологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Тривалість захворювання коливалась від 6 міс. до 10 років. Для морфологічного дослідження бралися фрагменти тканини стінки верхньощелепної пазухи, отримані інтраопераційно.

Групу порівняння склали випадки переломів верхньої щелепи і виличної кістки у 10 пацієнтів віком від 18 до 39 років, без попередньої ЛОР-патології в анамнезі. Доцільність вибору такої групи була обумовлена неможливістю отримати біоптати стінки гайморової пазухи у здорових людей, а також гострим і переважно некротичним характером морфологічних змін при переломах. Це дало змогу провести чітку диференціацію і адекватне зіставлення з досліджуваною групою (хронічний поліпозний верхньощелепний синусит), при якому у патоморфологічній картині на перший план виступали явища запалення.

Для гістологічного дослідження отриманий інтраопераційно біопсійний матеріал (фрагменти стінки верхньощелепної пазухи) фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Зневоднення препаратів здійснювали шляхом проведення їх крізь батарею етилового спирту зростаючої концентрації. В подальшому препарати заливали парафіном. Виготовлення серійних гістологічних зрізів товщиною 7–10 мкм із парафінових блоків проводилося на санному мікромомі. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом, а також за ван Гізоном, що дозволило отримати диференційоване забарвлення різних тканин [6].

Для проведення морфометричного дослідження використовували комплекс автоматизованої мікроскопії. До його складу входили кольорова цифрова камера MAA Group IEEE-1394 1394BMR1340LC-DF, світловий мікроскоп прохідного світла KONUS CAMPUS 1000X, комп'ютер.

Обробку отриманих цифрових зображень гістологічних препаратів проводили за допомогою сертифікованої інформаційно-аналітичної системи для досліджен-

ня клітин людини «MorphoSys» [7]. Морфологічні дослідження проведені на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною (завідувач – проф. Я.Я. Боднар). Автор статті вдячний співробітникам цієї кафедри за консультативну допомогу.

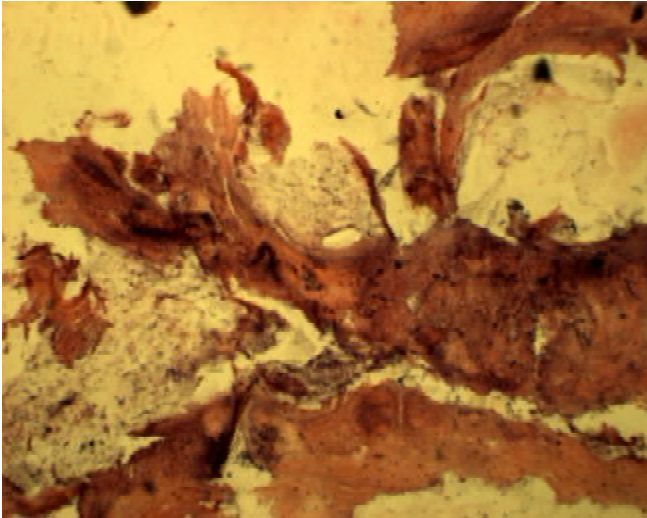
Результати досліджень та їх обговорення

При гістологічному дослідженні біоптатів групи порівняння (при переломах) виявлено, що слизова оболонка стінки верхньощелепної пазухи вистелена багаторядним війчастим епітелієм. Слід зауважити, що локалізація різних типів епітеліоцитів була неоднаковою. Так, диференційовані епітеліальні клітини (війчасті та келихоподібні) сягали вільної поверхні слизової оболонки, а камбіальні клітини (вставні довгі та короткі) локалізувалися в товщі слизової оболонки вздовж базальної мембрани, яка мала звивисту будову. Крім вищезгаданих клітинних елементів, у війчастому епітелії слизової оболонки виявлялися також щетинні клітини з вузькою цитоплазмою та ядром у центрі. В усіх досліджуваних препаратах спостерігалися виражені тією чи іншою мірою ознаки травматизації. Безпосередніми її проявами були ділянки зруйнованої слизової оболонки, а також розлади кровообігу – повнокров'я судин, численні крововиливи.

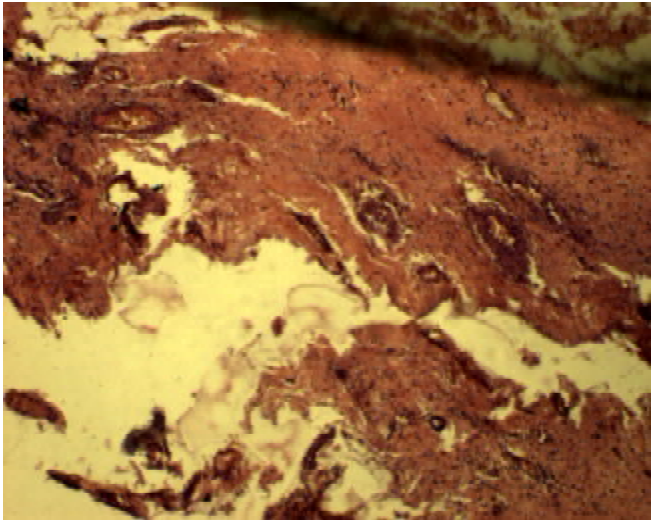
У більшості спостережень при хронічному поліпозному синуситі привертала увагу пізні прояви структурної перебудови слизової оболонки – на перший план виступали атрофічні, деструктивні і склеротичні процеси, які переважали над запальними. Поряд із проліферативними змінами з боку епітеліоцитів виявлено їх деструкцію та обширні ділянки десквамації. Характерно, що ворсинки перепліталися, утворюючи несправжні ходи і формуючи мікрокісти, що створювало морфологічну картину деформуючого синуситу. Стінки таких кістоподібних формацій були вистелені кубічним епітелієм з вогнищевою метаплазією у плоский.

При гістологічному дослідженні біоптатів групи порівняння (при переломах) знайдено фрагменти некротичних кісткових пластинок у компактній речовині кістки (мал. 1, 2). Клітинної реакції навколо них не виявлено, що свідчило про гострий процес. У перифокальних ділянках кістка мала поширену будову, пластинки чітко розмежувалися. Внаслідок гострих змін при травмі змінювалися тинкторіальні властивості кісткової тканини, що проявлялося різною інтенсивністю сприйняття барвників (мал. 3).

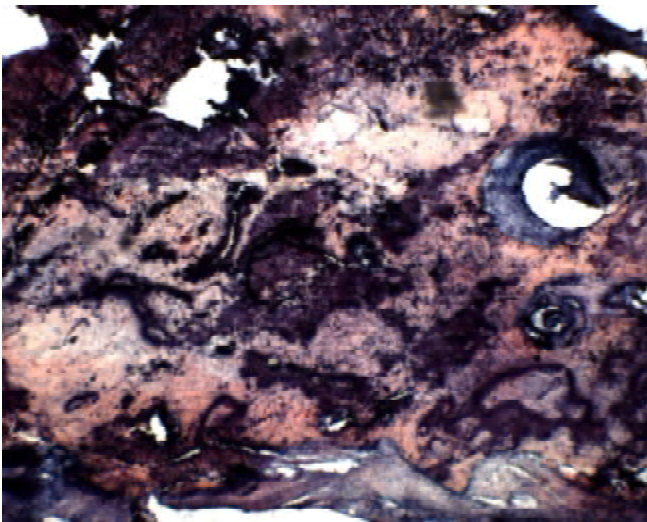
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Кісткова тканина стінки верхньощелепної пазухи при переломі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 7, об. 40.



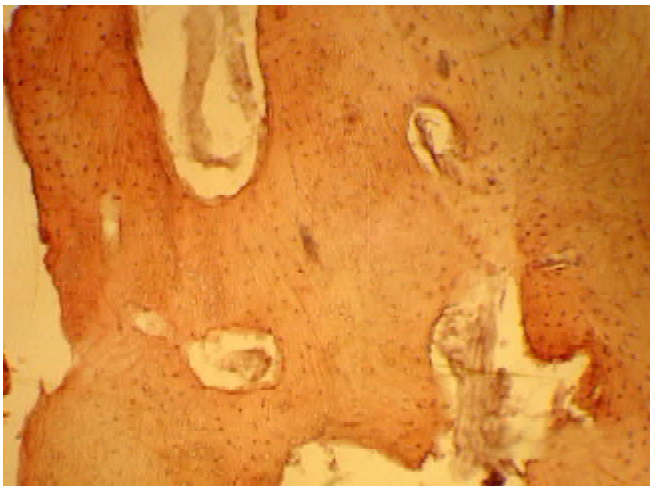
Мал. 2. Кісткова тканина стінки верхньощелепної пазухи при переломі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 7, об. 40.



Мал. 3. Зміна тинкторіальних властивостей кісткової тканини стінки верхньощелепної пазухи при переломі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 7, об. 40.

Вивчення біопсійного матеріалу, отриманого від хворих основної групи, продемонструвало різну форму ушкодження структурних елементів кісткової тканини. Процес структурної перебудови кісткової тканини був дуже активним. У біоптатах стінки верхньощелепної пазухи при пізніх проявах хронічного поліпозного синуситу явища остеопорозу переважали над фіброзним остеїтом. Кісткова тканина була представлена тонкими пластинчастими утворами. Кісткові балки, побудо-

вані з остеонної тканини, утворювали решітчасті структури. Порожнини були розширені, виповнені мезенхімальними клітинами (мал. 4). Спостерігалася підвищена активність остеокластів, які проникали в основну речовину, утворюючи в ній заглибини. Місцями спостерігався перитрабекулярний фіброз, а також остеїдні прошарки навколо розширених гаверсових каналів. Останні пронизували кісткову тканину в різних напрямках, порушуючи структуру компактної тканини.

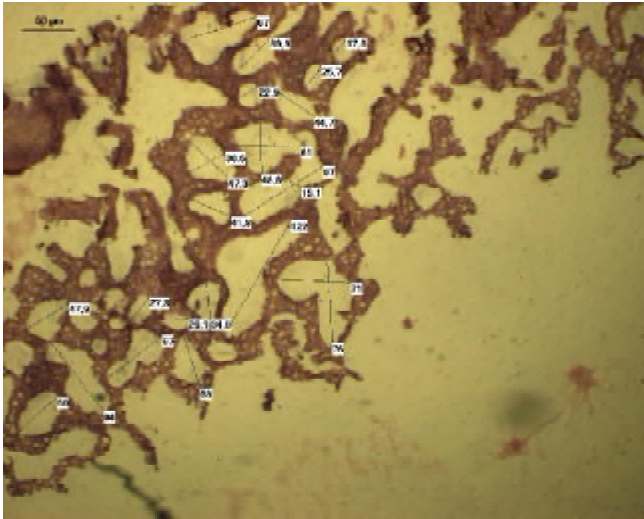


Мал. 4. Кісткова тканина стінки верхньощелепної пазухи при хронічному поліпозному синуситі. Ознаки остеопорозу, острівці мезенхімальних клітин у розширених лакунах кістки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 7, об. 40.

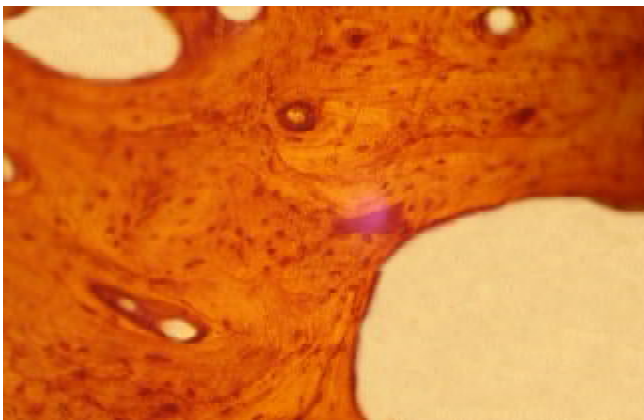
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Окістя було сформоване грубоволокнистою сполучною тканиною, в якій знайдено велику кількість товстостінних судин. В окісті також мали місце явища метаблазії, що проявлялося вогнищевим скупченням хондроцитів і остеобластів.

Отже, при хронічному синуситі знайдено ознаки кісткового ремоделювання високого рівня, що відповідало змішаній формі остеодистрофії. Виявлено остеосклероз компактного компоненту в поєднанні з перетворенням його в губчасту тканину на взірць остеопорозу (мал. 5, 6).



Мал. 5. Кісткова тканина стінки верхньощелепної пазухи при хронічному поліпозному синуситі. Збільшення розмірів кісткових лакун (числами позначені їх діаметри). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 7, об. 40.



Мал. 6. Кісткова тканина стінки верхньощелепної пазухи при хронічному поліпозному синуситі. Ознаки остеосклерозу. Збільшення розмірів кісткових лакун. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10, об. 40.

Морфометричні дослідження тканинних структур, результати яких репрезентовані у таблиці 1, дали змогу об'єктивно підтвердити характер патологічних змін, які відбуваються у слизовій оболонці та кістковій тканині верхньощелепної пазухи при хронічному синуситі, та простежити послідовність ремоделювання зазначених тканин в умовах хронічного запального процесу.

Таблиця 1

Морфометричні параметри структурних елементів кісткової тканини та слизової оболонки стінки верхньощелепної пазухи при різних патологічних станах ($M \pm m$)

Параметри	Перелом кістки, n=10	Хронічний поліпозний синусит, n=28
Площа лакун кістки, $\times 10^{-6} \text{ мм}^2$	$108,6 \pm 15,4$	$51,5 \pm 3,2^*$
Товщина трабекул кістки, $\times 10^{-3} \text{ мм}$	$97,3 \pm 5,2$	$12,8 \pm 2,3^*$

Примітка: * – $p < 0,001$ порівняно з показником при переломі кістки.

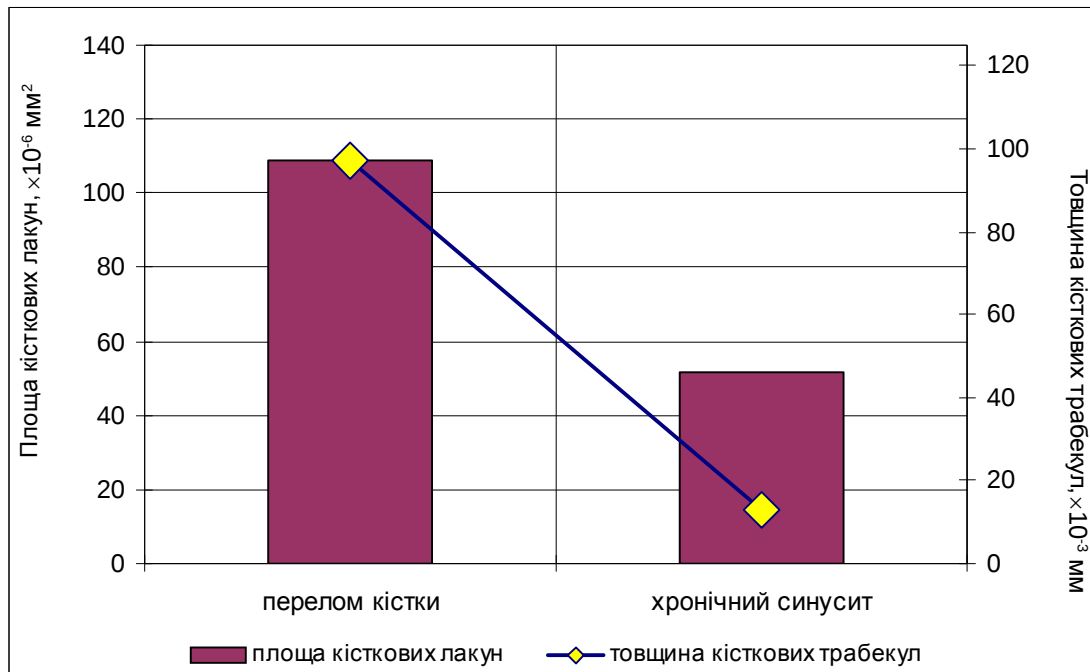
Кількісна морфометрія кісткової тканини показала, що при переломі кістки, тобто у групі порівняння, площа кісткових лакун становила $(108,6 \pm 15,4) \times 10^{-6} \text{ мм}^2$. При хронічному поліпозному синуситі цей показник зменшувався до $(51,5 \pm 3,2) \times 10^{-6} \text{ мм}^2$, тобто на 52,57 % ($p < 0,001$).

Описане ремоделювання кісткової тканини наочно представлено на діаграмі (мал. 7). Так, у групі порівняння товщина кісткових трабекул становила $(97,3 \pm 5,2) \times 10^{-3} \text{ мм}$, а при хронічному поліпозному синуситі зменшувалася до $(12,8 \pm 2,3) \times 10^{-3} \text{ мм}$, тобто на 86,84 %. Встановлено також, що досліджуваний показник істотно відрізнявся від аналогічного в групі порівняння ($p < 0,001$).

Підсумовуючи результати морфометричного аналізу гістологічних препаратів, можна стверджувати, що досліджувані параметри є об'єктивними критеріями ремоделювання тканин стінки верхньощелепної пазухи при запальних і дистрофічних процесах.

Необхідно наголосити, що такі пертурбації морфометричних параметрів повністю відповідали патоморфологічній картині, що спостерігалася при описі гістологічних препаратів, оскільки відображали змішану форму остеодистрофії з переважанням остеопорозу при хронічному синуситі, а динаміка змін морфометричних показників слизової оболонки в таких випадках свідчила про виражені атрофічні процеси в епітелії.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 7. Динаміка змін гістометричних параметрів кісткової тканини верхньощелепної пазухи при різних видах ураження.

Висновки

1. Хронічний верхньощелепний синусит супроводжується кістковим ремоделюванням високого рівня, що відповідає змішаній формі остеодистрофії з розвитком остеопорозу та папілярною гіперплазією слизової оболонки на тлі її атрофічних і деструктивно-склеротичних змін.

2. При хронічному верхньощелепному синуситі зменшується площа лакун у кістковій тканині стінки пазухи – на 52,57 %, а товщина трабекул – на 86,84 %.

Література

1. Хронический синусит. <http://immuno.health-ua.com/article/260.html>
2. Завалий М.А. Метаболические нарушения в клетках мерцательного эпителия при риносинуситах и метод их коррекции / М.А. Завалий, А.Н. Орел, А.Г. Балабанцев // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 5. – С. 62-63.
3. Андрейчин Ю.М. Морфологичні критерії хронічних синуситів / Ю.М. Андрейчин, Я.П. Нагірний // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 78-81.
4. Боєнко С.К. Зміни рецепторного апарату слизової оболонки передньої групи навколосинових пазух при хронічних синуситах / С.К. Боєнко, В.Г. Шлопов, І.О. Талалаєнко, Н.О. Гладкова // Ринологія. – 2012. – № 2. – С. 3-8.
5. Маланчук В.О. Клініко-лабораторні дані та патоморфологічні зміни у верхньощелепній пазусі та щелепі у хворих на хронічний одонтогенний синусит / В.О. Маланчук, В.В. Гри-

горовський, Ізідрах Фаршад // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 6. – С. 39-48.

6. Сорочинников А.П. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство / А.П. Сорочинников, А.Е. Доросевич. – Смоленск: «САУ», 2000. – 476 с.

7. Свідство про реєстрацію авторського права на твір. Комп'ютерна програма «Інформаційно-аналітична система для дослідження та діагностування пухлинних клітин людини «MorphoSys» / О.М. Березький, Ю.М. Батько, Т.В. Дацко, Г.М. Мельник. – № 35888; 30.11.2010.

HISTOLOGICAL AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MAXILLARY SINUS BONE WALL AT CHRONIC SINUSITIS

Yu.M. Andreychyn

The biopsies of the maxillary sinus bone wall in 28 patients with chronic maxillary sinusitis (main group) and 10 patients with a fracture of the upper jaw and cheekbone (comparison group) were studied. It was determined that at chronic sinusitis is occurred the remodeling of sinus bone wall, that corresponds the mixed form of osteodystrophy with development of osteoporosis.

Key words: *polipos maxillary sinusitis, papillary hyperplasia, osteodystrophy, osteoporosis, morphometry.*

Отримано 12.11.2012 р.

О.О. Кучеренко

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕАКЦІЇ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ КРОВІ ДІТЕЙ ПРИ ПНЕВМОНІЯХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Харківський національний медичний університет

Проведено аналіз кількісного вмісту інтерлейкінів (ІЛ) 1 β , 4, 6, ФНП- α в крові хворих на пневмонії хламідійної, бактерійної і вірусної етіології в різні періоди захворювання. Встановлено, що ступінь реакції інтерлейкінів у дебюті патологічного процесу відображає гостроту його розвитку і виразність клінічних проявів. Виявлено можливість використання показників інтерлейкінової відповіді як основи для побудови нових інформативних прийомів ранньої етіологічної розшифровки інфекційних уражень легень у дітей.

Ключові слова: пневмонії, клініка, інтерлейкіни, діти.

Пневмонія – одне з найбільш поширених захворювань дитячого віку [1, 2]. Етіологія, її клінічна картина, питання терапії хворих добре вивчені та достатньо яскраво освітлені в доступній літературі [3-5].

Однак окремі складові патогенезу запальних змін у легенях потребують уточнення і подальшого вивчення [6-8]. Зокрема, залишаються мало дослідженими особливості реакції інтерлейкінів крові дітей при пневмоніях, їх роль у формуванні клінічної картини хвороби, її перебігу та наслідку [9, 10]. А між тим, на думку багатьох авторів, вирішення цих питань може сприяти розкриттю нових шляхів удосконалення лікування хворих і реабілітації реконвалесцентів [11-13].

Мета дослідження – з'ясувати реакцію інтерлейкінів крові дітей при пневмоніях різної етіології і встановити її значення у формуванні клінічної картини хвороби.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 90 дітей віком від 3 місяців до 3 років, хворих на пневмонії. У 30 дітей (1-а група) етіологічним фактором захворювання були хламідії, у 30 (2-а група) – бактерії і у решти 30 (3-я група) – віруси. Групи були репрезентативні за віком, статтю дітей, що їх складають, тяжкістю хвороби та іншими параметрами.

Поряд із загальноприйнятим комплексом обстеження (клінічний огляд, лабораторні та рентгенологічні обстеження) у всіх хворих у динаміці патологічного процесу (гострий період і період ранньої реконвалесценції) визначали рівні інтерлейкінів (ІЛ) 1 β , 4, 6, ФНП- α крові методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Верифікацію діагнозу пневмонії здійснювали на основі ретельного аналізу клініко-анамнестичних, лабораторних даних хворих і результатів рентгенографічного обстеження органів грудної порожнини. Етіологічну структуру запалень легень розшифровували шляхом використання бактеріологічних методів, ІФА, ПЛР і виділення збудника чи його нуклеїнової кислоти з різних біологічних середовищ хворого (трахеобронхіальний секрет, мокротиння, кров), а також виявлення антигена і/або специфічних антитіл у крові.

З метою порівняння показників, що вивчались у хворих, були використані результати обстеження 30 практично здорових дітей аналогічного віку і статі (контрольна група).

Математичний аналіз отриманих цифрових параметрів проведено за допомогою програм *Microsoft, Excel* 2003 на комп'ютері.

Результати досліджень та їх обговорення

У дебюті захворювання в крові усіх хворих визначалось підвищення кількісного вмісту інтерлейкінів ($p < 0,05$) (табл. 1).

При порівняльному аналізі показників рівнів інтерлейкінів дітей різних груп виявлено, що найбільш висока активність реакції цитомединів спостерігається при вірусній природі ураження легень, менш значна – при бактерійній етіології і невисока – при запальних змінах, обумовлених хламідіями ($p < 0,05$). При цьому ступінь підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів відносно фізіологічного становив відповідно: 6-12 разів, 4-10 і 3-4, у той час як протизапального – 4, 3, 2 рази. Наші дані не суперечать результатам, отриманим Н.М. Бережною, S.J. Skinner [14, 15].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Кількісний вміст інтерлейкінів (пг/мл) у крові хворих в дебюті захворювання ($M \pm m$)

Інтерлейкіни	Група			
	1-а	2-а	3-я	контрольна
1 β	110,77 $\pm$ 5,47 ^{1,2,3}	267,05 $\pm$ 4,02 ^{1,3,4}	302,03 $\pm$ 7,08 ^{1,2,4}	26,41 $\pm$ 2,31
4	48,09 $\pm$ 5,13 ^{1,2,3}	83,69 $\pm$ 5,09 ^{1,3,4}	112,01 $\pm$ 4,79 ^{1,2,4}	25,24 $\pm$ 2,41
6	123,33 $\pm$ 4,83 ^{1,3}	132,22 $\pm$ 4,41 ^{1,3}	194,04 $\pm$ 6,93 ^{1,2,4}	34,56 $\pm$ 2,35
ФНП- α	91,59 $\pm$ 5,08 ^{1,2,3}	148,62 $\pm$ 6,59 ^{1,3,4}	232,34 $\pm$ 8,13 ^{1,2,4}	23,88 $\pm$ 2,31

Примітки: тут і далі $p < 0,05$: p_1 – відносно здорових, p_2 – відносно хворих на бактерійну пневмонію, p_3 – відносно хворих на вірусну пневмонію, p_4 – відносно хворих на хламідійну пневмонію.

Ми вважаємо, що різниця в інтерлейкіновій відповіді хворих на пневмонії різної етіології в гострому періоді захворювання може бути використана з метою ранньої, припустимої розшифровки природи інфекційного процесу у легенях.

До періоду ранньої реконвалесценції рівень прозапальних інтерлейкінів у крові всіх хворих

знижувався ($p < 0,05$ порівняно з гострим періодом). Аналогічна динаміка вказаних цитомединів при перебігу багатьох інфекційних захворювань спостерігалась низкою дослідників [16-18].

Однак, зниження рівня прозапальних інтерлейкінів все ж не досягало фізіологічного, зберігаючись таким і у період реконвалесценції ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Кількісний вміст інтерлейкінів (пг/мл) у крові хворих на пневмонії у період ранньої реконвалесценції ($M \pm m$)

Інтерлейкіни	Група			
	1-а	2-а	3-я	контрольна
1 β	49,74 $\pm$ 6,01 ^{1,2,3}	176,28 $\pm$ 4,93 ^{1,4}	181,11 $\pm$ 5,02 ^{1,4}	26,41 $\pm$ 2,31
4	68,81 $\pm$ 4,04 ^{1,2,3}	86,55 $\pm$ 3,68 ^{1,3,4}	108,37 $\pm$ 5,94 ^{1,2,4}	25,24 $\pm$ 2,41
6	82,29 $\pm$ 3,95 ^{1,3}	89,91 $\pm$ 4,07 ^{1,3}	138,07 $\pm$ 5,96 ^{1,2,4}	34,56 $\pm$ 2,35
ФНП- α	47,36 $\pm$ 3,19 ^{1,2,3}	102,22 $\pm$ 4,41 ^{1,3,4}	114,67 $\pm$ 7,22 ^{1,2,4}	23,88 $\pm$ 2,31

Кількісний вміст протизапального ІЛ-4 у дітей при ураженні легень вірусами знижувався до періоду одужання, але дуже незначно ($p > 0,05$), бактеріями – залишався попереднім ($p > 0,05$) і підвищувався у хворих на хламідійну пневмонію ($p < 0,05$). В цілому, рівень ІЛ-4 до періоду раннього одужання хворих залишався високим, перевищуючи цифрові параметри здорових ($p < 0,05$).

Ми вважаємо, що, по-перше, збереження високого рівня вмісту інтерлейкінів у крові хворих в період реконвалесценції є свідченням незавершеності запального процесу в легенях, навіть за відсутності клінічних проявів хвороби. Останнє, на наш погляд, може бути використано у практичній ланці охорони здоров'я для оцінки повноти біологічного одужання хворих на пневмонії і вибору комплексу реабілітаційних заходів. По-друге, на нашу думку, своєрідність динаміки кількісного вмісту ІЛ-4 в крові хворих на пневмонії різної етіології протягом хвороби може бути основою побудови нових діагностичних прийомів.

Беручи до уваги різницю в силі та якості інтерлейкінової реакції хворих на пневмонії різної етіології, ми проаналізували клінічну картину захворювань у дітей обстежуваних груп і встановили, що для хламідійних пневмоній характерні: поступовий початок, невисока (до 38 °C) температурна реакція захворілих чи її відсутність; частий, нападодібний кашель без відходження мокротиння, серозні виділення з носа, осиплість голосу, задишка, яка за частотою дихальних рухів перевищує в 1,5 рази фізіологічне дихання, коробковий відтінок перкуторного звуку над поверхнею легень і жорстке дихання з наявністю сухих і/чи середньо- та крупнопухирцевих вологих хрипів.

Бактерійні пневмонії розвиваються у дітей більш швидко, протягом 2-3 днів маніфестації катаральних симптомів; проявляються у вигляді підвищення температури тіла хворого до фебрильних цифр, частого вологого кашлю з відходженням слизисто-гнійного мокротиння, прискореного (в 2-2,5 разу) дихання, притуплення перку-

торного звуку у нижніх відділах легень і появи на фоні послабленого дихання крепітуючих і/чи дрібнопухирцевих вологих хрипів.

Вірусні пневмонії, згідно з нашими спостереженнями, на теперішній час характеризуються надзвичайно швидким (протягом однієї, максимум двох діб) розвитком, яскраво вираженими симптомами інтоксикації у вигляді адинамії хворих, анорексії, підвищення температури тіла до високих або фебрильних цифр; задишкою з явищами періорального ціанозу та ознаками акроціанотичних змін, болісним сухим кашлем, перкуторно укороченням легеневого звуку, жорстким диханням і відсутністю хрипів при аускультатії легень.

Порівнюючи реакцію інтерлейкінів крові хворих на пневмонії різної етіології і виразність основних ознак патологічного процесу, ми встановили, що між ними існує прямий зв'язок.

Висновки

1. Маніфестація хламідійних пневмоній у дітей супроводжується низькою активністю реакції інтерлейкінів крові хворих, що, мабуть, є одним з причинних факторів поступового розвитку захворювання і слабкої виразності загальних і місцевих симптомів патологічного процесу.

2. Бактерійні й вірусні пневмонії характеризуються значним підвищенням кількісного вмісту інтерлейкінів у крові дітей в дебюті захворювання з поступовим його зниженням у міру одужання. Сила інтерлейкінової реакції таких хворих обумовлює гостроту розвитку і виразність клінічних проявів захворювання.

3. Збереження високого рівня інтерлейкінів у крові хворих на пневмонії до періоду ранньої реконвалесценції може свідчити про незавершеність запального процесу в легенях і бути додатковим критерієм вибору комплексу заходів медичної реабілітації та диспансерного нагляду реконвалесцентів.

4. Різниця в силі реакції прозапальних інтерлейкінів крові хворих на пневмонії хламідійної, бактерійної та вірусної етіології в дебюті захворювання, а також різна динаміка рівня протизапального інтерлейкіну при них, на наш погляд, може бути використана для побудови нових методів ранньої розшифровки природи інфекційного ураження легень у дітей.

Література

1. Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю.В. Лобзин // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 7-12.

2. Lecomte J.M. Bacterial pneumonia in children / J.M. Lecomte // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – № 14. – Р. 81-87.

3. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2003. – № 4. – С. 3-7.

4. Мари Д. Инфекционные болезни у детей / Д. Мари: пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 928 с.

5. Fabbiani M. Epidemiological and clinical study of viral respiratory tract infections in children from Italy / M. Fabbiani, C. Terrosi, B. Martorelli, M. Valentini // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 8. – Р. 1750-1756.

6. Иванова Е.И. Острые пневмонии у детей / Е.И. Иванова, Д.Н. Куракин. – Чебоксары: Чувашский университет, МУЗ, 2000. – 75 с.

7. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Детские инфекции. – 2005. – № 1. – С. 6-11.

8. Бурова А.А. Роль Chlamydia pneumoniae в этиологии острых бронхитов у детей / А.А. Бурова // Журн. микробиол., эпидемиол. иммунол. – 2001. – №4. – С. 53-55.

9. Дьячков И.С. Ранние этапы эволюции врожденного иммунитета: анализ роли цитокинов и комплемента / И.С. Дьячков, И.В. Кудрявцев, А.В. Полевщиков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 84.

10. Вельтищев Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей / Ю.Е. Вельтищев // Росс. вест. перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 4. – С. 4-10.

11. Персонализированная иммунотерапия вирусных и хламидийных инфекций / И.В. Волчек, Т.В. Сологуб, В.В. Логинов, А.С. Есипов // Человек и лекарство: Тез. докл. XII Росс. нац. конгр. – Москва, 2005. – С. 343.

12. Волосовец А.П. Рациональная антибиотикотерапия респираторных заболеваний у детей / А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. – Донецк: Регина, 2005. – 305 с.

13. Endothelial cells are protected against phagocyte-transmitted Chlamydia pneumoniae infections by laminar shear stress Gueinzius: Shear stress protects from C. pneumoniae infection / [K. Gueinzius, A. Magenau, S. Erath et al.] // J. Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 198. – Р. 256-263.

14. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18-23.

15. Immunohistochemical staining for Chlamydia pneumoniae is increased in lung tissue from subjects with chronic obstructive pulmonary disease / S.J. Skinner, N. Lambie, C. Vuletic, F. Blasi // J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – V. 162. – Р. 1148-1151.

16. Ильина Н.И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике / Н.И. Ильина, Г.О. Гудина // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 42-45.

17. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-36.

18. Виноградова Т.В. Функциональная клиническая иммунология в педиатрии / Т.В. Виноградова, Е.А. Ружицкая, А.В. Семенов // Росс. вест. перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 5. – С. 51-56.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL VALUE OF BLOOD INTERLEUKINS REACTION IN CHILDREN AT PNEUMONIAS OF DIFFERENT ETIOLOGY

O.O. Kucherenko

SUMMARY. *There was made an analysis of the quantitative contents of interleukins (IL) 1 β , 4, 6, FNT- α in the blood of patients with Chlamydia pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia in different periods of the disease. We*

established that degree of reaction of interleukins in early period of the pathological process reflects the acuteness of its development and distinctness of clinical signs. Possibility of using of interleukin's indices was determined. It can be used like a base to build new informative ways to early etiological decipherment of infectious lesions of lungs in children.

Key words: *pneumonia, clinical signs, interleukins, children.*

Отримано 5.09.2012 р.

© Олійник О.В., 2012
УДК 616.921-06-092]-08-039.35(477/84)

О.В. Олійник

РОЗЛАДИ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ АНТИГІПОКСАНТАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено основні показники газообміну щурів, отримані після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому та їх корекції антигіпоксантами.

Ключові слова: *гострий респіраторний дистрес-синдром, газообмін, антигіпоксанти.*

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – небезпечне для життя запальне ураження легенів, яке характеризується дифузною інфільтрацією і тяжкою гіпоксемією. Даний патологічний стан спричинюється безліччю чинників, які прямо чи опосередковано вражають легені. ГРДС часто призводить до смерті, вимагає проведення інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень. Вперше клінічні прояви ГРДС були описані в 1967 р. Тоді був застосований термін респіраторний дистрес-синдром дорослих. Надалі даний стан отримував безліч інших назв – некардіогенний набряк легень, «мокра легеня», «важка легеня», «шокова легеня» [1].

В 1994 р. на Американсько-Європейській погоджувальній конференції було запропоновано нову назву захворювання – ГРДС. Згідно з рішенням конференції, ГРДС – гострий стан, що характеризується двобічною інфільтрацією легень і важкою гіпоксемією за відсутності ознак кардіогенного набряку легень.

У США спостерігається близько 190 000 випадків ГРДС на рік. Раніше смертність від ГРДС була дуже високою. В останні роки вона знизилася до приблизно 35-40 % [2]. Біля 10 % усіх пацієнтів відділень інтенсивної терапії страждають від гострої дихальної недостатності, 20 % серед яких підходять під критерії ГРДС [2].

ГРДС виникає внаслідок прямого або непрямого ушкодження легень. Непряме пошкодження легень розвивається в результаті системної запальної реакції при позалегенових захворюваннях. До найбільш частих причин відносять сепсис і/або пневмонію (в тому числі аспіраційну),

тяжкі травми. ГРДС є частим ускладненням сепсису та септичного шоку, виникає приблизно у 20-40 % хворих на фоні шоку, частіше у випадках, коли інфекція має легеневу локалізацію. ГРДС характеризується поширеними запальними змінами у легенях як наслідок загальної ендотеліальної дисфункції. Порушення ендотеліального бар'єру, міграція запальних клітин і медіаторів, інтерстиціальний та альвеолярний набряк призводять до фіброзування та рубцювання. Перерозтягнення, постійне відкриття та закриття альвеол під час ШВЛ асоціювалося з підвищенням частоти розвитку цього синдрому [2].

Можна ствердити, що запропоновані методи лікування на сьогодні не можуть вирішити питання оптимальної доставки кисню до органів і систем, а відповідно особливості порушень газообміну при ГРДС потребують подальшого вивчення [2].

Відомо, що засобами, які зменшують прояви гіпоксії, є антигіпоксанти. Для зменшення явищ гіпоксії при експериментальному ГРДС раніше використовували корвітин, який теж має властивості антигіпоксанта [3-10].

Метою роботи було порівняння ефективності різних антигіпоксантів при експериментальному ГРДС.

Матеріали і методи

Порівняльний аналіз антигіпоксичної дії натрію оксибутирату, цитофлавіну, теофіліну, реамберину та сполук КД-235, КД-234 та ТД-22, які є похідними ксантину та мають антиоксидантні властивості [3-10], здійснено на моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому на щурах [11]. Для «чистоти» експерименту тварини були умовно поділені за рівнем чутливості до гіпоксії. Оскільки в популяції було виявлено найбільше середньочутливих до гіпоксії щурів, то подальші дослідження виконувались саме на них.

Дослідження були проведені на 180 середньочутливих до гіпоксії статевозрілих білих щурах, масою 200 ± 15 г. Кожному із 20 щурів упродовж 4 днів вводили внутрішньоочеревинно натрію оксибутират у дозі 10 мг/кг, 20 щурам – цитофлавін внутрішньоочеревинно, 20 щурам – сполуку ТД-22 у дозі 5 мг/кг, 20 щурам – реамберин внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг, 20 щурам вводили сполуку дослідну КД-234 у дозі 5 мг/кг, 20 щурам – теофілін внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг, 20 – КД-235 в дозі 5 мг/кг. 20 щурів було в контрольній групі, яких нічим не лікували.

На 4-й день у кожній лабораторній тварини (в усіх групах щурів) моделювали ГРДС, для чого в трахею

вводили 0,1 моль/л розчин кислоти хлоридної в дозі 0,5 мл/кг [11], після чого проводили лікувальну ШВЛ протягом 2 год. Попередньо лабораторним тваринам робили трахеостому. Штучну вентиляцію легень проводили апаратом для ШВЛ «Бриз». При цьому дихальний об'єм встановлювали на рівні 3 мл при частоті дихання 100 на хвилину, для чого під кетаміновим наркозом виділяли трахею та вводили інтубаційну трубку. Далі в кожній тварини визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові за допомогою пульсоксиметра «Ютас» та венозної – за допомогою оксиметра «Unistat» [12]. Частоту серцевих скорочень реєстрували за допомогою електрокардіографа. Визначали величину споживання кисню тваринами – $\dot{V}O_2$ і обчислювали показник доставки кисню до тканин – $\dot{D}O_2$, обраховували ступінь легеневої гіпоксії (СЛГ), ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ) та інтегрального показника кисневої недостатності (ІПКН) за методом В.В. Гнатива [13], визначали величину внутрішньо легеневого шунтування крові [14]. Про стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), триєнових кон'югатів (ТК), сульфгідрильних груп (SH-груп), супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах і активності каталази за загальноприйнятими методиками.

Результати досліджень та їх обговорення

Позитивні зміни досліджуваних показників біохімічного аналізу крові та обміну кисню відповідали даним спостереження за загальним станом щурів: усі неліковані тварини протягом 2 годин ШВЛ загинули, тоді як під впливом вищевказаних речовин усі тварини залишились живими.

Зміни показників ПОЛ корелювали зі змінами показників, що характеризують обмін кисню (табл. 1). Так, вміст МДА при експериментальному ГРДС перевищував нормальні показники в 11,19 разу ($p < 0,001$). Спостерігалось зростання вмісту ДК у 8,42 разу ($p < 0,001$). Ініціація ГРДС викликала різні за спрямованістю зміни ферментів антиоксидантної системи захисту: каталази та СОД. Якщо активність каталази на фоні ГРДС зменшувалась в 3,83 разу ($p < 0,001$), то активність СОД, навпаки, зростала в 11,4 разу ($p < 0,001$).

Натрію оксибутират, цитофлавін та сполука ТД-22 покращували стан кисневого обміну в усіх дослідних групах тварин (табл. 1).

В результаті в усіх групах тварин мало місце суттєве ($p < 0,001$) зростання насичення гемоглобіну венозної крові: на фоні натрію оксибутирату в 1,4 разу, цитофлавіну – в 1,27 разу, сполуки ТД-22 – в 1,17 разу. Споживання кисню $\dot{V}O_2$ на фоні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Стан кисневого обміну, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту в щурів на фоні лікування експериментального ГРДС

Показник	Здорові щури	ГРДС, 30 хв-2 год після ініціації						
		Не ліковані	Натрію оксидутират 10 мг/кг	Цитофлавін мг/кг	Теофілін, 1 мг/кг	КД-235, 5 мг/кг	Реамберин, 10 мл/кг	КД-234, 5 мг/кг
SaO ₂ , %	97,0±1,5	70,0±1,4	76,5±1,4	76,2±1,4	78,2±0,8	78,2±1,4	78,2±0,8	84,5±1,2
SvO ₂ , %	60,0±1,6	32,2±2,0	45,2±2,2	56,3±2,1	42,1±0,4	51,1±2,2	42,1±0,4	55,5±2,2**
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,8	82,0±3,6	84,2±0,6	84,0±2,6	84,2±0,6	84,0±2,6	84,2±3,9
ЧСС, уд/хв	355,5±26,4	430,5±32,6	420,8±42,2	418,4±36,4	432,4±26,4	416,6±36,4	432,4±26,4	420,6±22,8
DO ₂ , мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,65	7,66±0,55	7,64±0,31	7,69±0,41	7,81±0,51	7,69±0,41	7,98±0,66
VO ₂ , мл/хв/100 г	1,87±0,10	2,72±0,18	1,95±0,12	1,86±0,12	2,15±0,11	1,90±0,10	2,15±0,11	1,92±0,10**
VO ₂ /DO ₂ , %	20,15±0,11	38,26±0,42	25,46±0,11	24,35±0,11	27,96±0,55	24,36±0,21	27,96±0,55	24,06±1,34**
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	15,5±0,4	10,8±0,4	10,6±0,8	10,4±0,6	10,2±0,8	10,4±0,6	10,5±0,5* **
СЛГ, %	0,0±0,0	29,2±1,4	22,4±0,2	22,2±1,1	20,2±0,2	20,4±1,4	20,2±0,2	19,5±1,3*
СЦГ, %	0,0±0,0	-17,4±1,2	-18,3±0,1	-17,8±0,9	-17,1±0,6	-17,1±0,9	-17,1±0,6	-18,3±1,4*
ІПКН, %	0,0±0,0	11,8±1,0	4,1±0,3	4,4±0,2	3,1±0,2	3,3±0,2	3,1±0,2	1,2±0,6* **
Каталаза, мкат/л	0,980±0,050	0,256±0,050*	0,384±0,050* **	0,380±0,030* **	0,396±0,040* **	0,420±0,040* **	0,396±0,040* **	0,580±0,040* **
СОД, ум. од./мг	0,060±0,003	0,686±0,012*	0,564±0,020*	0,425±0,011*	0,602±0,008*	0,524±0,012*	0,602±0,008*	0,264±0,010*
МДА, мкмоль/л	0,089±0,005	9,960±0,212*	6,535±0,045* **	4,630±0,036* **	6,927±0,042* **	6,752±0,042* **	6,927±0,042* **	3,970±0,022* **
ДК, мкмоль/л	0,124±0,005	1,045±0,054*	0,522±0,026* **	0,989±0,043* **	0,765±0,036* **	0,520±0,042* **	0,765±0,036* **	0,390±0,022* **
ТК, мкмоль/л	0,117±0,005	1,050±0,051*	0,665±0,052* **	0,954±0,036* **	0,870±0,044* **	0,819±0,034* **	0,870±0,044* **	0,392±0,020* **
SH групи, мкмоль/л	0,49±0,02	1,48±0,04*	0,55±0,03* **	0,53±0,05* **	0,65±0,03* **	0,61±0,03* **	0,65±0,03* **	0,66±0,03* **

Примітки: * – $p < 0,001$ відносно інтактних тварин; ** – відносно контрольних (нелікованих) щурів.

лікування натрію оксидутиратом зменшувалось в 1,39 разу ($p < 0,001$), цитофлавіном – в 1,46 разу, ТД-22 – в 1,42 разу ($p < 0,001$).

Застосування натрію оксидутирату, цитофлавіну та сполуки ТД-22 викликало зниження рівнів ДК ($p < 0,001$) в 2,0, 1,05, 2,55 разу та МДА ($p < 0,001$) в 1,95, 2,15 та 1,7 разу відповідно. Корекція натрію оксидутиратом, цитофлавіном та сполукою ТД-22 достовірно ($p < 0,001$) збільшувала активність каталази та зменшувала активність СОД.

Отримані позитивні результати вказують на зменшення гіпоксії внаслідок антигіпоксичного ефекту досліджуваних речовин за рахунок зменшення активності ПОЛ при ГРДС. До того ж, наведені результати зміни активності досліджуваних ферментів засвідчують пряму антиоксидантну дію натрію оксидутирату, цитофлавіну та сполуки ТД-22.

Теофілін та сполука КД-235 теж мали виражений терапевтичний вплив на стан кисневого обміну в усіх досліджуваних групах (табл. 1). Під їх впливом в усіх групах зростав показник насичення гемоглобіну венозної крові: на фоні теофіліну – в 1,31 разу, КД-235 – в 1,58 разу ($p < 0,001$). Споживання кисню VO₂ на фоні лікування теофіліном зменшувалось в 1,26 разу, КД-235 – в 1,43 разу ($p < 0,001$).

Застосування теофіліну та КД-235 викликало зниження рівнів МДА та ДК ($p < 0,001$) в 1,44, 1,48 та 1,33 і 1,38 разу відповідно.

Лікування теофіліном та КД-235 достовірно ($p < 0,001$) збільшувало активність каталази та зменшувало активність супероксиддисмутази.

Отримані позитивні результати можна пояснити тим, що зменшення гіпоксії внаслідок антигіпок-

сичного ефекту досліджуваних речовин викликає зменшення активності ПОЛ. З іншого боку, враховуючи також зміни активності досліджуваних ферментів, це, ймовірно, є наслідком прямого антиоксидантного ефекту теофіліну та КД-235.

Реамберин та дослідна сполука КД-234 індукували терапевтичний вплив на стан кисневого обміну в усіх дослідних групах тварин (табл. 1).

В усіх групах тварин мало місце зростання насичення гемоглобіну венозної крові. Так, на фоні реамберину – в 1,3 разу, сполуки КД-234 – в 1,7 разу ($p < 0,001$). Споживання кисню VO_2 на фоні лікування реамберином зменшувалося в 1,3 разу, КД-234 – в 1,4 разу ($p < 0,001$).

Застосування реамберину та сполуки КД-234 супроводжувалося істотним зниженням рівня МДА та ДК ($p < 0,001$). Корекція реамберином та сполукою КД-234 достовірно збільшувала активність каталази та зменшувала активність СОД ($p < 0,001$).

Відомо, що гіпоксія є типовим патологічним процесом, що ускладнює перебіг різних захворювань інфекційної і неінфекційної природи. Незважаючи на відмінність механізмів ініціації гіпоксії при тих чи інших формах патології, головним негативним наслідком гіпоксії є недостатність окисно-відновних процесів та енергозабезпечення тканин [15].

Як відомо, характерними особливостями гіпоксичного синдрому є надмірне накопичення проміжних продуктів гліколізу, ліполізу, протеолізу, розвиток метаболічного ацидозу з подальшими вторинними неспецифічними метаболічними і функціональними порушеннями, які погіршують перебіг основного захворювання [15]. Під впливом надлишку іонів H^+ в умовах гіпоксії виникає підвищення проникності лізосомальних мембран і відповідно розвиток деструктивних процесів у тканинах під впливом лізосомальних гідролаз. Останні ініціюють утворення ейкозаноїдів і простаноїдів, у процесі взаємного перетворення яких виникають вільні радикали [15].

Причиною надмірного утворення вільних радикалів при гіпоксії є блокада кінцевої ланки дихального ланцюга в мітохондріях, витік електронів по шляху проходження до цитохромоксидази, що призводить до утворення активних форм кисню. Як відомо, в умовах гіпоксії посилюється трансформація ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу, що ініціює утворення супероксидного аніон-радикалу. У той же час, активація симпат-адреналової системи, яка виникає при гіпоксії різного ґенезу, супроводжується посиленням утворення

активних форм кисню при автоокисленні адреналіну [15]. Крім того, в умовах ішемії, на тлі антигенної стимуляції макрофагів, незмінно включається лейкоцитарний механізм активації перекисного окислення ліпідів.

Еферентною ланкою системних функціональних і метаболічних розладів при гіпоксіях різного ґенезу є активація вільно-радикального окислення, зокрема, ліпопероксидації. Тому зрозуміла значущість експериментальних досліджень, спрямованих на вивчення метаболічних ефектів різних видів антиоксидантів та антигіпоксантів в умовах гострої гіпоксії та, зокрема, ГРДС.

Висновок

Синтезовані нові похідні ксантину проявляють виражену антигіпоксичну й антиоксидантну дію і можуть бути використані для подальших експериментів щодо лікування експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Література

1. Incidence and mortality after acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARE Study Group / [O.R. Luchr, K. Antonsen, M. Karlsson et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1849-1861.
2. Трещинский А.И. Руководство по интенсивной терапии / А.И. Трещинский, Ф.С. Глумчер. – К.: Вища шк., 2004. – 582 с.
3. Патент на корисну модель № 59792 Україна А61К 31/205 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), G09В 23/28 (2006.01). Сполука з антиоксидантною і антигіпоксичною дією // [Коробко Д.Б., Олійник О.В., Посохова К.А. та ін.] – № u 201015129; Заявлено 15.12.2010; Опубліковано 25.05.2011, Бюл. № 10.
4. Патент на корисну модель № 62302 Україна А61К 31/19 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), G09В 23/28 (2006.01). Сполука з антигіпоксичною й антиоксидантною дією // [Коробко Д.Б., Беленічев І.Ф., Савчук С.О. та ін.] – № u 201100590; Заявлено 19.01.2011; Опубліковано 25.08.2011, Бюл. № 16.
5. Застосування нового антигіпоксанта в лікуванні експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому / В.В. Гнатів, К.А. Посохова, А.В. Доброродний, О.В. Олійник // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Зб. матер. конф.* – Тернопіль, 2010. – С. 134-135.
6. Анатомо-гістологічні зміни в легенях щурів на фоні різних варіантів штучної вентиляції легень при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі / Д.О. Цетнар, О.В. Ємяшев, А.В. Доброродний, О.В. Олійник // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Зб. матер. конф.* – Тернопіль, 2010. – С. 163-164.
7. Доброродний А.В. Порушення газообміну при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів. Нові погляди на стару проблему / А.В. Доброродний, Д.О. Цетнар // *Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: Галицькі анестезіологічні читання: Зб. матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю.* – Тернопіль, 2011. – С. 44-47.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів / О.В. Олійник, А.В. Доброродний, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 119-122.

9. Доброродний А.В. Використання вітчизняної дихальної апаратури для наркозів у експериментальних тварин / А.В. Доброродний, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // XIV міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2010. – С. 57.

10. Доброродний А.В. Характеристика кисневого гомеостазу при експериментальному ГРДС / А.В. Доброродний, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // XV міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2011. – С. 260.

11. Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies. Acute Respiratory Distress Syndrome / G. Matute-Bello, M. Matthay. – Boston, 2003. – P. 115-146.

12. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино: пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.

13. Гнатів В.В. Спосіб розрахунку об'єму кисню, необхідного для забезпечення належного основного обміну / В.В. Гнатів // Актуальні питання морфології. – Тернопіль, 1996. – С. 168-169.

14. Утверидзе Г.А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г.А. Утверидзе. – Тбилиси, 1988. – 30 с.

15. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты антигипоксантов в условиях острой гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, Н.П. Чеснокова // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 17-21.

OXYGEN HOMEOSTASIS DISTURBANCE AT EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN RATS AND ITS CORRECTION WITH ANTYPHOXANTS

O.V. Oliynyk

SUMMARY. The article adduces the main indices of gas exchange in rats with experimental acute respiratory distress syndrome before and after its correction with antypnoxants.

Key words: acute respiratory distress syndrome, gas exchange, antypnoxants.

Отримано 29.10.2012 р.

© Рябоконь Ю.Ю., 2012

УДК 616.36-002-031.63-036.12-018.74

Ю.Ю. Рябоконь

СТАН ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ HCV-ІНФЕКЦІЮ З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

Запорізький державний медичний університет

Досліджено ендотеліязалежну функцію ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності та ступеня позапечінкових проявів. Показано, що розвиток прогресування ендотеліальної дисфункції відіграє значну роль в маніфестації клінічних ознак позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції. У хворих на хронічний гепатит С біохімічні та інструментальні ознаки ендотеліальної дисфункції виникають раніше за клінічні прояви позапечінкових уражень. Клінічна маніфестація позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції супроводжується найбільш вираженою дисфункцією ендотелію, що підтверд-

жується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові та зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

Ключові слова: HCV-інфекція, позапечінкові прояви, ендотеліальна дисфункція.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль в розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це твердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектру. За даними різних досліджень, частота ПП проявів складає від 40 до 74 % [1, 2]. Вважається,

що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [3, 4]. У ряду пацієнтів ПП ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [5]. ПП прояви хронічної HCV-інфекції можуть перебігати як латентно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [6, 7].

У розвитку змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) роль HCV як провідного етіологічного чинника підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану КГЕ (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопреципітатах, у тому числі в концентраціях, в сотні або тисячі разів перевищуючих концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [8, 9]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органа або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній КГЕ [10]. Змішана КГЕ виявляється у більшості хворих на ХГС, проте тривало має безсимптомний перебіг. На сьогодні відомо, що клінічні прояви виникають у половини хворих зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельцера, постійно поповнюючись новими синдромами [11]. Для таких ПП проявів як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпері гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу), шкірні (червоний плоский лишай, вузлувата еритема, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки рогової) є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [12, 13].

Одним з універсальних механізмів патогенезу багатьох синдромів і захворювань є порушення функції ендотелію. З одного боку, при хронічному гепатиті С (ХГС) у формуванні ендотеліальної дисфункції певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого КГЕ-васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, основою яких є кріоглобуліни. З іншого боку, доведена можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [3, 12, 14].

На сьогодні ендотелій розглядають як потужний автокринний, паракринний й ендокринний

орган загальною масою близько 2 кг та сумарною площею ендотеліальних клітин 900 м², дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [15, 16]. Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1 [17]. Взаємовідносини ендотеліну-1 та NO регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [18]. Ендотеліальна вазодилатація визначається станом м'язової тканини оболонки судин та їх іннервації, а також ступенем еластичності судинної стінки [19].

NO є надпотужним з відомих вазодилататорів, до того ж у судинах малого калібру він синтезується в більших концентраціях, ніж в крупних [20]. Тривалість життя молекули NO складає до 6 секунд, тому, як правило, в крові визначають лише стабільні метаболіти [21]. Ендотеліальний NO пригнічує адгезію тромбоцитів, сприяє дезагрегації тромбоцитів, негативно впливає на зв'язування фібриногену [22]. Встановлено, що NO також інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, пригнічує міграцію ендотеліальних клітин і проліферацію міоцитів, сприяючи підтримці судинних репаративних механізмів [23].

Ендотелін-1 на сьогодні вважається найпотужнішим вазоконстриктором, що здатний впливати на судинний базальний тонус, збільшувати тонус міоцитів та потенціювати вазоконстрикторну дію катехоламінів. Ендотелін-1 синтезують лише ендотеліальні клітини артерій [18]. Ендотелін-1 є пептидом з молекулярною масою 2492 D, який у фізіологічних концентраціях викликає вивільнення факторів релаксації, а у вищих концентраціях активує рецептори на гладком'язових клітинах, стимулюючи вазоконстрикцію. Ендотелін-1 здатний пригнічувати системні ефекти NO [24]. В разі зниження синтезу NO при розвитку ендотеліальної дисфункції ендотелін-1 сприяє вазоконстрикції та проліферації міоцитів [25]. Дефіцит NO є фактором, що стимулює ендотелій судин, що в подальшому призводить до спазму судин, погіршення кровообігу в печінці та тканинної гіпоксії, що, у свою чергу, є потужним механізмом активації фіброгенезу [26]. Тривале зниження NO може сприяти прогресуванню хронічного процесу в печінці та погіршенню біохімічних показників [27].

У сучасній літературі, крім біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, одним з найінформа-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тивніших є метод інструментальної оцінки функції ендотелію – ультразвукове дослідження (УЗД) ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, що з високим ступенем вірогідності відображає стан вазорегулюючої функції судинного ендотелію [28-30]. Принцип методу полягає в тому, що до активації ендотеліального механізму призводить подразнення ендотелію внаслідок деформації судинної стінки в момент «гемодинамічного удару», який виникає при швидкій декомпресії просвіту артерії. У відповідь на це виділяється ряд ендотелійзалежних вазоактивних медіаторів.

Значна роль дисфункції ендотелію в розвитку різних патологічних станів, наявність лише поодиноких наукових досліджень щодо ролі ендотелію при хронічних гепатитах [31, 32], нез'ясованість клініко-патогенетичної ролі порушень функції ендотелію в розвитку системних проявів хронічної HCV-інфекції обумовили напрямок нашого дослідження.

Мета роботи – визначити зміни параметрів ендотелійзалежної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності та ступеня виразності позапечінкових проявів.

Пацієнти і методи

Під спостереженням в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні було 68 хворих на ХГС. Серед обстежених чоловіків було 37, жінок – 31. Вік хворих коливався від 28 до 62 років, в середньому склав $(42,3 \pm 1,4)$ років. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала $(3,9 \pm 0,5)$ років. Генотипування HCV проведено 40 пацієнтам: превалювали 1-ий генотип (22 – 55 %) та 3-й генотип вірусу (14 – 35 %), рідше реєструвався 2-ий генотип – у 4 (10 %) хворих. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою. Хворі на ХГС були розділені на групи: I група – 16 хворих, які не мали клініко-лабораторних ознак ПП проявів ХГС; II група – 14 пацієнтів з наявністю лише біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної КГЕ; III група – 38 хворих з наявністю клініко-лабораторних ознак ПП проявів хронічної HCV-інфекції. Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

Спектрофотометричним методом визначали вміст кріоглобулінів у сироватці крові за методикою, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С; а також вміст нітритів, що є кінцевими стабільними метаболітами NO. Методом імуоферментного аналізу визначали кількісний вміст ендотеліну-1 в сироватці крові за методикою, запропонованою виробником (DRG, USA). Спеціальні лабораторні дослідження

проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (завідувач – д. мед. н., проф. А.В. Абрамов).

Функціональний стан судинної системи визначали на основі реакції плечової артерії на стимули. УЗД плечової артерії проводилося згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії [28, 33] до та після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра за допомогою лінійного датчику з частотою 12 МГц на апараті «MyLab50 CV» (Esaote, Італія). Ендотелійзалежну вазодилатацію розраховували як відношення змін діаметра на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, вираженого у відсотках. Згідно із загальноприйнятими стандартами, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра більше ніж на 10 %. УЗД судин проведено асистентом кафедри сімейної медицини ЗДМУ к. мед. н. Колесником М.Ю.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці застосовували критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод χ^2 – для якісних ознак. Для оцінки міри зв'язку між ознаками використовували метод рангової кореляції з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведених досліджень виявлено, що розвиток ендотеліальної дисфункції та ступінь її виразності у хворих на ХГС залежали від появи та виразності ПП ознак захворювання. Так, серед хворих I групи, які не мали клініко-лабораторних ознак ПП уражень, лише у 6 (37,5 %) зареєстровані зміни вмісту в сироватці крові нітритів та/або вмісту ендотеліну-1, у 5 (31,3 %) відзначалося також зниження показника реактивної гіперемії плечової артерії. Проте в середньому як біохімічні показники ендотелійзалежної функції ендотелію (табл. 1), так й інструментальні параметри (табл. 2) мали лише тенденцію до змін й не відрізнялися ($p > 0,05$) від параметрів здорових осіб.

При появі у пацієнтів лабораторних ознак наявності змішаної КГЕ з підвищенням рівня кріокриту в середньому до $(2,79 \pm 0,16)$ од., проте за відсутності клінічних ознак ПП уражень (II група), зареєстровано достовірне зменшення ($p < 0,01$) вмісту в сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту, та збільшення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

($p < 0,01$) вмісту ендотеліну-1, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1). За результатами УЗД судин зниження показника реактивної гіперемії плечової артерії відзначено у половини хворих цієї групи, однак в середньому цей показник залишався в межах норми (табл. 2).

чової артерії відзначено у половини хворих цієї групи, однак в середньому цей показник залишався в межах норми (табл. 2).

Таблиця 1

Біохімічні показники ендотеліязалежної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності позапечінкових проявів ($M \pm m$)

Досліджувані особи		Нітрити, мкМ/л	Ендотелін-1, нг/мл
Здорові люди (n=15)		0,028±0,001	0,916±0,040
Хворі на ХГС	I група (n=16)	0,030±0,002	0,988±0,041
	II група (n=14)	0,024±0,001 *	1,025±0,035 *
	III група (n=38)	0,017±0,001 * .. ***	1,113±0,023 * .. ***

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05-0,01$);

** – порівняно з хворими I групи ($p < 0,01$); *** – з хворими II групи ($p < 0,05-0,01$).

Таблиця 2

Результати проби з реактивною гіперемією плечової артерії у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності позапечінкових проявів ($M \pm m$)

Група хворих	Діаметр плечової артерії, мм		Реактивна гіперемія, %
	до оклюзії	після оклюзії	
I (n=16)	3,8±0,2	4,4±0,2	15,7±3,2
II (n=14)	4,0±0,2	4,5±0,1	12,5±3,4
III (n=38)	3,7±0,2	3,9±0,2	5,4±2,1 *

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з I групою хворих ($p < 0,01$).

Значні зміни показників ендотеліязалежної функції ендотелію, що відображають вазодилатуючий та вазоконстрикторний вплив на судинну стінку, відзначені у хворих з наявністю клінічних проявів ПП уражень (III група). Вміст у сироватці крові нітритів був низьким, а вміст ендотеліну-1 високим, порівняно не лише зі здоровими людьми, а й з відповідними показниками хворих на ХГС I та II групи (табл. 1). У всіх хворих III групи мали місце не лише наявність змішаної КГЕ з рівнем кріокриту до $(3,07 \pm 0,12)$ од., але й клінічні прояви як КГЕ-синдрому різного ступеня виразності, так й інші ПП прояви, що виходять за межі КГЕ-синдрому. Ознаки маніфестації КГЕ-синдрому характеризувалися у всіх пацієнтів астеновегетативними проявами, у більшості хворих артралгіями (28; 73,7 %), у половини хворих цієї групи (19; 50 %) розвитком судинної пурпури з формуванням повної тріади Мельтцера. Серед хворих цієї групи у кожного третього пацієнта (11; 28,9 %) відзначено розвиток HCV-асоційованого геморагічного васкуліту, у 6 (15,8 %) – дерматологічні прояви у вигляді сітчастого ліведо або кропив'янки, у кожного десятого пацієнта (4; 10,5 %) – ураження нирок у рамках КГЕ-синдрому. Серед ПП ознак,

що виходять за межі КГЕ-синдрому, найчастіше реєструвалися ендокринологічні прояви, у кожного третього пацієнта ураження щитоподібної залози (13; 34,2 %), майже у кожного п'ятого (7; 18,4 %) – цукровий діабет 2-го типу. Дерматологічні прояви найчастіше характеризувалися розвитком червоного плоского лишая (6; 15,8 %). Крім того, ознаки сухого синдрому мали місце у 7 (18,4 %) хворих на ХГС з появою у 3 пацієнтів періодичної припухлості слинних залоз та високих титрів антинуклеарних антитіл у сироватці крові, що свідчило про розвиток синдрому Шегрена. В поодиноких випадках реєструвалися периферична полінейропатія (2; 5,3 %), синдром Рейно (2; 5,3 %), HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома (1; 2,6 %), пізня шкірна порфірія (1; 2,6 %).

У хворих на хронічну HCV-інфекцію III групи значні зміни зареєстровані й за результатами УЗД ендотеліязалежної вазодилатації зі зниженням показника реактивної гіперемії плечової артерії в середньому до $(5,4 \pm 2,1)$ % (табл. 2). Частота виявлення зниження реактивної гіперемії плечової артерії була вище в групі пацієнтів з наявністю клінічних ознак ПП проявів, ніж серед пацієнтів I та II груп ($\chi^2=5,87$, $p < 0,01$). Нормальна реакція ен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

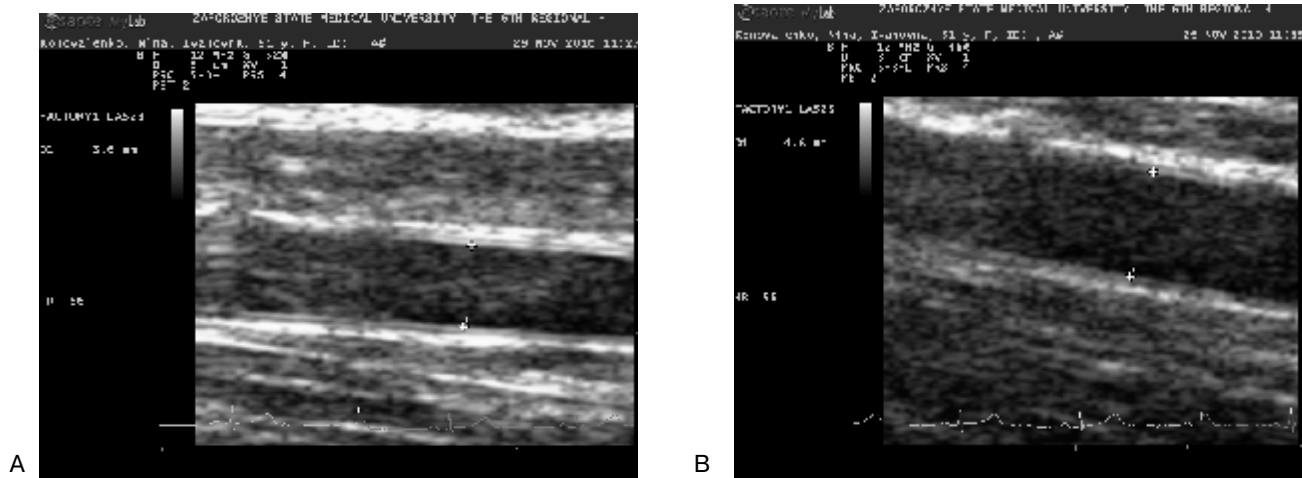
дотілю була збереженою лише у 6 (15,8 %) хворих. У інших пацієнтів цієї групи зареєстровані порушення вазомоторної функції ендотелію різного ступеня виразності. Так, у 17 (44,8 %) пацієнтів зафіксоване зменшення реактивної гіперемії плечової артерії нижче 10 %; в 11 (28,9 %) пацієнтів зареєстровано відсутність реакції плечової артерії на декомпресію просвіта артерії; а у 4 (10,5 %) хворих відзначена патологічна вазоконстрикція, коли замість реактивного збільшення діаметру артерії після декомпресії відбувалася вазоконстрикція до -2,5 та -3 % від діаметра артерії до проведення тимчасової оклюзії.

Аналіз рівня кріокриту у пацієнтів досліджуваних груп показав, що поява клінічних ознак КГЕ-синдрому залежить від рівня цього показника. Так, у хворих з наявністю клінічних проявів ПП уражень рівень кріокриту був вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які мали лише лабораторні ознаки змішаної КГЕ: $(3,17 \pm 0,12)$ проти $(2,68 \pm 0,16)$ од. До того ж рівень кріокриту у хворих на ХГС мав кореляцію з тривалістю перебігу лабораторно підтвердженої HCV-інфекції ($r = +0,33$, $p < 0,05$), що свідчить про закономірність появи клінічних ознак ПП проявів при збільшенні тривалості захворювання. Тривалість перебігу лабораторно підтвердженої HCV-інфекції у хворих III групи була достовірно більшою ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів II групи і склала відповідно $(4,36 \pm 0,56)$ проти $(2,70 \pm 0,60)$ років.

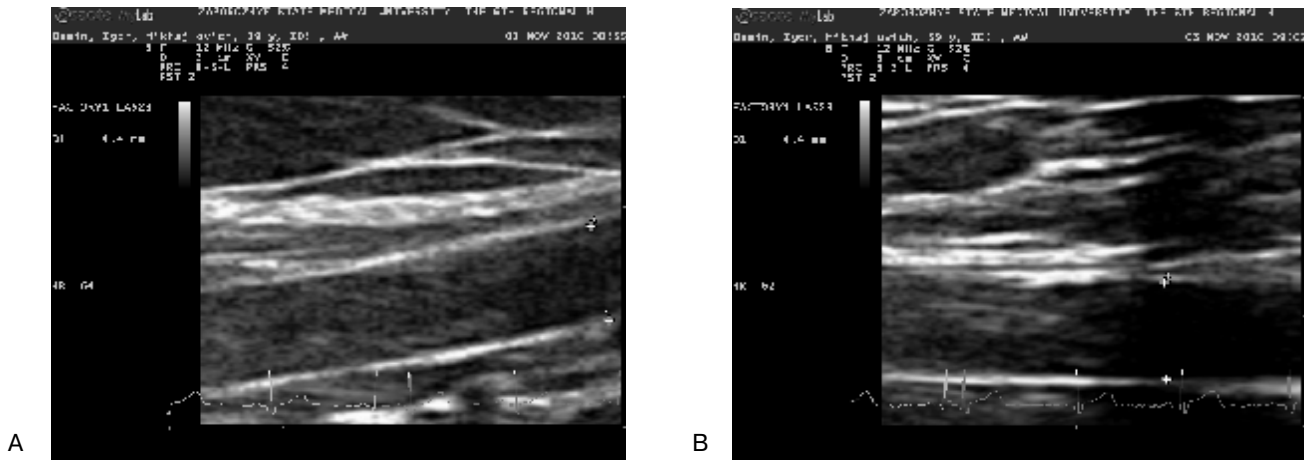
На малюнках 1-3 продемонстровано різні реакції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією. Так, у хворой К., 1951 р.н., за відсутності клініко-біохімічних ознак ПП проявів

ХГС відзначено збільшення діаметру плечової артерії після тимчасової оклюзії на 27,7 %, що свідчить про відсутність ендотеліальної дисфункції (мал. 1). На відміну від зазначеного випадку, у хворого Д., 1971 р. н., з наявністю таких ПП ознак хронічної HCV-інфекції, як клініко-біохімічні ознаки змішаної КГЕ, а саме триада Мельцера, HCV-асоційовані геморагічний васкуліт та хронічний гломерулонефрит, реактивної гіперемії плечової артерії не було (мал. 2). У пацієнтки Ч., 1981 р. н., з хронічною HCV-інфекцією й біохімічними ознаками КГЕ, клінічними проявами КГЕ-синдрому, а саме вираженої слабкості, артралгії, міалгії, В-клітинної неходжкінської лімфоми, відзначено патологічну вазоконстрикцію плечової артерії на -2,5 % (мал. 3).

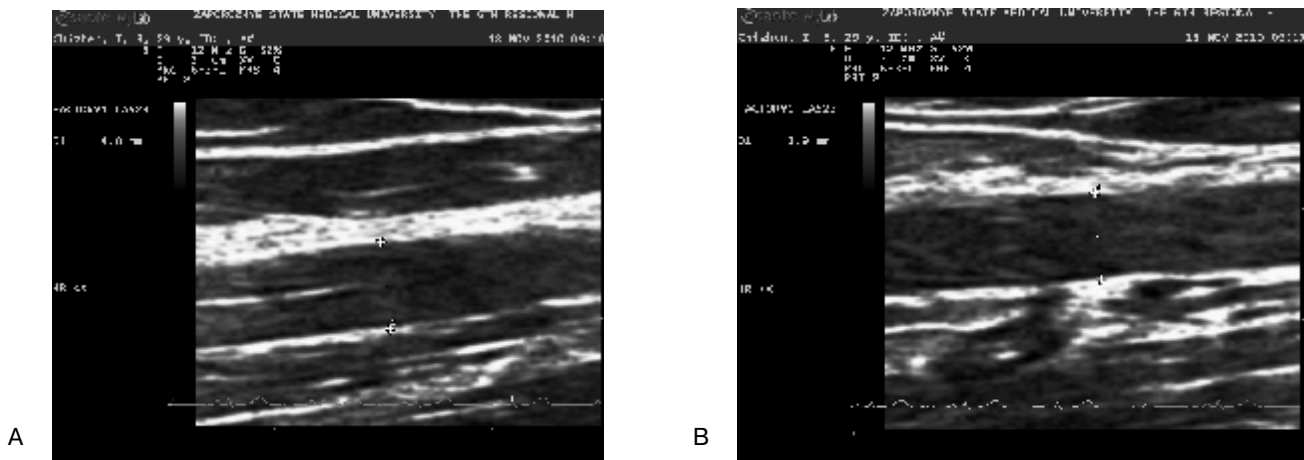
Відповідно до даних сучасної літератури, ендотелій, з одного боку, бере участь практично в усіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гомеостаз й запалення, а з іншого боку – це перший орган-мішень, що найбільш рано реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань [15, 16]. Відомо, що патологічні зміни судин можуть мати безсимптомний перебіг протягом ряду років, причому гемодинамічні зміни на доклінічному етапі виникають насамперед на рівні мікроциркуляції та характеризуються судинною та клітинною активацією [34, 35]. Виявлені дані щодо біохімічних та інструментальних ознак ендотеліальної дисфункції, які виникають раніше за клінічні прояви ПП уражень у хворих з хронічною HCV-інфекцією, свідчать про тривалий період безсимптомного перебігу патологічних змін судинної стінки, призводять до несвоєчасної



Мал. 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) хворої К., 1951 р.н., з ХГС без клініко-біохімічних ознак ПП проявів.



Мал. 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворого Д., 1971 р.н., на хронічну HCV-інфекцію з наявністю біохімічних ознак КГЕ, клінічних проявів КГЕ синдрому: тріади Мельцера, HCV-асоційованих КГЕ геморагічного васкуліту та хронічного гломерулонефриту.



Мал. 3. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворій Ч., 1981 р.н., на хронічну HCV-інфекцію з наявністю біохімічних ознак КГЕ, клінічних проявів КГЕ-синдрому, а саме вираженої слабкості, артралгії, міалгії, В-клітинної неходжкінської лімфоми.

діагностики, що в подальшому може обумовити швидке прогресування ХГС та його ПП проявів. Залежність змін функціонального стану ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію від появи біохімічних ознак змішаної КГЕ та клінічної маніфестації ПП проявів, на нашу думку, обумовлює необхідність дослідження функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію для визначення ступеня тяжкості цих уражень, прогнозування клінічної маніфестації ПП проявів та подальшої розробки індивідуального підходу до патогенетичного лікування. Виявлену закономірність підтверджують й результати інших досліджень. Так, за даними авторів [36], при пору-

шенні ендотелійзалежної вазодилатації рівень ендотеліну-1 в крові корелює зі ступенем ураження судин та тяжкістю клінічного стану хворих. При цьому підвищення вмісту ендотеліну-1 в плазмі пацієнтів з цукровим діабетом реєструється ще за відсутності клінічних проявів судинної патології, а при прогресуванні діабетичної нефропатії ендотеліальна дисфункція поглиблюється та проявляється високим вмістом ендотеліну-1 й падінням рівня NO [37].

Висновки

1. Розвиток і прогресування ендотеліальної дисфункції відіграє значну роль в маніфестації клінічних ознак ПП проявів хронічної HCV-інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. У хворих на хронічний гепатит С біохімічні ознаки ендотеліальної дисфункції виникають раніше за інструментальні, на етапі появи лише лабораторних даних про змішану КГЕ.

3. Клінічна маніфестація позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції супроводжується найбільш вираженою дисфункцією ендотелію, що підтверджується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові та зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

4. Для прогнозування ризику клінічної маніфестації позапечінкових проявів хронічного гепатиту С доцільно в комплекс динамічного спостереження включати дослідження вмісту криоглобулінів у сироватці крові та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Література

1. Stefanova-Petrova D.V. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / D.V. Stefanova-Petrova, A.H. Tzvetanska, E.J. Naumova // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
2. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // *Рос. мед. журн.* – 2001. – № 2. – С. 13-18.
3. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
4. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // *Haematologica.* – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
5. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // *Терапевт. архив.* – 2009. – № 11. – С. 63-68.
6. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / Saadoun D., Laudau D.A., Calabrese L.H. // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.
7. Sterling R.K. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R.K. Sterling, S. Bralov // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 53-59.
8. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal, P. Cacoub // *Metabolic Brain Disease.* – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
9. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
10. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // *Успехи современного естествознания.* – 2008. – № 11. – С. 36-42.
11. Малышко Е.Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // *Клин. медицина.* – 2001. – № 1. – С. 9-14.
12. Mayo M.J. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection / M.J. Mayo // *Am. J. Sci.* – 2002. – Vol. 325. – P. 135-148.
13. Ramos-Casals M. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Ramos-Casals, J. Trejo, M. Garcia-Carrasco // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 818-828.
14. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
15. Авраменко Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / Н.Ф. Авраменко, В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева // *Запорожский мед. журн.* – 2010. – № 2. – С. 52-60.
16. Hebbbar M. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbbar, J.-P. Peyrat, L. Hornez // *Arthr. Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 889-893.
17. Cines D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, N 10. – P. 3527-3561.
18. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клин. лабор. диагн.* – 2009. – № 2. – С. 3-16.
19. Komai H. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease / H. Komai, Y. Higami, H. Tanaka // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59. – P. 52-56.
20. Morita T. Effect of a polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in Japanese patients with IgA nephropathy / T. Morita, H. Ito, T. Suehiro // *Clin. Nephrol.* – 1999. – Vol. 52. – P. 203-209.
21. Мухин И.В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита / И.В. Мухин, В.Ю. Николенко, Г.А. Игнатенко // *Нефрология.* – 2003. – № 1. – С. 41-45.
22. Michelson A.D. Effects of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide on platelet surface glycoproteins / A.D. Michelson, S.E. Benoit, M.I. Furman // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1640.
23. De Caterina R. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of proinflammatory cytokines / R. De Caterina, P. Libby, H.B. Peng // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 60.
24. Qru C. Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition / C. Qru, C. Baylis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 2390-2396.
25. Miyasaka N. Increased production of endotelin-1 in patients with inflammatory arthritides / N. Miyasaka, Y. Hirata, R. Ando // *Arthr. Rheum.* – 1992. – Vol. 35. – P. 397-400.
26. Михайличенко И.С. Эффективность комплексной терапии в лечении неалкогольного стеатогепатита и профилактики фиброза печени / И.С. Михайличенко // *Лікарська справа.* – 2010. – № 1-2. – С. 82-86.
27. Михайличенко И.С. Коррекция нарушения микроциркуляции в печени у больных неалкогольным стеатогепатитом / И.С. Михайличенко // *Лікарська справа.* – 2009. – № 7-8. – С. 46-49.
28. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
29. Рогоза А.Н. Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.Н. Рогоза, А.Р. Заирова, Е.В. Ощепкова // *Терапевт.* – 2008. – № 4. – С. 29-33.

30. Groner J. Pediatric precursor of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents / J. Groner, J. Joshi, J. Batter // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P. 1683-1691.

31. Виноградов Н.А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н.А. Виноградов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 1. – С. 74.

32. Щекотова А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова // *Клин. лабор. диагн.* – 2009. – № 10. – С. 24-26.

33. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // *Реальное время*. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – Москва, 2003. – 324 с.

34. Macdonald P. Assessment of endothelial function – go with the flow / P. Macdonald // *Inter. Med. J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 637-638.

35. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Posl // *Ann. Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 180-183.

36. Пушкарева Т.А. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / Т.А. Пушкарева, Л.Б. Корякина, А.А. Рунович // *Клин. лабор. диагн.* – 2008. – № 5. – С. 3-7.

37. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 220-226.

CONDITION OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV-INFECTION WITH EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS

Ryabokon Yu.Yu.

SUMMARY. *There was studied the endothelium-dependent function of an endothelium in patients with a chronic HCV-infection depending on presence and degree of expression of extrahepatic manifestations. It is shown that development and advance of endothelial dysfunction plays a significant role in a demonstration of clinical semiology of extrahepatic manifestations of a HCV-infection. In the sick with a chronic hepatitis C biochemical and tool signs of endothelial dysfunction precede occurrence of clinical semiology. The clinical demonstration of extrahepatic manifestations of a chronic HCV-infection is accompanied by the most expressed dysfunction of an endothelium that proves to be true the high maintenance of endothelin-1, low level of nitrites in blood serum and reduction of a reactive hyperemia of a humeral artery.*

Key words: *HCV-infection, extrahepatic manifestations, endothelial dysfunction.*

Отримано 23.03.2012 р.

© Чорнобровкіна Т.Я., 2012
УДК 616.36-002.14-022.7-085-036.8

Т.Я. Чорнобровкіна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФОСФОГЛІВУ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С

Російський державний медичний університет Федерального агентства з охорони здоров'я
і соціального розвитку, Москва, Російська Федерація

Представлено результати вивчення клініко-патогенетичної ефективності застосування ін'єкційної форми препарату фосфоглів у терапії HCV-інфекції і мікст-інфекції HCV+HBV.

Ключові слова: *гепатит С, фосфоглів.*

Істотне зростання захворюваності на гепатит С (ГС) до 2002 р. було обумовлено залученням до епідемічного процесу підлітків і молоді у віці від 15 до 29 років і збільшенням числа хворих, які внутрішньовенно вводили психоактивні речовини [1, 2]. Відносна стабілізація показників за-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворюваності ГС останніми роками пояснюється зменшенням числа споживачів ін'єкційних наркотиків, збільшенням інформованості населення про способи передачі інфекційного чинника і вдосконаленням лабораторної діагностики в амбулаторно-поліклінічних установах. Так, за даними Федерального центру держсанепіднагляду, в Російській Федерації у 2002 р. було зареєстровано 10298 хворих на гострий гепатит С (ГГС) і 177091 носій вірусу ГС (HCV), у 2003 р. – 7536 хворих ГГС і 171957 носіїв цього вірусу, у 2004 р. – відповідно 6889 і 169143, а за січень-жовтень 2005 р. – 5278 і 124720 людей [3].

У той же час ГС продовжує залишатися одною з основних причин (40 %) розвитку хронічного дифузного ураження печінки в умовах відсутності вакцинопрофілактики. Частота переходу ГГС в хронічну форму, за даними різних авторів, складає від 56 до 87 % [4, 5]. Частота розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми при хронічному гепатиті С (ХГС) досягає 25-40 % [6, 7]. Приведені дані свідчать про надзвичайну значущість і актуальність вивчення HCV-інфекції та її наслідків.

У даний час накопичений величезний клінічний досвід лікування ГС. Основними напрямками терапії HCV-інфекції є базисне і етіотропне лікування [8]. Перше відповідає патогенетичній терапії і включає дієту (стіл № 5), дотримання режиму, дезінтоксикаційну терапію, використання вітамінів, антиоксидантів і симптоматичних засобів згідно наказу Комітету Охорони здоров'я № 283 від 06.07.2000 р.

Етіотропне лікування вірусних гепатитів (ВГ) – інтерферонотерапія (ІФН). З середини 80-х років, після створення рекомбінантних препаратів ІФН, почали розроблятися нові принципи етіопатогенетичної терапії парентеральних гепатитів [9, 10]. Так, було встановлено, що монотерапія ХГС α -інтерфероном у стандартному режимі 3 млн МО в/м 3 рази на тиждень, яка широко використовувалася в першій половині 90-х років, відрізнялася низькою частотою стійкої вірусологічної відповіді – до 40 % [11, 12]. В даний час за «золотий стандарт» противірусного лікування ХГС вважається комбінована терапія α -інтерфероном із синтетичними нуклеозидами (рибавірин) [13]. Ефективність річного курсу такої терапії досягає 60-70 %. Деякі автори відстоюють доцільність противірусної терапії як у гострій, так і в латентній фазах HCV-інфекції, інші рекомендують проводити лікування тільки хронічної форми ГС. З 2000 р. в літературі почали з'яв-

лятися рекомендації противірусної терапії не тільки ХГС, але й ГГС, а також компенсованого цирозу печінки внаслідок ХГС [14].

Застосування інтерферонів обмежується широким спектром протипоказань, можливим розвитком побічних реакцій (гіпертермія, міалгія, астеновегетативний синдром, депресія, лейкопенія і т. ін.), низькою ефективністю [9, 10], необхідністю дорогих методів контрольного обстеження (полімеразна ланцюгова реакція, інтерфероновий статус), тривалістю курсу терапії і високою вартістю препаратів. Крім того, α -інтерферонотерапія може призводити до появи різноманітних аутоімунних синдромів. Так, наприклад, на тлі антивірусної терапії у 20 % пацієнтів з HCV-інфекцією зареєстровані антитиреоїдні антитіла при початковій їх відсутності [15]. Недоліком застосування екзогенного ІФН у достатньо великих дозах є зниження чутливості (толерантність) ефекторних клітин до інтерферонів, яке може стати незворотним [9]. Це, у свою чергу, обумовлює резистентність до ІФН і призводить до розбалансування всієї імунної системи макроорганізму.

З цього випливає необхідність пошуку нових ефективних і безпечних засобів лікування гострих і хронічних форм HCV-інфекції.

Лікарські препарати рослинного походження застосовуються в медицині впродовж декількох сторіч. Одним з них є гліциризин. Гліциризинова кислота (ГК) є глікозидом з кореня солодки голої, яка росте на території Середньої Азії, Кавказу і європейської частини Росії. Він складається з гліцеретової кислоти і двох залишків глюкуронової кислоти. Гістологічні і біохімічні дослідження показали, що ГК володіє широким спектром біологічної активності: підвищує фагоцитоз нейтрофілів і активність природних кілерів, індукує синтез γ -інтерферону, має антиоксидантну, а також і антиалергічну дію, є синергістом кортикостероїдів [16-18].

Антивірусна активність ГК останніми роками привертає велику увагу клініцистів. Виявлено, що ГК та її моноамонієва сіль пригнічують *in vitro* реплікацію вірусів герпесу (*simplex*, *zoster*), Епштейна-Барр, цитомегаловірусу, *vaccinia*, *new castle*, *vesicular stomatitis* унаслідок блокування рецепторних ділянок мембран клітин вуглеводним фрагментом глікозида, тим самим пригнічуючи проникнення вірусу в клітину [17, 19]. Механізм противірусної дії ГК також пов'язаний з інактивацією самого вірусу за рахунок приєднання полісахаридного фрагменту ГК до глікопротеїнової

оболонки вірусу і з інактивацією ферментів (протеїнази С, казеїнази Р і С), які перешкоджають транскрипції і реплікації вірусу усередині клітини [19].

Останнім часом запропоновані різні лікарські форми, що містять ГК та її солі, котрі вживають як перорально, так і парентерально. У Росії гліцирзин використовується в акушерстві і гінекології у вигляді препарату епіген для лікування генітального герпесу, гострокінцевих кондилом, ерозій шийки матки вірусної етіології. Моноамонієва сіль ГК під назвою гліцирам у вигляді пігулок і мазей застосовується при лікуванні екзем, псоріазу, виразок шлунку і дванадцятипалої кишки [19]. Вітчизняний препарат глідеринін, що містить як активний початок 18-дегідрогліциретову кислоту, дозволений для лікування нейродермітів і дерматозів. Препарати на основі ГК знаходять своє застосування і при ВГ. Зокрема, К. Fujisawa et al. (1983) повідомляв про успішне парентеральне лікування ХГС препаратом snMc (неоміофаген С), що є розчином 0,2 % ГК, 0,1 % цистеїну, 2 % гліцину і 5 % глюкози [19].

Відомо, що при ВГ порушуються структура і функції мембран гепатоцитів. Одним із способів захисту і відновлення пошкоджених мембран є використання фосфоліпідів. До теперішнього часу в практичній охороні здоров'я для відновлення функцій гепатоцитів найширше використовували лікарський препарат есенціале, основу якого складає фосфатидилхолін із соєвих бобів [19]. Не дивлячись на позитивну дію есенціале, в літературі з'явилися повідомлення про розвиток побічних реакцій, в основному за рахунок токсичної дії солей жовчних кислот, які входять в препарат. Крім того, есенціале не робить впливу на вірусне навантаження.

Порушення фосфоліпідної структури і функції мембран гепатоцитів, що виникають при ВГ, з одного боку, і відомий широкий спектр біологічної активності ГК – з іншого, послужили підставою для створення групою вчених НДІ біомедичної хімії РАМН (під керівництвом акад. А.І. Арчакова) нового вітчизняного гепатопротектора з противірусною активністю – препарату фосфоглів [18]. Клінічні випробування капсульної форми препарату виявили його багатобічну позитивну дію на клінічний перебіг і темп функціонального відновлення печінки при гострих і хронічних вірусних гепатитах В і С як у дорослих, так і у дітей [19]. Проте даних про противірусну ефективність ін'єкційної форми фосфоглізу з урахуванням по-

казників специфічного гуморального імунітету при HCV-інфекції в літературі ми не знайшли.

Метою дослідження було вивчення ефективності ін'єкційної форми фосфоглізу у комплексній терапії хворих на HCV-інфекцію і мікст-інфекцію HCV+HBV.

Пацієнти і методи

Основну групу хворих, що отримували разом з базисною терапією лікування фосфоглівом, склали 30 пацієнтів: 10 – з ГГС, 10 – із загостренням ХГС і 10 – з мікст-інфекцією гострого гепатиту В на тлі хронічного гепатиту С (ГГВ+ХГС). Фосфоглів вводили внутрішньовенно струменево, у вигляді розчину в 10 мл апірогенної води 2,5 г сухого ліофілізованого порошку, 1 раз в день, через день. Кожен пацієнт отримував всього 12 ін'єкцій фосфоглізу, 30 г на курс. Лікування продовжувалося 22 дні. Клініко-лабораторні показники оцінювали до і після курсу лікування.

Контрольну групу пацієнтів (групу порівняння), що отримували тільки базисну терапію, склав 41 хворий з різними формами ГС середньої тяжкості, з них 12 пацієнтів з ГГС, 14 – із загостренням ХГС і 15 – з мікст-інфекцією ГГВ+ХГС.

Клінічна ефективність фосфоглізу оцінювалася за такими критеріями: поліпшення загального стану хворого, зникнення симптомів інтоксикації (слабкість, нудота, анорексія), жовтяниці шкіри, ахолії випорожнень і темної сечі, зниження рівня білірубину, активності АлАТ, АсАТ, зникнення RNA HCV і DNA HBV у сироватці крові після курсу терапії.

Хворі основної і контрольної груп, які перебували під спостереженням, були зіставні за статтю, віком і чисельним складом. Серед пацієнтів контрольної групи 1b генотип HCV відмічений у 3 хворих ГГС і у 8 хворих ХГС. Серед пацієнтів основної групи цей генотип був відмічений в 1 хворого ГГС і у 2 хворих ХГС.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх пацієнтів, що отримували базисну терапію і в комплексі з нею внутрішньовенно фосфоглів, спостерігалася позитивна динаміка основних клінічних симптомів. Проте при лікуванні з фосфоглівом достовірно меншою була тривалість слабкості у пацієнтів з ГГС – ($4,3 \pm 0,2$) дня; ($p < 0,05$) і ГГВ+ХГС – ($4,6 \pm 0,2$) дня; $p < 0,01$ порівняно з хворими контрольної групи – відповідно ($6,1 \pm 0,7$) і ($8,6 \pm 1,1$) дня. Анорексія також достовірно швидше зникала в основній групі хворих з ХГС – ($3,6 \pm 0,8$) дня ($p < 0,05$) і ОГВ+ХГС – ($6,5 \pm 0,6$) дня ($p < 0,05$ порівняно з пацієнтами з груп порівняння) – відповідно ($8,5 \pm 0,7$) і ($9,0 \pm 0,7$) дня.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тривалість нудоти була достовірно менше в основній групі порівняно з контролем тільки у хворих з ГГС ($p < 0,05$) і в середньому складала ($3,5 \pm 0,5$) дня. Болі в правому підребер'ї достовірно швидше регресували лише у пацієнтів з ХГС ($4,1 \pm 0,3$) дня; $p < 0,05$, які отримували фосфоглів, порівняно з пацієнтами, що отримували тільки базисну терапію ($8,5 \pm 1,1$) дня. Тривалість жовтяниці була достовірно меншою у хворих з ГГС і ГГВ+ХГС ($p < 0,05$) в основній групі порівняно з контролем і складала відповідно ($9,1 \pm 1,3$) і ($8,5 \pm 1,3$) дня. Швидше скорочення розмірів печінки мало місце тільки у хворих на ГГС на тлі те-

рапії з фосфоглівом порівняно з тривалістю гепатомегалії в групі порівняння і в середньому складало ($9,1 \pm 1,1$) дня.

Достовірно зниження рівня загального білірубіну, активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові відмічалось у всіх пацієнтів обох груп (табл. 1). Проте показник білірубінемії у хворих на ГГС і ГГВ+ХГС в основній групі був нижче ($p < 0,01-0,001$), ніж у контрольній. Темп зниження вмісту загального білірубіну був в 1,2 разу вище у хворих ГГВ+ХГС при терапії з фосфоглівом. Активність АлАТ після лікування в основній групі була достовірно нижче, ніж у групі порівняння.

Таблиця 1

Основні біохімічні показники хворих на ГГС і ГГВ+ХГС на тлі базисної терапії і терапії з фосфоглівом

Показник	ГГС		ГГВ+ХГС	
	Основна група (n=10)	Контрольна група (n=12)	Основна група (n=10)	Контрольна група (n=15)
Загальний білірубін, мкмоль/л	$18,6 \pm 1,9$	$34,0 \pm 0,7$	$24,7 \pm 3,1$	$60,4 \pm 11,4$
АлАТ, од./л	$128,0 \pm 25,9$	$288,2 \pm 26,7$	$190,1 \pm 32,0$	$487,1 \pm 45,0$
АсАТ, од./л			$54,6 \pm 9,4$	$327,1 \pm 39,4$

Темп зниження рівня АлАТ у 2,4 разу вище у хворих ГГС і в 1,6 разу – у пацієнтів з ХГС, що отримували терапію з фосфоглівом. Рівень активності АсАТ після лікування в основній групі був достовірно нижче, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$). Темп зниження рівня АсАТ був вищий у 2 рази у хворих ХГС, в 1,5 разу – у хворих з ГГС і в 1,2 разу – у пацієнтів з мікст-інфекцією, що отримували комплексну терапію фосфоглівом, порівняно з хворими, які отримували базисну терапію.

Зниження активності γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) відмічалось у всіх пацієнтів обох груп, проте достовірним воно було тільки у хворих з ГГС як при базисній, так і при терапії з фосфоглівом. Темп зниження активності ГГТП був в 1,7 разу вище у пацієнтів з ГГС в основній групі. Відзначалось також достовірне зменшення рівня лужної фосфатази в результаті лікування у пацієнтів основної групи і у хворих на ГГС і мікст-гепатитом у контрольній групі. Проте темп зниження рівня лужної фосфатази у хворих на ГГС після лікування з фосфоглівом відбувалось в 1,4 разу швидше, ніж після базисного лікування.

При дослідженні сироватки крові хворих на наявність вірусів гепатиту В і С методом ПЛР були отримані такі результати: зниження частоти виявлення RNA HCV відзначено у пацієнтів з ГГС ($100 \rightarrow > 50$ %, $p < 0,02$) і ХГС ($100 \rightarrow 50$ %, $p < 0,02$) в основній

групі порівняно з контрольною (ГГС $100 \rightarrow > 83,3$ %; ХГС $100 \rightarrow > 85,7$ %). При поєднаному ураженні печінки вірусами В і С негативна ПЛР на наявність в сироватці крові DNA HBV після лікування спостерігалась тільки в одного пацієнта (6,7 %) у контрольній і в одного (10 %) – в основній групі.

Таким чином, при лікуванні фосфоглівом на тлі традиційної базисної терапії у хворих моноінфекцією HCV і мікст-гепатитом В+С достовірно скоротилась тривалість синдрому інтоксикації порівняно з результатами, отриманими при проведенні тільки базисної терапії. Фосфоглів також ефективніше діяв на темп зниження рівня загального білірубіну у хворих ГГВ+ХГС, активності АлАТ у хворих на ГГС і ХГС, АсАТ у пацієнтів у всіх групах, порівняно з контрольними групами. Відмічено гальмівний вплив фосфогліву на реплікативну активність вірусу ГС. Побічних реакцій на введення фосфогліву не спостерігали у жодного пацієнта.

Антитілогенез HCV на тлі терапії фосфоглівом був вивчений у 7 хворих з ГГС, у 7 – з ХГС і у 7 – з ГГВ+ХГС. Визначення спектру антитіл класу IgG до структурного (core) і неструктурних (NS3, NS4, NS5) білків HCV у сироватці і на еритроцитах крові проводилося методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ІФА-АНТИ-HCV-спектр» НВО «Діагностичні системи» (Нижній Новгород).

Достовірних відмінностей в динаміці частоти індикації антитіл до структурного (core) і неструктурних NS3, NS5 білків HCV у сироватці крові у хворих на ГГС контрольної і основної груп не виявлено. На тлі базисної терапії з фосфоглівом у хворих з ГГС у сироватці крові відбувається підвищення анти-NS4 (50→85,7 %, $p>0,05$), тоді як на фоні тільки базисної терапії в аналогічній групі хворих відмічено зниження частоти індикації цих антитіл (50→33,3 %) без достовірних відмінностей. При порівнянні частоти виявлення антитіл до білків HCV у сироватці крові у пацієнтів ГГС після лікування з фосфоглівом і після базисної терапії достовірні відмінності встановлені тільки відносно антитіл до білка NS4 ($p<0,02$). Проте для прогнозу хвороби має значення тільки комплексне визначення антитіл до всіх білків HCV.

При комплексному застосуванні фосфогліву у хворих на ГГС так само, як і при базисному лікуванні, мало місце достовірне зменшення виявлення антитіл на еритроцитах крові тільки до антигену core HCV (72,7→28,5 %, $p<0,05$). Відносно антитілоутворення до інших білків на еритроцитах крові у тих і інших хворих відмінностей не виявлено.

На тлі базисної терапії з фосфоглівом у хворих на ХГС у сироватці крові відмічено зменшення виявлення антитіл до неструктурного білка NS3 (88,6→71,4 %), на противагу динаміці антитілоутворення до цього антигену на фоні тільки базисної терапії (88,6→100 %). При порівнянні частоти індикації антитіл у сироватці крові до решти білків HCV (core, NS4, NS5) не було виявлено відмінностей ні в основній групі, ані в групі порівняння.

При вивченні виявлення антитіл до білків HCV на еритроцитах крові у хворих на ХГС основної групи було виявлено зменшення частоти індикації анти-NS3 (68,6→57,0 %), на відміну від результату імуноферментного аналізу в аналогічних пацієнтів контрольної групи, де відмічено її збільшення (68,6→88,0 %). При порівнянні частоти виявлення антитіл класу IgG до інших білків (core, NS4, NS5) після терапії з фосфоглівом і лише базисної терапії відмінностей не виявлено.

У сироватці і еритроцитах крові хворих з ГГВ на фоні ХГС, що отримували лікування фосфоглівом і лише базисну терапію, достовірних відмінностей у динаміці антитілогенезу не було виявлено.

Висновки

1. Застосування фосфогліву в комплексній терапії хворих з ГГС, ХГС і ГГВ+ХГС не має суттє-

вого впливу на динаміку частоти виявлення антитіл до структурних і неструктурних білків HCV як у сироватці, так і на еритроцитах крові.

2. Відсутність впливу фосфогліву на частоту виявлення антитіл до білків HCV може свідчити про те, що його ефективність в терапії ГС не пов'язана з механізмом антитілоутворення, тому визначення антитіл до антигенів HCV необхідно застосовувати як контроль ефективності лікування одночасно з визначенням RNA HCV.

3. Застосування ін'єкційної форми фосфогліву у складі комплексної терапії є ефективнішим, ніж загальноприйнята базисна терапія у хворих на ГС, і можна рекомендувати для комплексного лікування хворих з гострим і хронічним ГС, а також хворим з мікст-інфекцією HCV+HBV із середнім ступенем тяжкості хвороби.

Література

1. Рейзис А.Р. Эпидемиологическая и клиническая характеристика HCV-инфекции у детей и подростков / А.Р. Рейзис // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 63-67.
2. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами / Г.Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – М., 2002. – 28 с.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-сентябрь 2004 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 64-65.
4. Поражение печени в наркологической практике (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Е.В. Волчкова, Т.Н. Лопаткина, В.А. Сиволап, В.А. Савченков. – М.: Анахарсис, 2002. – 92 с.
5. Знойко О.О. Вирусный гепатит С (клиника, диагностика и исходы): дис. ... канд. мед. наук / О.О. Знойко. – М., 1994. – 245 с.
6. Никитин И.Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков // Клин. перспективы в гастроэнтерол. и гепатол. – 2001. – № 3. – С. 7-11.
7. Крель П.Е. Хронические вирусные заболевания печени: диагностика, особенности течения, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.Е. Крель. – М., 1995. – 45 с.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 395 с.
9. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: пособие для врачей / А.В. Змызгова. – М.: Вектор-Фарм, 1999. – 109 с.
10. Волкова М.А. Интерфероны и противовирусное действие / М.А. Волкова // Вирусные гепатиты – достижения и перспективы: информ. бюлл. – 1999. – № 2 (6). – С. 3-11.
11. Беляева Н.М. Комбинированная терапия гепатита С рибавирином и альфа-интерфероном: пособие для врачей / Н.М. Беляева, М.Х. Турьянов, Э.Г. Рабинович. – М., 2002. – 15 с.
12. Эффективность комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином первичных больных ХГС

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

/ [Е.Н. Никулкина, П.Е. Крель, Т.Н. Лопаткина и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 2. – С. 48-52.

13. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном / С.Н. Соринсон // Вирусные гепатиты — достижения и перспективы: информ. бюлл. – 1998. – № 1 (2). – С. 3-8.

14. Цурикова Н.Н. Острый вирусный гепатит С: вопросы ранней терапии рекомбинантным альфа-интерфероном: автореф. дис... канд. мед. наук / Н.Н. Цурикова. – М., 2002. – 26 с.

15. Системные поражения при хроническом гепатите С / [Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов и др.] // Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. 2-й Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 1997. – С. 82-83.

16. Глицирризиновая кислота / Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, Э.Э. Шульц, А.Г. Покровский // Биоорг. химия. – 1997. – Т. 23, № 9. – С. 691-709.

17. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина / [Г.И. Сторожаков, И.Е. Байкова, И.Г. Ники-

тин и др.] // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 1. – С. 35-39.

18. Фосфоглив: лечение и защита печени: пособие для врачей / [В.Ф. Учайкин, А.И. Арчаков, Р.М. Хаитов и др.] – М., 2004. – 36 с.

19. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / О.М. Ипатова. – М.: изд-во ГУ НИИ биомед. химии РАМН, 2005. – 318 с.

THE EFFICACY OF APPLICATION OF PHOSPHOGLIV IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

T.Ya. Chornobrovkina

SUMMARY. There are presented the findings of the study of clinical pathogenetic efficacy of application of injection form of Phosphogliv in the therapy of HCV-infection and mixed-infection HCV+HBV.

Key words: hepatitis C, Phosphogliv.

Отримано 18.09.2012 р.

© Боброва І.А., 2012
УДК 616.36-002:612.017.1

І.А. Боброва

ІМУНОГЛОБУЛІН Е ПРИ ЦИТОКІНІНДУКОВАНИХ УРАЖЕННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ ГЕПАТИТУ С

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

Представлені результати вивчення динаміки імуноглобуліну Е у хворих з цитокініндукованими тиреоїдними ураженнями на фоні противірусної терапії (ПТВ) гепатиту С.

Ключові слова: гепатит С, противірусна терапія, цитокініндуковані ураження, щитоподібна залоза, імуноглобулін Е.

Хронічний гепатит С (ХГС) є найактуальнішою інфекцією не лише для України, а і для усього світу [1-3]. Стрімкий прогрес у плані удосконалення ПТВ гепатиту С створює умови для подолання інфекції [4-6], але його гальмують негативні явища. До негативних явищ (НЯ) противірусного лікування аутоімунної природи відносять ураження щитоподібної залози (ЩЗ) – цитокініндуковані тиреопатії (ЦТ) [7, 8]. Патогенетичні аспекти їх розвитку в Україні залишаються не дослідженими.

Імуноглобуліни Е (IgE) – це клас імуноглобулінів, який більшість дослідників вважають маркером алергічних, atopічних і деяких аутоімунних процесів [9, 10]. Вони визначаються в нормі в незначних кількостях у сироватці крові та інших біологічних секретах [11]. Вперше IgE був ізольований в 1960-х роках із сироватки хворих на atopію і множинну мієлому. В 1968 р. ВООЗ виділила IgE як самостійний клас імуноглобулінів. У нормі IgE становить менше 0,001 % від усіх імуноглобулінів сироватки крові. Високий вміст у крові загального IgE визначається при багатьох алергічних захворюваннях (алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит тощо) [12]. Крім того, підвищення має місце при алергічному бронхопульмональному аспергильозі, паразитозах, генетично детермінованих імунодефіцитах (синдромах Джоба, Віскота-Олдріджа, Джорджі та ін.) [12, 13].

Визначення рівня загального IgE вважається обов'язковим при обстеженні всіх хворих з підозрою на алергопатологію. Це особливо актуально для жителів екологічно проблемних регіонів, де певні зовнішні фактори призводять до розвитку порушень імунологічної реактивності організму, алергічних і аутоімунних процесів [9, 12, 13].

Для вивчення можливої участі IgE в аутоімунній і atopічній патології Akira Sato та співавт. (1999) [14] досліджували 66 хворих з хворобою Грейвса, 54 пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, 19 хворих з бронхіальною астмою і 15 хворих з пілковою алергією. Підвищення рівня IgE в сироватці зіставляли з концентрацією антитиреоїдних антитіл, а саме антитіл до рецептору тиреотропного гормону, і станом ЩЗ. В осіб з хворобою Грейвса підвищення рівня IgE в сироватці (>170 ОД/мл) було виявлено у 19 з 66 хворих (29 %), 11 з них мали спадкову схильність до аутоімунної патології або алергічні прояви. Підвищення сироваткового рівня IgE визначено у 63 % пацієнтів з бронхіальною астмою та у 40 % пацієнтів з пілковою алергією. Середні значення рівня IgE були подібними у хворих на хворобу Грейвса та у хворих на бронхіальну астму.

Участь імуноглобуліну Е в розвитку цитокінін-дукованих тиреоїдних уражень при гепатиті С не досліджувалась, але є цікавою в патогенетичному аспекті.

Мета роботи – дослідити динаміку IgE при цитокінін-дукованих ураженнях ЩЗ на тлі противірусної терапії ХГС для висвітлення патогенетичного та прогностичного значення цього імуноглобуліну.

Пацієнти і методи

Комбінована ПБТ в поліклініці ДУ «ІЕХ» протягом останніх 5 років проведена 294 хворим на ХГС. Із розробки були виключені хворі з ко-інфекцією, тяжкими алергічними та аутоімунними проявами в анамнезі, в тому числі з аутоімунним тиреоїдитом.

Крім загальноклінічних, біохімічних та серологічних досліджень, всім хворим багаторазово в динаміці (до ПБТ, через 1-3-6 та 9-11 місяців ПБТ) визначали основні показники ЩЗ в Українському лікувально-діагностичному центрі (УЛДЦ): тиреотропний гормон (ТТГ), антитиреоїдні антитіла – до тиреоглобуліну (АТТГ), до тиреопероксидази (АТТПО), до рецептора ТТГ (за показаннями додатково досліджували вільні тироксин-Т3 та трийодтиронин-Т4 на аналізаторі імунофлюоресцентному автоматичному «Immulite-1000» з використанням відповідних витратних матеріалів фірми «SIEMENS»). В

такі самі терміни лікування проводилися динамічні дослідження IgE імунофлюоресцентним методом також на аналізаторі «Immulite-1000» (витратні матеріали IMMULITE 1000 Total IgE фірми «Siemens»). Вміст його у здорових людей різного віку становить: 0-1 років – 0-29 IU/ml, 1-3 роки – 0-49 IU/ml, 3-9 років – 0-52 IU/ml, >9 років – 0-87 IU/ml (УЛДЦ).

Комбінована противірусна терапія здійснювалася за допомогою комбінацій лінійних або пегільованих інтерферонів (ПЕГ-ІФН) з рибавірином за стандартними схемами: лінійні ІФН призначалися по 3 млн МО парентерально (в/м або п/ш) щодня (через 3 міс. лікування – через день), ПЕГ-ІФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, ПЕГ-ІФН- $\alpha 2b$ від 80 до 150 мкг 1 раз на тиждень п/ш; доза рибавірину зазвичай складала від 800 до 1200 мг щодня перорально (залежно від маси тіла хворого). При генотипі 1 HCV терапія тривала 48 тижнів, при 2-3 генотипах – 24 тижні.

Статистична обробка даних та їх аналіз проводилися на EOM з використанням пакету програм SPSS, версія 17 та додатку Microsoft Office Excel 2007 (з використанням методу множинних попарних порівнянь).

Результати досліджень та їх обговорення

Повний курс ПБТ проведений 294 хворим з ХГС, з них 60,54 % (178) чоловіків і 39,46 % (116) жінок. ЦІТ в процесі лікування зареєстрована у 39 пацієнтів (13,27 %) з переважанням осіб жіночої статі (33 жінки), які увійшли в основну групу. У 255 хворих ЩЗ не реагувала на терапію і залишалася незмінною, вони склали групу зіставлення. Вік обстежених коливався від 18 до 66 років, середній вік пацієнтів обох груп – з незмінною ЩЗ і ЦІТ мало відрізнявся і становив: $(36,01 \pm 1,26)$ та $(35,92 \pm 3,23)$ років відповідно (табл. 1).

Аналіз основних біохімічних тестів до лікування не визначив значних розбіжностей при тиреопатіях і без них: середня концентрація загального білірубіну знаходилася у межах норми і становили $(14,69 \pm 2,75)$ та $(15,76 \pm 1,13)$ мкмоль/л відповідно (табл. 1). Активність АлАТ була підвищеною і досягала $(108,85 \pm 32,43)$ од./л в основній групі та $(100,24 \pm 9,97)$ од./л у групі зіставлення (незважаючи на більше середнє значення в групі з ЦІТ, різниця статистично не значима). Середнє значення тимолової проби при патології ЩЗ незначно перевищувало аналогічний показник групи без патології залози, але не перевищувало референтні межі – $(4,32 \pm 1,16)$ та $(3,41 \pm 0,31)$ од. відповідно. Вірусологічні характеристики обох груп мало відрізнялись як за рівнем вірусного навантажен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня (RNA HCV), так і по розподіленню за генотипами вірусу: перший генотип мала більшість хворих – 57,2-58,9 % пацієнтів, третій генотип – 36 %, інші генотипи зустрічались рідко – у 5-6 % випадків (табл. 1).

інші генотипи зустрічались рідко – у 5-6 % випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Показники хворих на гепатит С до початку противірусної терапії з урахуванням наступної ЦІТ

Показник та його референтне значення	ЦІТ (основна група) n=39		Хворі без ЦІТ (група зіставлення), n=255	
	M±m		M±m	
Вік хворих, роки	35,92±3,23		36,01±1,26	
Заг. білірубін, N<20,5 мкмоль/л	14,69±2,75		15,76±1,13	
АлАТ: N ч. <42 од./л N ж. <32 од./л	108,85±32,43		100,24±9,97	
Тимолова проба, N <5 од.	4,32±1,16		3,41±0,31	
RNA HCV, МО/мл	(3,6±3,3)×10 ⁶		(6,2±4,9) × 10 ⁶	
Генотипи HCV:	абс.	%	абс.	%
gen.-1	23	58,97	146	57,25
gen.-3	14	35,90	93	36,47
Інші генотипи	2	5,13	16	6,27

ЦІТ перебігала по автоімунному типу з прогресуючим підвищенням антитиреоїдних антитіл у більшості пацієнтів – у 29 осіб (74,36 %) з 39. Переконливе порушення функції різного характеру зареєстровано у всіх 39 хворих, в одному випадку пізньої ЦІТ дисфункція ЩЗ (гіпотиреоз) розви-

нулась вже після повного закінчення противірусної терапії.

Початковий середній показник IgE групи зіставлення без тиреопатії не перевищував нормальні значення для дорослих і становив (81,61±14,22) IU/ml (табл. 2). При динамічному

Таблиця 2

Імуноглобулін Е у хворих на ХГС в динаміці лікування залежно від стану ЩЗ

Показник	Хворі без ознак патології ЩЗ – група зіставлення	Хворі з ознаками ЦІТ – основна група
До ПВТ		
n	244	33
IgE, IU/ml	81,61±14,22	76,39±34,35
Через 1 міс. ПВТ		
n	165	31
IgE, IU/ml	115,16±28,48	174,38±98,78
Через 3 міс. ПВТ		
n	166	33
IgE, IU/ml	91,78±21,65	144,30±96,25
Через 6 міс. ПВТ		
n	152	30
IgE, IU/ml	86,46±18,23	133,63±71,32
Через 9-11 міс. ПВТ		
n	68	13
IgE, IU/ml	93,04±40,9	177,13±102,46

Примітки. n – кількість обстежених; норма у дорослих 0-87 IU/ml.

моніторингу найвищий показник визначений через 1 міс. ПВТ – $(115,16 \pm 28,48)$ IU/ml, він перевищував норму на 14,90 % (38 осіб), різниця з початковим рівнем статистично не значима, $p > 0,05$. При подальшому моніторингу IgE наближався до верхньої межі норми: в 3-місячний термін ПВТ знизився і становив $(91,78 \pm 21,65)$ IU/ml, в 6 міс. ПВТ нормалізувався – $(86,46 \pm 18,23)$ IU/ml з подальшим незначним підвищенням.

При останньому дослідженні – через 9-11 місяців терапії – він виявився збільшеним у 5,49 % (14 осіб) і становив $(93,04 \pm 40,9)$ IU/ml (різниця статистично не значима).

Можливо, така динаміка IgE у хворих з інтактною ЦЗ частково пояснюється ефектом, який подібний до ефекту імунотерапії – визнаного методу лікування алергічних захворювань [13, 16].

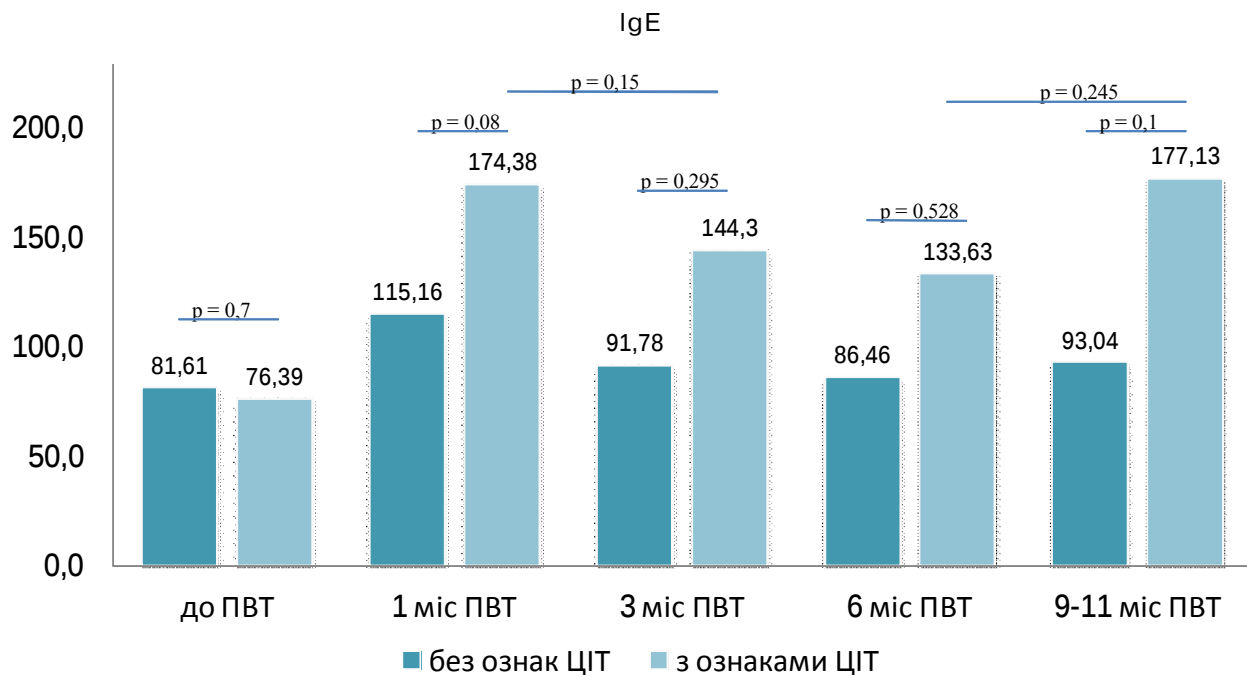
У пацієнтів з наступним розвитком тиреопатії вихідна концентрація IgE також перебувала у межах норми – $(76,39 \pm 34,35)$ IU/ml (табл. 1). При подальшому моніторингу цей показник зростав в 1,75-2,33 разу в різні терміни лікування порівняно з початковим значенням. Найвищі значення зафіксовані через 1 міс. ПВТ та наприкінці 48-тижневого курсу – через 9-11 міс. Після першого місяця лікування IgE в групі з ураженням ЦЗ підвищився до $(174,38 \pm 98,78)$ IU/ml, що в 2,29 разу більше початкового значення і в 1,5 разу більше

аналогічного показника пацієнтів групи зіставлення ($p > 0,05$).

Він перевищував норму у 45,16 % (14) пацієнтів основної групи і коливався в широкому діапазоні: від 6,47 до 976 IU/ml.

Після 3 міс. лікування подальше підвищення IgE в основній групі припинилось – $(144,30 \pm 96,25)$ IU/ml, але він в 1,57 разу перевищував показник групи зіставлення, який майже повернувся до норми – $(91,78 \pm 21,65)$ IU/ml. Перевищення рівня IgE в такий термін ПВТ знайдено у 36,36 % осіб з тиреоїдною патологією (12), найбільший показник становив 977,8 IU/ml (найменший 3,02 IU/ml). Через 6 міс. концентрація IgE у хворих з ознаками тиреопатії дорівнювала $(133,63 \pm 71,32)$ проти $(86,46 \pm 18,23)$ IU/ml без патології ЦЗ.

Максимальна різниця між значеннями обох груп зафіксована через 9-11 міс. (генотип 1 HCV): у хворих з ЦТ IgE виявився більшим, ніж без ЦТ, в 1,9 разу – $(177,13 \pm 102,46)$ проти $(93,04 \pm 40,90)$ IU/ml відповідно (мал. 1). Його концентрація при останньому дослідженні перевищувала норму у 53,85 % хворих з ураженням ЦЗ, максимальний показник дорівнював 522 IU/ml (мінімальний – 6,3 IU/ml). Різниця статистично не значима через недостатню кількість досліджень (мал. 1). Найбільша статистична різниця отримана при порівнянні концентрацій IgE через 1 міс. лікування – $p < 0,05$.



Мал. 1. IgE у пацієнтів з гепатитом С без ознак тиреопатії та з розвитком ЦТ в динаміці лікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таким чином, порівняння IgE в обох групах продемонструвало наступне: до початку ПВТ обидві групи мали нормальні середні значення (табл. 1 та мал. 1), а в усі без винятку наступні контрольні терміни спостереження у хворих з тиреоїдними враженнями показник перевищував групу зіставлення в $\geq 1,5$ рази. Рівні і динаміка IgE при тиреоїдних ураженнях на тлі ПВТ гепатиту С дещо нагадують алергічні стани. В.Є. Казмирчук і Л.В. Ковальчук [15] вважають, що ефекторний механізм atopічних реакцій, що складається з IgE-залежної дегрануляції тучних клітин, не є специфічним виключно для atopії і майже щоденно реалізується в організмі у відповідь на широке коло інфекційних та інших агентів. Отримані дані наводять на думку, що патогенез формування деяких аутоімунних негативних явищ противірусної терапії ХГС, а саме ЦІТ, частково подібний до atopії.

Висновки

1. При динамічному дослідженні рівнів IgE в різні контрольні терміни ПВТ – до початку, через 1, 3, 6 та 9-11 міс. у хворих на гепатит С без ЦІТ (та інших аутоімунних ускладнень) встановлено, що він підвищувався після першого місяця лікування до $(115,16 \pm 28,48)$ IU/ml, а потім практично наближався до норми з невеликими коливаннями.

2. У пацієнтів з цитокініндукованим ураженням ЩЗ на тлі ХГС рівень IgE реагував більш суттєво і швидко з підвищенням через 1 міс. лікування до $(174,38 \pm 98,78)$ IU/ml, що в 2,29 разу більше початкового значення. Високі показники зберігалися при тиреопатії в усі терміни терапії без тенденції до нормалізації.

3. Вміст IgE у процесі лікування хворих на гепатит С з розвитком ЦІТ в усі контрольні терміни перевищував в 1,5-1,9 разу концентрації у пацієнтів з незміненою ЩЗ.

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
2. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / [А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергєєва та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9-17.
3. WHO, Geneva. Hepatitis C // 2011. – (http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hepatitis_c/en/.)
4. Андрейчин М.А. Комплексная терапия вирусных гепатитов / М.А. Андрейчин // Международ. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 183-187.

5. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С: Метод. рекомендації / А.М. Андрейчин, Ю.М. Колесник, О.В. Рябоконь. – Київ, 2005. – 31 с.

6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55, N 2 (Epub. ahead of print).

7. Эттингер О.А. Аутоиммунные поражения щитовидной железы как осложнения терапии интерферонами хронических вирусных гепатитов / О.А. Эттингер, И.Г. Никитин, Г.И. Сторожак // Терапевт. архив. – 1999. – № 12. – С. 69-72.

8. Yaron T. Interferon induced thyroiditis / T. Yaron // J. Autoimmun. – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 322-326.

9. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.

10. Колхир П.В. Доказательная алергология-иммунология / П.В. Колхир. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.

11. Уровни иммуноглобулина Е в сыворотке крови здоровых лиц различного возраста и больных отдельными заболеваниями / [А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлян, В.В. Коваленко и др.] // Клин. педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 53-67.

12. Якобисяк М. Имунологія / М. Якобисяк // Пер. з пол.; за ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.

13. Хаитов Р.М. Алергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.

14. Akira Sato. A Possible Role of Immunoglobulin E in Patients with Hyperthyroid Graves' Disease / Akira Sato, Yoshiro Takemura, Takashi Yamada // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – N 84. – P. 3602-3605.

15. Казмирчук В.Е. Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема, причина и следствие / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 6/7. – С. 23-28.

IMMUNOGLOBULIN E AT CYTOKINE-INDUCED DAMAGES OF THYROID GLAND ON THE BACKGROUND OF HEPATITIS C

I.A. Bobrova

SUMMARY. The results of studying the dynamic of immunoglobulin E in patients with cytokine-induced damages of thyroid lesions on the background of antiviral treatment of hepatitis C are presented.

Key words: hepatitis C, antiviral treatment, cytokine-induced damage, thyroid gland, immunoglobulin E.

Отримано 19.08.2012 р.

© Постнов О.В., Сервецький С.К., Поздняков С.В., Нестерова О.Є., 2012
УДК 616.98:578.828.6:616.9-036.2:311(477.74)

О.В. Постнов, С.К. Сервецький, С.В. Поздняков, О.Є. Нестерова

КОМПЛЕКСНА СТРАТИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ЯК ІНСТРУМЕНТ АНАЛІЗУ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ (НА ПРИКЛАДІ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова,
Одеський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом

Проаналізовано захворюваність на ВІЛ-інфекцію у різних демографічних групах населення Одеської області із застосуванням різних методів стратифікації. Встановлено доцільність і можливість застосування комплексної стратифікації за ознаками «стать» та «місце проживання».

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, епідемічний процес, епідеміологічний аналіз, стратифікація.

За останні роки Україною досягнуто значного прогресу в реалізації заходів у відповідь на епідемію ВІЛ-інфекції. Як приклад суттєвих позитивних змін можна згадати досягнення у профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини (показник вертикальної трансмісії знизився з 27,8 % у 2001 р. до 4,7 % у 2009 р.), підвищення сексуальної культури та безпечності сексу (відсоток осіб віком 15-49 років, які мали статеві контакти більше ніж з одним партнером протягом останніх 12 міс., знизився з 13,8 % у 2007 р. до 9,7 % у 2011 р.) чи зниження ризикованості ін'єкційного споживання психоактивних речовин (відсоток споживачів ін'єкційних наркотиків, які повідомили про використання стерильного ін'єкційного інструментарію під час останньої ін'єкції, зріс з 84 % у 2007 р. до 95,5 % у 2011 р.) [1]. Проте, незважаючи на активні заходи протидії, ВІЛ-інфекція залишається однією з найбільших проблем, що стоїть перед системою охорони здоров'я України. За інтенсивністю розповсюдження ВІЛ-інфекції наша країна посідає перші місця у рейтингу країн Європейського регіону ВООЗ [2], при цьому тенденції до зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні гірші, ніж у країнах Африки південніше Сахари, в яких, на відміну від нашої країни, спостерігається поступове зниження цього показника [3].

Хоча в цілому Україна вважається країною, в якій епідемія ВІЛ-інфекції перебуває у концент-

рованій стадії, у ході поглиблених досліджень виявляються певні ознаки генералізації, тобто виходу епідемічного процесу за межі груп ризику у загальну популяцію [4, 5]. Оскільки у даний момент відбувається інтенсивний розвиток і перетворення епідемічного процесу ВІЛ-інфекції на теренах України, на нашу думку, система епідеміологічного нагляду повинна бути динамічною, тобто своєчасно змінюватись на базі науково обґрунтованих рекомендацій. Тому питання удосконалення інформаційної та аналітичної підсистем епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією залишається актуальним.

Одним з методів епідеміологічного аналізу є аналіз показників інтенсивності епідемічного процесу у різних соціальних і демографічних групах. Цей підхід стосовно ВІЛ-інфекції пропонується до застосування Методичними рекомендаціями [6] та реалізований у формі статистичного спостереження №2-річна «Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), річний», де застосований традиційний для державної статистики підхід, який передбачає стратифікацію захворюваності за ознаками «стать (чоловіки/жінки)» та «місце проживання (місто/село)» і подвійну стратифікацію за вищеназваними ознаками та віковими групами. Такий підхід дозволяє оцінити інтенсивність епідемічного процесу в окремих групах населення й проводити епідеміологічну діагностику ситуації з ВІЛ-інфекції. Вибір ознак та підходу до стратифікації був продиктований, скоріше, традицією, оскільки нам не вдалось знайти робіт, присвячених доведенню ефективності саме такого підходу до стратифікації захворюваності. Зокрема, не вивчалась доцільність проведення комплексної стратифікації захворюваності за кількома ознаками, наприклад, виділення у стратах за статевою ознакою окре-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мих груп за ознакою місця проживання з формуванням чотирьох субстрат: «міські чоловіки», «міські жінки», «сільські чоловіки» та «сільські жінки».

Мета роботи – дослідити рівень та динаміку облікової захворюваності в окремих демографічних групах населення Одеської області; встановити доцільність застосування методу комплексної стратифікації захворюваності за демографічними ознаками та можливість отримання статистичних даних для такого стратифікаційного аналізу.

Матеріали і методи

Для вивчення облікової захворюваності використовувались реєстр ВІЛ-інфікованих осіб Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД (далі Центр СНІД) за 2002-2011 рр., дані Головного управління Державної служби статистики України в Одеській області. В аналізі враховувались тільки мешканці Одеської області, що були взяті на облік у центрах СНІДу (кабінетах «Довіра»), помилкові записи та записи про мешканців інших регіонів були вилучені з аналізу.

Для оцінки динаміки захворюваності розраховувался середньорічний темп зростання та проводилася апроксимація (лінійна та поліноміальна) з розрахунком коефіцієнту достовірності R^2 . Для оцінки асоціації ризику ВІЛ-інфекції з демографічними характеристиками розраховувались показники відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ) та оцінкою статистичної значущості за показником χ^2 з поправкою Єтса на безперервність (*Yates' continuity correction*). Оцінка

статистичної значущості відмінностей показників ризику в окремих стратах проводилася за допомогою тесту гомогенності відношення шансів Бреслоу-Дея (Breslow-Day test). Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного пакету SPSS v.16.0.

Фінансування та конфлікт інтересів

Робота здійснена в рамках виконання державної науково-дослідної роботи «Розробити алгоритм просторово-часового аналізу інтенсивності епідпроцесів ВІЛ-інфекції та туберкульозу на основі створення інтеграційної епідеміологічної моделі (на прикладі Одеської області)», № державної реєстрації 0112U002833.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка облікової захворюваності на ВІЛ-інфекцію у різних демографічних групах наведена на мал. 1.

Як видно, захворюваність на ВІЛ-інфекцію різних демографічних груп характеризується значною різницею рівнів та динаміки. Так, захворюваність серед чоловіків стабільно перевищує цей показник серед жіночого населення. Захворюваність серед мешканців міських поселень протягом усього періоду, що аналізується, перевищувала захворюваність серед сільського населення. Оцінка відмінностей між захворюваністю у цих групах, проведена за показником відносного ризику (табл. 1), статистично підтверджує відмінності у рівнях захворюваності.

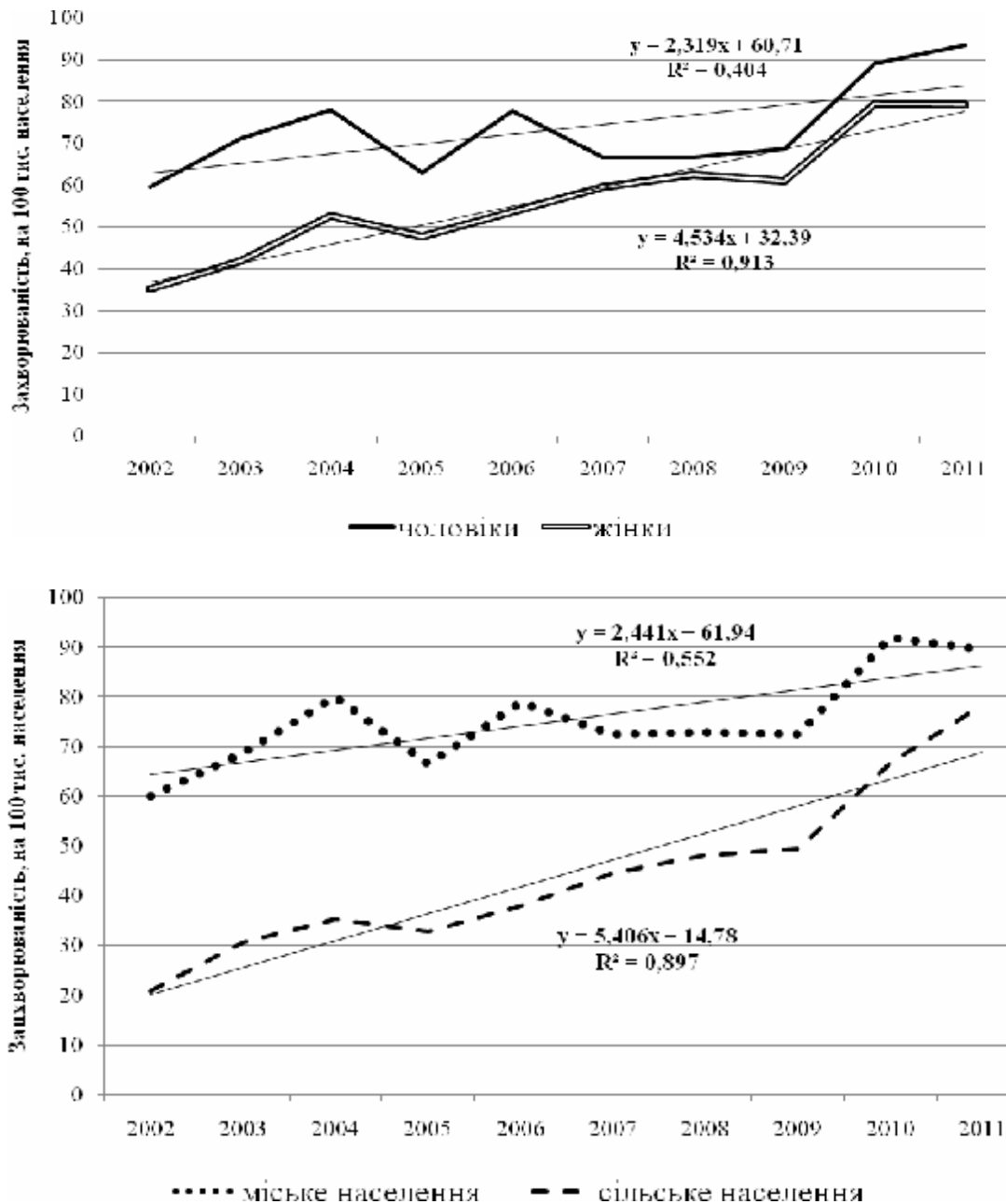
Таблиця 1

Значення відносного ризику захворюваності на ВІЛ-інфекцію у різних демографічних групах

Рік	Чоловіки/жінки		Міські поселення/сільські поселення	
	Відносний ризик, 95 % ДІ	p	Відносний ризик, 95 % ДІ	p
2002	1,69 (1,50-1,90)	<0,001	2,87 (2,45-3,37)	<0,001
2003	1,70 (1,53-1,90)	<0,001	2,23 (1,95-2,56)	<0,001
2004	1,48 (1,34-1,63)	<0,001	2,27 (2,00-2,58)	<0,001
2005	1,32 (1,18-1,47)	<0,001	2,03 (1,77-2,31)	<0,001
2006	1,45 (1,31-1,60)	<0,001	2,08 (1,84-2,36)	<0,001
2007	1,12 (1,01-1,24)	0,033	1,62 (1,44-1,82)	<0,001
2008	1,07 (0,97-1,18)	0,205	1,51 (1,35-1,70)	<0,001
2009	1,13 (1,02-1,25)	0,019	1,47 (1,31-1,64)	<0,001
2010	1,12 (1,03-1,22)	0,012	1,41 (1,28-1,56)	<0,001
2011	1,18 (1,08-1,29)	<0,001	1,14 (1,04-1,26)	0,006
Весь період	1,28 (1,24-1,33)	<0,001	1,71 (1,64-1,77)	<0,001

Так, відносний ризик захворювання на ВІЛ-інфекцію серед чоловіків у цілому за період спо-

стереження у 1,28 разу більший, ніж серед жінок. При розбивці на роки спостереження, тільки од-



Мал. 1. Облікова захворюваність на ВІЛ-інфекцію у різних демографічних групах в Одеській області (2002-2011 рр.).

ного року відносний ризик серед чоловіків не був статистично значущо відмінним від одиниці. Динамічний ряд значень показників відносного ризику, апроксимований поліноміальною кривою другого ступеня ($y=0,01x^2-0,19x+1,94$ з коефіцієнтом вірогідності апроксимації $R^2=0,879$), демонстрував зниження до 2010 р., після чого спостерігається стабілізація показника. Ризик захворю-

вання серед міського населення у цілому за період спостереження в 1,71 разу вищий від такого серед сільського населення. Статистично значуща відмінність ризиків захворювання спостерігалась в усі роки спостереження. Ряд значень показника відносного ризику, апроксимований поліноміальною кривою другого ступеня ($y=0,01x^2-0,26x+2,96$ при $R^2=0,936$) демонстрував

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

чітку тенденцію до зниження. Таким чином, впродовж періоду, що аналізується, виявлялась гетерогенність захворюваності у різних демографічних групах з тенденцією до поступової гомогенізації ризиків між міським і сільським населенням.

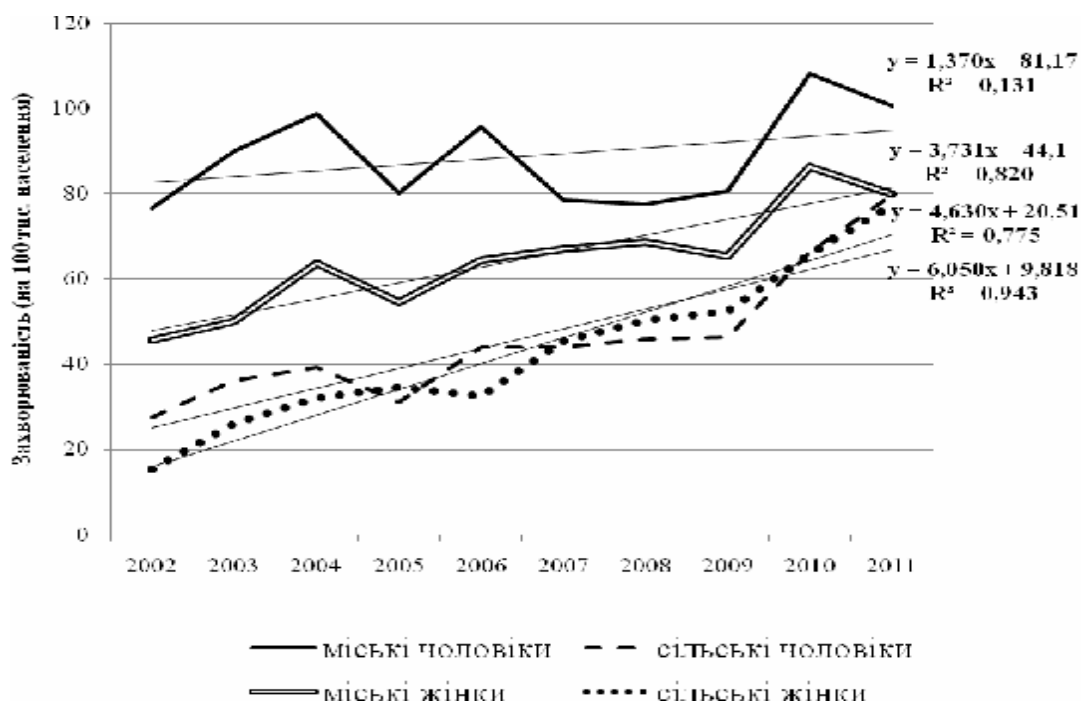
Динаміка захворюваності у різних демографічних групах також суттєво відрізняється. Так, середньорічне зростання захворюваності серед чоловіків протягом 2002-2011 рр. становило 107,2 %, а серед жінок – 112,6 %. Аналогічно, середньорічний темп зростання захворюваності серед міського населення (107,1 %) був меншим, ніж серед сільського населення (118,2 %).

Таким чином, можна зробити висновок, що захворюваність серед чоловіків вища, ніж серед жінок, проте зростає повільніше. Захворюваність

серед міського населення вища, ніж серед сільського населення, і також зростає повільніше.

Оскільки виявлені відмінності у рівнях захворюваності населення як у статевих групах, так й у групах за місцем проживання, необхідно перевірити наявність взаємного впливу показників ризику у різних демографічних групах. Для виявлення подібного впливу ми використали аналіз захворюваності в окремих стратах із подвійною стратифікацією «стать/місце проживання».

При проведенні аналізу виявлені особливості рівнів та динаміки захворюваності в різних стратах (мал.2). Так, інцидентність серед міських чоловіків весь період спостереження перевищує цей показник серед міських жінок, проте захворюваність серед сільських жінок і чоловіків практично не відрізняється.



Мал. 2. Облікова захворюваність на ВІЛ-інфекцію у різних демографічних групах, отриманих методом подвійної стратифікації в Одеській області (2002-2011 рр.).

Відносний ризик захворювання (табл. 2) серед міських чоловіків протягом всього періоду спостереження був статистично значущо вищим, ніж серед міських жінок, а ось серед сільського населення відмінності ризику для чоловіків і жінок були статистично не значущими у більшість років.

Крива відносного ризику серед міського населення $y = 0,009x^2 - 0,17x + 1,96$ при $R^2 = 0,838$) демонструвала тенденцію до певної стабілізації показника у 2010-2011 рр., а серед сільського населення ($y = 0,018x^2 - 2,28x + 1,94$ при $R^2 = 0,748$), після зниження у 2002-2008 рр. – тенденцію до стрімкого зростання.

Таблиця 2

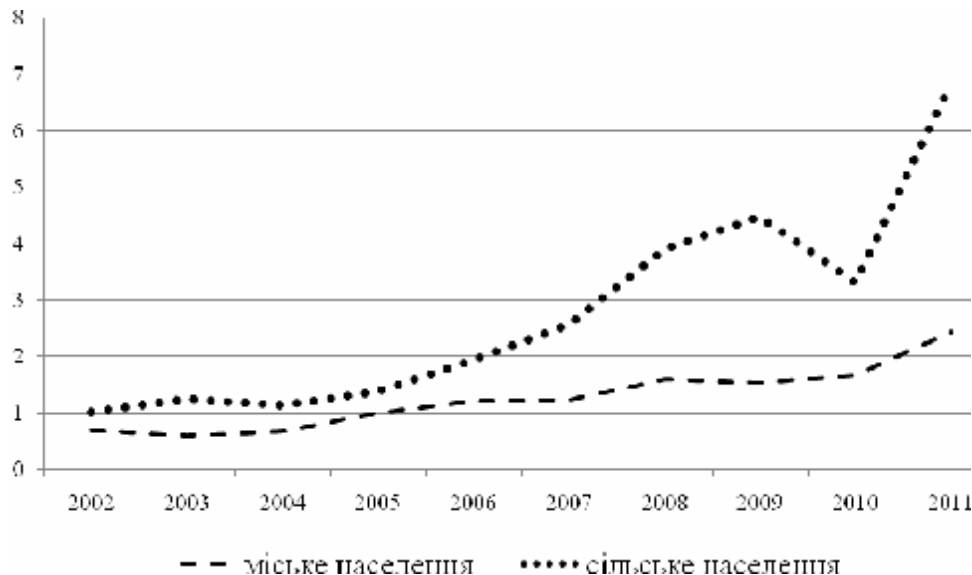
Значення відносного ризику захворюваності на ВІЛ-інфекцію у різних демографічних групах

Рік	Міські поселення: чоловіки/жінки		Сільські поселення: чоловіки/жінки		Тест Бреслоу-Дея
	Відносний ризик, (95 % ДІ)	p	Відносний ризик, 95 % ДІ	p	
2002	1,68 (1,48-1,91)	<0,001	1,80 (1,33-2,44)	<0,001	0,668
2003	1,80 (1,59-2,03)	<0,001	1,38 (1,08-1,77)	0,011	0,060
2004	1,55 (1,39-1,73)	<0,001	1,23 (0,98-1,55)	0,085	0,077
2005	1,47 (1,30-1,66)	<0,001	0,89 (0,70-1,14)	0,394	<0,001
2006	1,48 (1,33-1,66)	<0,001	1,36 (1,08-1,70)	0,009	0,477
2007	1,17 (1,04-1,32)	0,008	0,97 (0,79-1,20)	0,829	0,120
2008	1,13 (1,01-1,27)	0,039	0,91 (0,75-1,11)	0,388	0,066
2009	1,23 (1,10-1,38)	<0,001	0,89 (0,73-1,08)	0,249	0,005
2010	1,17 (1,05-1,29)	0,003	1,01 (0,85-1,20)	0,942	0,154
2011	1,26 (1,13-1,40)	<0,001	1,03 (0,88-1,21)	0,689	0,040
Всього	1,36 (1,31-1,41)	<0,001	1,07 (1,00-1,14)	0,041	<0,001

Тест гомогенності відношення шансів Бреслоу-Дея демонструє статистично значущу (для $\sigma=0,1$) гетерогенність показників ризику серед страт для більшості років та у цілому за період спостереження.

Виявлена відмінність співвідношення рівнів захворюваності серед чоловіків і жінок у стратах за місцем проживання, на нашу думку, пояснюється суттєвою різницею характеристик епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, що перебігає у міській та

сільській популяціях. Зокрема, за найважливішою ознакою – шляхами передачі інфекції. Так, серед міського населення співвідношення кількості зареєстрованих випадків інфікування статевим і парентеральним шляхами зросло з 0,7 у 2002 р. до 2,4 у 2011 р., тоді як серед сільського населення – з 1,0 до 6,9 за той же період (мал. 3). Тобто, серед сільського населення спостерігається значно більша перевага статевих шляхів передачі, а парентеральний шлях складає невелику частку.



Мал. 3. Співвідношення кількості зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції зі статевим та парентеральним шляхами передачі серед міського та сільського населення Одеської області (2002-2011 рр.).

Динаміка захворюваності в отриманих стратах в основному зберігає зазначену вище зако-

номірність: чим вище вихідна захворюваність, тим менший темп зростання спостерігається протягом

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

періоду спостереження. Так, середньорічний темп зростання захворюваності у страті «міські чоловіки», для якої характерний найвищий рівень захворюваності, склав 105,0 %, у страті «міські жінки» – 110,1 %, для страти «сільські чоловіки» – 116,0 %. Для страти «сільські жінки», у якій на початку періоду, що аналізується, захворюваність була найнижчою, темп зростання був найвищим – 120,8 %.

Таким чином, за умови застосування подвійної стратифікації захворюваності за ознаками «стать – місце проживання» картина епідемічного процесу змінюється. Виявляється, що групою найвищого ризику є не усе чоловіче населення, а чоловіки, які проживають у міській місцевості. А ризик для міських жінок є вищим, ніж для сільських чоловіків. Щодо потенціалу розвитку епідемії, який можна оцінити за темпом зростання захворюваності, то найвищі показники швидкості розвитку епідемії спостерігаються серед сільських жінок і чоловіків, й саме на ці групи повинні бути спрямовані найактивніші профілактичні заходи.

Таким чином, подвійна стратифікація захворюваності дозволяє виявити деталі епідемічного процесу, недоступні при проведенні традиційного аналізу, уточнити рівень і динаміку в окремих демографічних групах й покращити епідеміологічну діагностику ВІЛ-інфекції.

Отримання даних для стратифікованого аналізу можливе двома шляхами. Перший шлях – використання первинних даних про випадки ВІЛ-інфекції, організовані у базу даних, наприклад, на платформі програми EpidAIDS. Існуючі інструменти цієї програми дозволяють проводити вибірку випадків із застосуванням різноманітних фільтрів, у тому числі «стать» і «місце проживання». Подальша обробка даних з розрахунком інтенсивних показників і показників динаміки можлива із застосуванням найпростіших засобів статистичної обробки (Excel або статистичні програмні пакети).

Іншим шляхом отримання стратифікованої інформації є зміна існуючих статистичних форм. Зокрема, у таблицях 2000 та 3000 слід замінити стратифікацію «чоловіки-жінки» та «міське-сільське населення» на групи з подвійною стратифікацією, тобто «міські чоловіки», «міські жінки», «сільські чоловіки», «сільські жінки». Це підвищить інформативність статистичних даних, зберігаючи, водночас, спадкоємність інформаційного забезпечення, оскільки дозволяє отримати й агреговані дані для традиційних страт «стать» і «місце проживання».

Висновки

1. Захворюваність у різних демографічних групах суттєво відрізняється за рівнем і динамікою.

2. Комплексна стратифікація за ознаками «стать-місце проживання» дозволяє виявити особливості епідемічного процесу ВІЛ-інфекції у різних демографічних групах, які неможливо виявити при застосуванні традиційної одинарної стратифікації «стать» і «місце проживання».

3. Для отримання даних з подвійною стратифікацією необхідні первинні записи з використанням програми EpidAIDS або зміна таблиць 2000 та 3000 статистичної форми № 2 – ВІЛ/СНІД «Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), річний».

Література

1. Гармонізований звіт України про досягнутий прогрес у здійсненні національних заходів у відповідь на епідемію СНІД. Звітний період: січень 2010 р. – грудень 2011 р. // МОЗ України. – Київ, 2012. – 240 с.
2. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – Stockholm, 2011. – 104 p.
3. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. // UNAIDS, 2010. – 364 p.
4. Александріна Т.А. В Україні – концентрована епідемія ВІЛ/СНІДу з тенденцією до генералізації / Т.А. Александріна // Український медичний часопис. – 2011. – № 6. – С. 16-17. Доступ: <http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2011/12/16-17.pdf?upload=>
5. Using spatial analysis for estimation of the stage of HIV epidemic / O. Postnov, O. Neduzhko, N. Slavina et al. // Emerg. Health Threats J. – 2011. – Vol. 4. – P. 11049.
6. Аналіз епідемічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції/СНІД за статистичними показниками: метод. рекомендації для лікарів-епідеміологів центрів з профілактики та боротьби зі СНІД. – Київ, 2006.

COMPLEX STRATIFICATION OF MORBIDITY AS AN INSTRUMENT OF HIV-INFECTION EPIDEMIC PROCESS ANALYSIS (ON EXAMPLE OF ODESA REGION)

O.V. Postnov, S.K. Servetskyi, S.V. Pozdnyakov, O.Ye. Nesterova

SUMMARY. HIV-infection incidence among different demographic groups in Odesa region was analyzed using different methods of stratification. Expediency and applicability of the complex stratification by gender and residence place was showed.

Key words: HIV-infection, epidemic process, epidemiological analysis, stratification.

Отримано 30.10.2012 р.

© Живиця Д.Г., Андрейчин М.А., 2012
УДК 616.9:612.017.1:615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця, М.А. Андрейчин

ВИЖИВАННЯ ВІЛ/ТБ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ ЗА ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізька медична академія післядипломної освіти,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На сьогодні дослідження виживання хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією на фоні високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) в Україні дуже обмежені. Спостерігали 80 пацієнтів (середній вік 34 роки, 50 % чоловіки, середній рівень CD4-лімфоцитів 103 мкл⁻¹). Протягом 60 міс. ВААРТ 14 пацієнтів померло. Кумулятивне виживання склало 82 %. При багатомірному аналізі пацієнти з кількістю CD4-лімфоцитів менше 100/мкл мали в 5 разів вищий ризик смерті, а за наявності позалегеневого туберкульозу ризик смерті підвищувався у 2,2 разу.

Ключові слова: ВІЛ/ТБ-інфіковані хворі, високоактивна антиретровірусна терапія, кількість CD4-лімфоцитів.

Протягом останнього часу Україна за темпами росту числа ВІЛ-інфікованих зайняла у Східній Європі одне з провідних місць разом з Російською Федерацією та Естонією. Найбільш розповсюдженою опортуністичною інфекцією і провідною причиною смерті хворих на ВІЛ-інфекцію в Україні є туберкульоз (ТБ). Ризик розвитку активного ТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію значно підвищується як результат прогресування при первинному інфікуванні чи при реактивації латентної інфекції [1, 2]. З початком ери ВААРТ захворюваність і смертність пацієнтів зі СНІДом значно знизилася як в індустріалізованих, так і в менш розвинутих країнах [3, 4]. Також ВААРТ мала виражений вплив на зменшення захворюваності на туберкульоз, особливо в регіонах зі значним розповсюдженням цієї інфекції [5-7]. Однак клінічні дані й дослідження впливу ВААРТ на хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією в Україні дуже обмежені.

Метою дослідження була оцінка виживання хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією на фоні ВААРТ, а також виявлення початкових факторів ризику, що підвищують смертність у цій групі пацієнтів.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 80 дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і активним туберкульозом, які перебували на диспансерному обліку в Запорізькому Центрі СНІДу. Дослідження було розпочате між січнем 2005 р. і груднем 2006 р. Середній вік хворих становив 34 роки (розмах 18-54 роки). 40 пацієнтів (50 %) були жіночої статі. Медіана початкового рівня CD4-лімфоцитів у загальній групі склала 103 (63-182). 37 пацієнтів (46 %) мали початковий рівень CD4-лімфоцитів менше 100/мкл, 22 (28 %) – від 100 до 200/мкл, 21 (26 %) – більше 200/мкл.

Провідним шляхом інфікування був парентеральний, оскільки споживачі ін'єкційних наркотиків склали більшість (65 %). 57 (71 %) хворих мали супутній хронічний гепатит С.

Діагностика туберкульозу проводилася з використанням мікроскопічного, бактеріологічного і патоморфологічного методів.

Протитуберкульозну терапію призначали відповідно до рекомендацій ВООЗ. Всі пацієнти отримували протитуберкульозні препарати за п'ятикомпонентною схемою першого режиму лікування.

Схеми ВААРТ, які були призначені хворим відповідно до рекомендації ВООЗ, включали: AZT+3TC+EFV у 70 (88 %) пацієнтів; d4T+3TC+EFV у 10 (12 %) ВІЛ-інфікованих. Загальний період спостереження склав 60 міс.

Для порівняння виживання залежно від початкового імунологічного статусу пацієнти були стратифіковані за рівнем CD4-лімфоцитів на три групи (<100, 100–200 і >200/мкл).

Серед незалежних факторів, які впливають на час виживання хворих, досліджували вік хворих, стать, шлях інфікування, локалізацію туберкульозу, наявність супутнього хронічного гепатиту С, кількість CD4-лімфоцитів до початку ВААРТ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 і SPSS 17.0. Медіану (інтерквартильний розмах, IQR) і частоту ознак (%) використовували для опису характе-

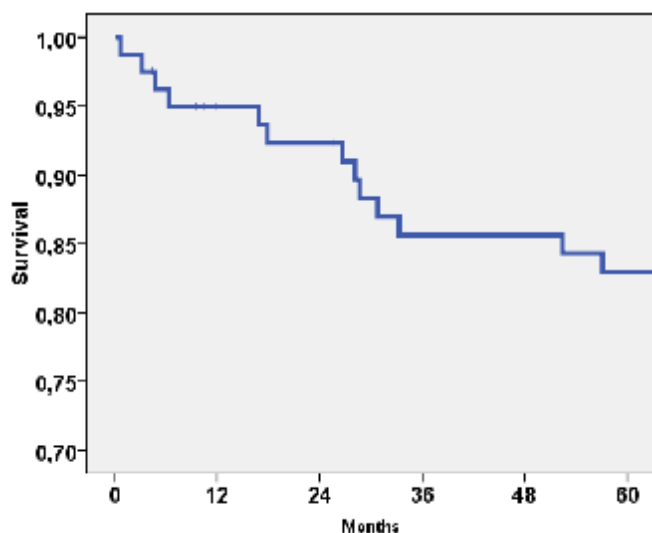
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ристик пацієнтів у кожній групі. Аналіз виживання хворих проводили за методом Каплана-Мейєра. Для визначення незалежних факторів, що впливають на час виживання хворих, використовувалася регресійна модель пропорційних ризиків Кокса з визначенням відношення ризиків (HR) та їх 95 % довірчого інтервалу (CI), отриманих в одновірній та багатовірній моделях. Значення P менше 0,05 вважалися статистично значимими.

Результати досліджень та їх обговорення

Виживання хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію після початку ВААПТ, розраховане за методом Каплана-Мейєра, представлено на малюнку 1. Загальне виживання на 1, 2, 3, 4 і 5-му році спостереження склало 95, 92, 86, 86 і 82 % відповідно. Із 14 померлих 12 хворих (86 %) померли протягом перших 36 міс. спостереження. П'ять ВІЛ-інфікованих серед 14 померлих мали початковий рівень CD4-лімфоцитів менше 50/мкл. Провідною причиною смерті був туберкульоз (12 пацієнтів), а також первинна лімфома центральної нервової системи (ЦНС) і криптококовий менінгіт. Серед 5 пацієнтів, які померли в перші 12 міс. проведення ВААПТ, у 4 був клінічно підтверджений розвиток синдрому відновлення імунної системи (у всіх – у вигляді туберкульозного менінгоенцефаліту).

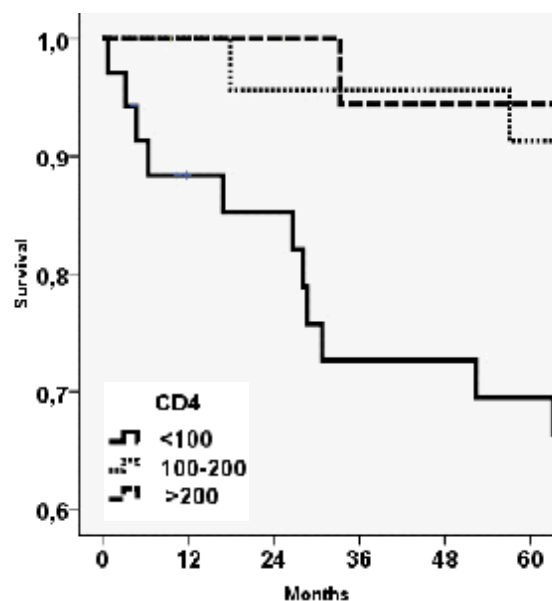
Одновірний аналіз у моделі пропорційних ризиків Кокса засвідчив, що кількість CD4-лімфоцитів менше 100/мкл була значимим предиктором смертності хворих (HR 5,6; 95% CI 1,6-20,1; $p=0,02$). У тих пацієнтів, які згодом померли, середній рівень CD4-лімфоцитів до початку ВААПТ був знач-



Мал. 1. Виживання хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію після призначення ВААПТ.

но менший і склав 77 (43-95)/мкл порівняно з 130 (65-213)/мкл у хворих, що вижили протягом всього періоду спостереження. Також, в одновірному аналізі, пацієнти з позалегеновим туберкульозом мали підвищений ризик смерті (HR 2,4; 95 % CI 1,2-10,4; $p=0,032$).

На малюнку 2 представлено виживання хворих, розрахована за методом Каплана-Мейєра, залежно від початкового рівня CD4-лімфоцитів. Як свідчать дані порівняння (*log-rank test*), виживання у хворих з початковим рівнем CD4-лімфоцитів менше 100/мкл було значимо нижче ($p<0,01$) і склало 70 %, тоді як при кількості CD4-лімфоцитів до початку ВААПТ більше 100/мкл виживання за 60 міс. спостереження склало більше 90 %.



Мал. 2. Виживання хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію після призначення ВААПТ залежно від початкової кількості CD4-лімфоцитів.

При багатовірному аналізі пацієнти з кількістю CD4-лімфоцитів менше 100/мкл мали в 5 разів вищий ризик смерті (HR 5,2; 95 % CI 1,4-19,4; $p<0,05$), а за наявності позалегенового туберкульозу ризик смерті підвищувався у 2,2 разу (HR 2,2, 95 % CI 1,1-8,3; $p<0,05$) (табл. 1).

Вік хворих, стать, шлях інфікування і наявність супутнього хронічного гепатиту С на ризик смерті не впливали.

Результати нашого дослідження свідчать про значний вплив ВААПТ на виживання хворих з ВІЛ-інфекцією і супутнім туберкульозом, що підтверджується виживанням за 5 років на рівні 82 %.

Таблиця 1

Відношення ризиків смерті за регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса

Фактор	Категорія	Unadjusted HR (95 % CI)	Adjusted HR (95 % CI)
Вік	>34	1,8 (0,6-5,2)	1,4 (0,4-4,4)
	<34	1	1
Стать	Жіноча	0,5 (0,16-1,6)	0,4 (0,13-1,4)
	Чоловіча	1	1
Локалізація ТБ	Позалегеновий	2,4 (1,2-10,4)	2,2 (1,1-8,3)
	Легеновий	1	1
Шлях інфікування	Ін'єкційний	1,2 (0,3-3,2)	1,1 (0,4-3,1)
	Статевий	1	1
Хронічний гепатит С	є	1,4 (0,4-4,4)	1,3 (0,5-4,2)
	немає	1	1
Кількість CD4-лімфоцитів	<100/мкл	5,6 (1,6-20,1)	5,2 (1,4-19,4)
	>100/мкл	1	1

Примітки: HR – відношення пропорційних ризиків Кокса: 95 % CI=95 % довірчий інтервал. Unadjusted – відношення пропорційних ризиків Кокса в одомірній моделі з включенням лише одного фактора. Adjusted – відношення пропорційних ризиків Кокса в багатомірній моделі з включенням усіх факторів.

Нами виявлено, що значний ступінь імуносупресії (CD4<100/мкл) асоціюється з підвищенням у 5 разів ризиком смерті, а наявність позалегенового туберкульозу до початку ВААРТ є фактором ризику летального випадку. Це може бути пов'язано з наявністю у пацієнтів з позалегеновим туберкульозом високого бактерійного навантаження, постійної імунної активації і тяжкого ступеня імуносупресії.

Висновки

1. Виживання хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією протягом 5 років після початку ВААРТ складає 82 %.
2. Значний ступінь імуносупресії до початку ВААРТ (CD4<100/мкл) асоціюється з підвищенням у 5 разів ризиком смерті.
3. Наявність позалегенового туберкульозу до початку ВААРТ є фактором ризику летального випадку і підвищує ризик смерті в 2,2 разу.

Література

1. Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS): Report on the global AIDS epidemic. – Geneva, Switzerland; 2006.
2. Sharma S.K. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management / S.K. Sharma, A. Mohan, T. Kadiravan // Indian. J. Med. Res. – 2005. – Vol. 121. – P. 550-567.
3. Munsiff S.S. A prospective study of tuberculosis and HIV disease progression / S.S. Munsiff, P.L. Alpert, M.N. Gourevitch // J. AIDS and Human Retrovirology. – 1998. – Vol. 19. – P. 361-366.

4. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1 / [A. Mocroft, S. Vella, T.L. Benfeld et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1725-1730.

5. Teixeira P.R. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience / P.R. Teixeira, M.A. Vitoria, J. Barcarola // AIDS. – 2004. – Vol. 18 (Suppl. 3). – P. 5-7.

6. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy / J.L. Jones, D.L. Hanson, M.S. Dworkin, K.M. DeCock // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4. – P. 1026-1031.

7. Badri M. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study / M. Badri, D. Wilson, R. Wood // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 2059-2064.

THE SURVIVAL OF HIV/TB-INFECTED PATIENTS WITH HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

D.H. Zhyvytsia, M.A. Andreychyn

SUMMARY. *There is little information in Ukraine about the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on survival of HIV/TB-infected patients. We evaluated the survival and the effect of HAART on mortality of these patients. Eighty patients were studied (average age 34 years, 50 % – man, middle level lymphocytes CD4 count 103 cell/mL). During 60 months of HAART 14 patients died. The probability of survival was 82 %. In multivariate analysis,*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

patients with a CD4 cell count <100 mL had a 5-fold higher risk of mortality and those with extrapulmonary tuberculosis a 2,2-fold increased risk.

Key words: *patients with HIV/TB-infection, highly active antiretroviral therapy, amount of CD4, lymphocytes.*

Отримано 2.11.2012 р.

© Ярош О.О., Кругліков П.В., 2012
УДК 616.831.9-002-074

О.О. Ярош, П.В. Кругліков

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІРИТАТИВНИХ ФЕНОМЕНІВ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ МЕНІНГІТІВ І МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІВ

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

Представлено аналіз архівних історій хвороби 90 померлих від менінгоенцефалітів (МЕ). Встановлено, що на ранньому етапі розвитку захворювання можуть з'являтися різноманітні соматичні та неврологічні симптоми, які виникають внаслідок токсичного подразнення чутливих і вегетативних структур, у тому числі й у внутрішніх органах. Це створює значні труднощі у своєчасному встановленні правильного діагнозу, що призводить до непрофільної госпіталізації та є основною причиною несприятливих наслідків. Для зменшення діагностичних помилок зроблено акцент на клінічному значенні іритативних феноменів і висвітленні клінічних фаз запального процесу, використання яких у клінічній практиці може стати у нагоді в процесі раннього розпізнавання запальних уражень центральної нервової системи на догоспітальному етапі.

Ключові слова: менінгіт, менінгоенцефаліт, іритативні феномени, фази запального процесу, м'які мозкові оболонки, діагностика.

У наш час спостерігається зростання захворюваності та смертності від менінгітів (М) та МЕ, спричинених пневмококом, стафілококом, гемофільною паличкою, вірусами герпесу, грипу та ентеровірусами [1, 2]. У структурі загальної патології нервової системи частка нейроінфекцій становить

коло 40 % [3]. Загальна летальність при бактерійних МЕ коливається від 7,2 до 20 %, тоді як при вірусних МЕ – 6,3-12 %. Найбільша смертність спостерігається при пневмококовому МЕ, особливо у випадку розвитку пневмококового сепсису, і досягає 57,5 % [4]. На сьогодні в етіологічній структурі захворюваності відзначається зменшення кількості МЕ, викликаних менінгококовою інфекцією. Поліморфізм клінічних симптомів і недостатнє вивчення їх патогенезу утруднюють ранню діагностику й лікування [5-7]. Тяжкі неврологічні ускладнення часто призводять до втрати працездатності та тривалої інвалідності. Ось чому запальні ураження головного мозку представляють не тільки актуальну медичну проблему, але й все більше набувають соціально-економічного значення.

Своєчасне розпізнавання запальних уражень центральної нервової системи (ЦНС) на догоспітальному етапі є актуальною проблемою сьогодення. Можна стверджувати, що від ранньої діагностики М і МЕ залежить подальша доля хворого та його соціальна перспектива. На ранніх етапах захворювання може спостерігатись строката клінічна картина, що створює неабиякі діагностичні труднощі. Саме їхнє подолання дасть змогу уникнути численних помилок і визначитись з діагнозом у стислі терміни.

Матеріали і методи

Проведено аналіз архівних історій хвороб 90 померлих від М і МЕ, у тому числі у 65 (71,7 %) встановлена бактерійна та у 25 (28,3 %) – вірусна етіологія захворювання. В етіологічній структурі М і МЕ домінувала пневмококова – у 15 (23,3 %), менінгококова – в 11 (16,3 %), стафілококова – у 6 (9,3 %) етіологія та гемофільна паличка у 3 (4,7 %). У 42 (46,4 %) хворих етіологія захворювання не встановлена. У 7 (29,4 %) хворих на вірусні М і МЕ підтверджено герпетичну природу запального процесу. Чоловіків було 52 (58,3 %), жінок – 38 (41,7 %) віком від 15 до 75 років, у тому числі у молодому віці до 44 років померло 40 (45,0 %) осіб.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз архівних історій хвороби показав, що на догоспітальному етапі лише у 50 (55,1 %) хворих був виставлений правильний діагноз. У 40 (44,9 %) хворих виставлялись помилкові діагнози та їх спрямовували у непрофільні відділення міських лікарень. Найчастіше (це 10 осіб, або 25,0 %) хворі поступали у неврологічний стаці-

онар з діагнозами: гіпертонічний криз, гостре порушення мозкового кровообігу, струс головного мозку. У 9 (22,5 %) випадках таких пацієнтів госпіталізували до психоневрологічного диспансеру з гострим психозом, делірієм, епілепсією. 6 (15,0 %) хворих направляли в інфекційний стаціонар з підозрою на паратифозне захворювання, токсичну форму грипу, лихоманку неясного походження. По 5 (12,5 %) пацієнтів спрямовували у відділення хірургічного або терапевтичного профілю (але не до інфекційного) з діагнозами перитоніт, гострий панкреатит, перфоруєча виразка шлунку, гострий апендицит, сепсис, геморагічний діатез, інфаркт міокарда, діабетична кома тощо. У нейрохірургічний стаціонар поступили 3 (7,5 %) хворих з підозрою на внутрішньочерепну гематому. Зовсім несподіваною була госпіталізація 2 (5,0 %) молодих жінок у гінекологічне відділення з діагнозами токсикоз вагітності та позаматкова вагітність. Структура помилкових діагнозів наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні «маски» та частота госпіталізацій у непрофільні відділення серед хворих на М та МЕ

Профіль відділення госпіталізації	Діагноз	Частота непрофільних госпіталізацій
Неврологічний	гіпертонічний криз, гостре порушення мозкового кровообігу, струс головного мозку	10 осіб (25,0 %)
Психоневрологічний	гострий психоз, делірій, епілепсія	9 осіб (22,5 %)
Інфекційний (помилкові діагнози)	паратифозне захворювання, токсична форма грипу, лихоманка неясного походження	6 осіб (15,0 %)
Хірургічний	перитоніт, гострий панкреатит, перфоруєча виразка шлунку, гострий апендицит	5 осіб (12,5 %)
Терапевтичний	сепсис, геморагічний діатез, інфаркт міокарда, діабетична кома	5 осіб (12,5 %)
Нейрохірургічний	внутрішньочерепна гематома	3 особи (7,5 %)
Гінекологічний	токсикоз вагітності, позаматкова вагітність	2 особи (5,0 %)

Наведені дані показали необхідність володіння знаннями ранніх клінічних проявів М і МЕ, які можуть маскуватись під будь-які соматичні та неврологічні симптоми, вводити в оману лікарів та призводити до тяжких наслідків. У цьому зв'язку іритативні феномени мають не тільки важливе значення в клініці інфекційних хвороб, але стають диференційно-діагностичним ключем у розпізнаванні М і МЕ на ранніх етапах розвитку захворювання. Реакція чутливих і вегетативних

структур з боку нервової системи на токсинемію може бути підказкою в процесі діагностики запального ураження головного мозку.

Аналіз багаторічних клінічних даних показав, що на ранніх етапах розвитку М і МЕ внаслідок бактеріємії спостерігається токсичне подразнення м'яких мозкових оболонок головного та спинного мозку, гіпоталамічних відділів мозкового стовбура та вегетативних утворень як у межах ЦНС, так і у різних внутрішніх органах. Іритативні зміни

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

у відзначених структурах обумовлюють особливості проявів захворювання, які умовно дозволили виділити чотири клінічні фази запального процесу. До них ми віднесли менінгорадикулярну, менінговегетативну, менінгогіпертензивну та менінгоенцефалітну. Останні характеризувались швидкоплинністю та мінливістю у часі. Зазначені фази зустрічались практично у всіх хворих, але їхня тривалість і ступінь виразності були різними. У першу чергу, вони залежали від загальної реактивності організму, віку, стану імунної системи, супутньої патології та етіології захворювання. У клінічній практиці на догоспітальному етапі доводиться зустрічатися з окремими компонентами іритативної фази запального процесу за відсутності розгорнутої картини захворювання, що викликає значні труднощі у постановці своєчасного діагнозу. Серед лікарів побутує спрощений підхід в оцінці стану хворого, якому у кращому випадку виставляють неіснуючий діагноз «явища менінгізму». Недооцінка чи ігнорування окремих симптомів іритативного характеру є основною причиною діагностичних помилок, непрофільної госпіталізації хворих і несприятливих наслідків. Зупинимось конкретно на клінічних проявах кожної з іритативних фаз у період розвитку запального процесу.

При менінгорадикулярній фазі у хворих спостерігається гіперестезія органів чуття, позитивні реперкуторні феномени, мігруючі радикулопатії та симптоми натягу. Подразнення м'яких мозкових оболонок маніфестує болем голови, нудотою, підвищеною чутливістю до світла, звуків, тактильних і температурних подразників. Поряд з цим відзначаються минучі болі у хребті, тулубі і кінцівках. Зазвичай біль носить стріляючий, оперізуючий або пекущий характер та розцінюється на етапі первинної діагностики як радикулопатія (шийна, грудна, поперекова) чи міалгія, що тягне за собою помилкові діагнози та лікування. Насправді у таких хворих у цей період відзначаються чіткі симптоми натягу (Нері, Ласега, Вассермана), що свідчить про залучення у процес задніх чутливих корінців по осі нервової системи. Встановлення іритативних змін з боку м'яких мозкових оболонок і радикулярного симптомокомплексу, беручи до уваги загальноінтоксикаційні явища, дозволяє запідозрити розвиток М і МЕ та спрямувати хворого у профільний стаціонар.

У період менінговегетативної фази, поряд з іритативними змінами з боку м'яких мозкових оболонок, спостерігаються виражені вегетативні по-

рушення із залученням у процес як гіпоталамічних відділів, так і периферичних вегетативних структур, у тому числі і у внутрішніх органах. Хворі скаржаться на серцебиття, коливання артеріального тиску, остудоподібне тремтіння, емоційну неврівноваженість, сухість у роті, інколи частий сечопуск, що свідчить про домінування симпатикотонії. Такі пацієнти часто відзначають біль за грудиною з ірадіацією у ліву ключицю чи щелепу, мігруючий біль у черевній порожнині, у проекції сонячного плетива, в епігастральній ділянці чи у правому підребер'ї. Інколи біль досягає значної інтенсивності, може супроводжуватись нудотою та проносом. При цьому мають місце симптоми подразнення очеревини, а також болючість при глибокій пальпації внутрішніх органів. Поставити правильний діагноз буває досить складно. Таким хворим на догоспітальному етапі нерідко виставляють інфаркт міокарда, гострий панкреатит, гострий калькульозний холецистит, перфоруєча виразка шлунку тощо з наступною госпіталізацією до стаціонарів відповідного профілю.

Разом з тим, у таких випадках подразнення очеревини ніколи не досягає ступеня «дефанса». Хворі дозволяють здійснити глибоку пальпацію органів черевної порожнини, у випорожненнях ніколи не буває крові. Наявність ознак подразнення м'яких мозкових оболонок і загальноінфекційних симптомів дозволяє правильно визначитись із діагнозом.

При менінгогіпертензивній фазі в клінічній картині на перший план виступають ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску. Поряд із наростаючою інтенсивністю болю голови, запамороченням, нудотою, інколи блювотою, у таких хворих виникають і специфічні симптоми, які свідчать про лікворно-венозну дисциркуляцію. До них відносять синдроми Гуревича-Манна і Флатау-Куїмова. Так, при конвергенції очних яблук у хворого з'являється біль у переніссі чи при пасивному нахилі голови вперед розширюються зіниці. Біль голови спостерігається при переміні положення тіла, може посилюватись при натисненні на очні яблука, а також на точки виходу гілок трійчастого та потиличного нервів. При цьому може спостерігатися відхилення голови назад чи у різні боки. Відзначена проба Кера є достатньо тонкою ознакою залучення у процес м'яких мозкових оболонок та підвищення внутрішньочерепного тиску. У деяких випадках можуть виникати ознаки вимушеної пози, яка формується рефлекторно для зменшення інтенсивності болю голови. Таким хво-

рим на догоспітальному етапі нерідко виставляють діагноз «гостре порушення мозкового кровообігу» з наступною госпіталізацією у непрофільний неврологічний стаціонар. Частіше це трапляється з недужими середнього або похилого віку, які страждають на атеросклероз судин головного мозку, хронічну цереброваскулярну патологію та високий кров'яний тиск.

Під час менінгоенцефалітної фази розвитку захворювання внаслідок анатомічної близькості м'яких мозкових оболонок до кори головного мозку та її подразнення токсичними факторами виникають енцефалітні симптоми. У хворих спостерігається збудження, неспокій, тривога, немотивований страх, психосенсорні розлади, нерідко мають місце міоклонії та фокальні епіпади. При цьому страждає увага, зосередженість, інколи виявляють ознаки оглушення (омнібуляції). При бурхливому розвитку запального процесу може розвинути психомоторне збудження, сутінковий стан, психопродуктивна симптоматика. Хворих на догоспітальному етапі нерідко помилково спрямовують у непрофільний психоневрологічний диспансер з діагнозом: епілепсія, гострий психоз, делірій. У таких випадках необхідно звертати увагу на ранні клінічні ознаки подразнення кори головного мозку та розвиток у ній набрякових змін. До них належать неврологічні синдроми Вейса-Едельмана і Мараньона. Так, у хворого, який лежить на спині, при розгинанні ноги у колінному суглобі або згинанні голови до грудної клітки з'являється екстензія великого пальця ступні. Внаслідок розвитку позамежового гальмування у корі головного мозку у цей період можна встановити приховану пірамідну недостатність, про що свідчить поява патологічних стопних рефлексів больової групи (Штрюмпеля, Гордона, Гроссмана).

Поза залежності від фази запального процесу у всіх хворих у ранньому періоді захворювання реєструється подразнення м'яких мозкових оболонок. Поряд із класичними ознаками: гіперестезія органів чуття, реперкуторні феномени, виличний симптом Бехтерева, а також появи у подальшому симптомів Керніга, Брудзинського (верхній, середній, нижній), пружності м'язів потилиці, необхідно звертати увагу і на інші ознаки, які свідчать про появу менінгеальних симптомів, зокрема неврологічні синдроми Мондонезі та Штрюмпеля-Гольмана. Так, тиск на очні яблука викликає тонічне скорочення м'язів обличчя (бульбо-фаціальний рефлекс) або притиснення

колінного суглоба до ліжка зумовлює екстензію великого пальця ступні.

Таким чином, знання іритативних феноменів на ранніх етапах розвитку М і МЕ необхідне для фахівців різного профілю, які можуть зустрітись будь-коли з такими хворими на догоспітальному етапі. У першу чергу це стосується інфекціоністів, невропатологів та психіатрів, а також терапевтів і хірургів. Саме використання у повсякденній практичній діяльності цих знань, особливо при первинному контакті із хворими, може істотно вплинути на якість догоспітальної діагностики, знизити кількість діагностичних помилок та несприятливих наслідків при М і МЕ.

Висновки

1. Причини діагностичних помилок і пізньої госпіталізації хворих на М і МЕ у профільні стаціонари в багатьох випадках полягають у відсутності характерних клінічних проявів, особливо на ранніх етапах маніфестації запальних уражень ЦНС.

2. Внаслідок бактеріємії та токсичного подразнення м'яких мозкових оболонок і вегетативних структур внутрішніх органів ранні клінічні прояви М і МЕ можуть маскуватись під різну соматичну патологію. У таких випадках необхідно звертати увагу на іритативні феномени, які допомагають запідозрити та вчасно визначитись із правильним діагнозом.

3. У хворих на М і МЕ умовно виділено чотири клінічні фази запального процесу: менінгорадикулярну, менінговегетативну, менінгогіпертензивну та менінгоенцефалітну, які характеризуються швидкоплинністю та мінливістю клінічної картини у динаміці захворювання.

Література

1. Ярош О.О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій / О.О. Ярош // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 5-9.
2. Клініко-біохімічні, генетичні та імунологічні особливості вірусних і вірусно-бактерійних менінгоенцефалітів / [А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Л.Л. Громашевська та ін.] // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 2. – С. 32-35.
3. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. – СПб: Фолиант, 2006. – 128 с.
4. Бактерійні гнійні менингіти: сучасні проблеми діагностики і антибактерійної терапії / [І.О. Карпов, І.В. Юркевич, Є.П. Кишурно та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 63-68.
5. Белошицкий Г.В. Клинико-эпидемиологические особенности пневмококковых менингитов / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные заболевания. – 2007. – № 2. – С. 20-23.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6. Кононенко В.В. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактерійних менінгітів / В.В. Кононенко, А.О. Руденко, Л.Г. Василенко // Журнал практичного лікаря. – 2001. – № 2. – С. 27-32.

7. Менінгококова інфекція та бактерійні менінгіти: клініка, діагностика та інтенсивна терапія: метод. рекомендації / [В.В. Кононенко, А.О. Руденко, С.О. Крамарев та ін.]. – К.: Ін-т епідем. та інфекц. хвороб ім. Л.В. Громашевського, 2004. – 18 с.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF IRRITATION PHENOMENON IN EARLY DIAGNOSIS OF MENINGITIS AND MENINGOENCEPHALITIS

O.O. Yarosh, P.V. Kruhlikov

SUMMARY. The article presents an analysis of archival histories of the 90 died from meningoencephalitis. It was found out that at an early stage of

the disease may appear different physical and neurological symptoms that result from toxic irritation of sensory and autonomic structures, including the internal organs. This creates significant difficulties in the timely establishment of correct diagnosis leading to wrong hospitalization and is main cause of unfavorable effects. To reduce diagnostic errors it was made an emphasis on the clinical relevance irritation phenomena and highlighting clinical phases of inflammation, which use in clinical practice may be useful in the process of early identification of inflammatory lesions of the central nervous system of pre-hospital stage.

Key words: meningitis, meningoencephalitis, irritation phenomena, phases of inflammatory process, pia mater, diagnostics.

Отримано 25.07.2012 р.

© Римша О.В., Палій Д.В., 2012
УДК 615.28:004.15

О.В. Римша, Д.В. Палій

АНТИСЕПТИК ДЕКАСАН У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ В ПАЦІЄНТІВ З ДОБРОЯКІСНО ГІПЕРТРОФОВАНОЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЮ ЗАЛОЗОЮ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Наведено результати дослідження протимікробних властивостей антисептичного лікарського препарату декасану. Узагальнено досвід клінічного застосування декасану в лікуванні хворих з доброякісно гіпертрофованою передміхуровою залозою (ДГПЗ).

Ключові слова: декасан, лікувальна ефективність, доброякісно гіпертрофована передміхурова залоза.

У зв'язку з великою кількістю операцій актуальною проблемою залишається профілактика та лікування гнійно-запальних ускладнень, які розвиваються в післяопераційному періоді. Частота виникнення інфекційних ускладнень, пов'язаних з операцією на простаті, коливається від 2,6 до

15,5 % з ризиком розвитку бактеріємії до 4 %. Ускладнення, що виникають в післяопераційному періоді, пов'язані з маніфестацією інфекції: 35 % – дизуричні явища, 11 % – гематурія, 4 % – гострі уретрити та орхоепідидиміти, 7-8 % – гострий пієлонефрит, 1 % – уросепсис [1]. Існуючі методики антибактерійної терапії та профілактики недостатньо ефективні, що призводить до значного погіршення якості життя хворих після оперативного втручання [2].

Незважаючи на активне впровадження в клінічну практику нових груп антибіотиків, проблема профілактики і лікування гнійно-запальних ускладнень залишається актуальною [3-5]. Слід зазначити, що широке впровадження антибіотиків

з профілактичною метою веде до селекції резистентних штамів мікроорганізмів і підвищує вірогідність розвитку суперінфекції. Зростання кількості та розповсюдженості мультирезистентних до антибіотиків мікроорганізмів може обмежити їх використання. Цього не відбувається стосовно антисептиків, оскільки резистентність бактерій до них формується повільно. Доведені економічні та клінічні переваги використання антисептиків. На теперішній час не існує протипоказань для використання антисептичних лікарських засобів. Тривале застосування препаратів не викликає будь-яких алергічних реакцій. Існує позитивний досвід надання антимікробних властивостей хірургічному шовному матеріалу, уретральним і судинним катетерам [1, 6, 7].

Ефективними антисептиками є поверхнево-активні речовини, відомі широким спектром бактерицидної, віруліцидної, фунгіцидної дії, здатні зменшувати адгезивні властивості бактерій та руйнувати мікробні токсини. Вітчизняний антисептичний засіб декаметоксин (ДКМ) широко застосовують у медичній практиці у різних лікарських формах. Препарат має широкий спектр протимікробної, антипротозойної та противірусної дії, виявляє десенсибілізуючі та протизапальні властивості [1, 6]. Препарат високоактивний щодо мікроорганізмів, стійких до пеніциліну, левоміцетину, тетрациклінів, стрептоміцину, мономіцину, канаміцину, неоміцинів, новобіоцину, еритроміцину та олеандоміцину. Утворення стійких до ДКМ форм відбувається повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату в лікарських формах. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації близькі до його бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій. В процесі лікування ДКМ підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків [1, 6]. Існує позитивний досвід надання антимікробних властивостей хірургічному шовному матеріалу, шляхом імпрегнації декаметоксину у полі постійного електричного струму [7].

Мета дослідження – вивчення ефективності та безпечності декасану для профілактики й лікування ускладнень після операцій на ДГПЗ.

Матеріали і методи

Дослідження проводили в урологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Обстежено 54 хворих, яким проведено операцію з приводу ДГПЗ. Для бактеріологічного дослідження використовували сечу до, під час та після лікування. В до-

слідженнях використовували декасан (0,02 % розчин ДКМ, ТОВ виробництва «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна).

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежені 44 пацієнти були поділені на дві групи. Контрольна група – 20 хворих, для лікування яких застосовували традиційне лікування (антибактерійна, протизапальна, патогенетична та симптоматична терапія, лікування супутньої патології). Хворі основної групи (24) одержували комплексну терапію та застосовували санацію сечового міхура розчином, який містив у своєму складі 64 одиниці лідази, 25-50 мг гідрокортизону та 20 % розчин димексиду, розведеного на декасані. Після ретельного промивання сечового міхура через цистостомічний дренаж або уретральний катетер, вказаний розчин вводили в сечовий міхур у кількості 50-70 мл (залежно від місткості сечового міхура) та залишали його до природного виведення із сечею.

Частота виявлення збудників у контрольній групі достовірно перевищувала таку в основній і складала 53,5 проти 16,3 % випадків в основній групі відповідно. Домінуючими представниками флори (табл. 1) як у контрольній, так і в основній групі були *E. coli* (40,0 і 29,2 %) відповідно, *P. aeruginosa* (20,0 і 16,7 %), *S. aureus* (15,0 і 16,7 %). Часто мікрофлора була представлена бактерійними асоціаціями: *S. aureus* + *P. vulgaris* (2,4 %), *S. aureus* + *E. coli* (14,6 %), *S. aureus* + *E. faecalis* (12,4 %), *S. aureus* + *P. aeruginosa* (3,2 %), *E. coli* + *C. albicans* (5 %).

Таблиця 1

Характеристика видового складу мікроорганізмів, виділених із сечі хворих

Мікроорганізм	Контрольна група	Основна група
<i>E. coli</i>	8 (40,0 %)	7 (29,2 %)
<i>S. aureus</i>	3 (15,0 %)	4 (16,7 %)
<i>E. faecalis</i>	2 (10,0 %)	3 (12,5 %)
<i>P. vulgaris</i>	2 (10,0 %)	2 (8,3 %)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (20,0 %)	4 (16,7 %)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (5,0 %)	2 (8,3 %)
<i>C. albicans</i>	–	2 (8,3 %)
Загалом	20 (100,0 %)	24 (100,0 %)

При порівнянні частоти виявлення грампозитивних бактерій у хворих контрольної та основної груп істотної різниці не виявлено (18,8 проти 20,9 % випадків відповідно). Інфікованість грамнегативною флорою перевищувала таку у хворих контрольної групи (45,2 проти 8,9 %).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі основної групи вже на 2-3-ю добу відзначали значне покращення стану, відсутність іригаторних симптомів (часті, непродуктивні позиви до сечовипускання за відсутності виділення сечі як по дренажу, так і через природні сечовивідні шляхи); ниючого болю над лоном; виділення мутної, густої сечі з домішками великої кількості слизу та з неприродним запахом; відновлення функції цистостомічного дренажу шляхом ліквідації обтурації його просвіту згустками слизу та солей; загальносоматичних розладів (кволість, субфебрильна температура тіла, тощо); запальних змін в аналізах сечі та крові.

Висновки

1. Встановлено, що інфікованість у хворих контрольної групи (стандартне лікування) перевищувала таку в основній групі (після лікування декасаном) за рахунок вищої частоти виявлення грамнегативних мікроорганізмів. У пацієнтів обох груп найчастіше виділяли *E. coli* та *S. aureus*. Домінуючим представником грамнегативної флори у всіх хворих були *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

2. Декасан є ефективним антисептиком в лікуванні хворих з ДГПЗ.

Література

1. Возіанов О.Ф. Вплив інфікованості збудниками різного таксономічного походження на виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко. // Матеріали з'їзду асоціації урологів. – К. – 2010. – С. 75-79.
2. Пасечніков С.П. Декасан в лікуванні інфікованих ран після урологічних операцій / С.П. Пасечніков, О.Д. Нікітін // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5. – С. 57-59.
3. Ковальчук В.П. Досвід використання Декасану у лікуванні не гонококових уретритів у чоловіків виробництва /

В.П. Ковальчук, М.С. Трет'яков, В.М. Кондратюк // Biomed. Biosoc. Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 122-124.

4. Зарицький О.М. Застосування антимікробних композицій на основі декаметоксину для лікування гострих епідидимітів / О.М. Зарицький, Б.Я. Цвігун, Ю.А. Квасневський // Матеріали українсько-польського симпозиуму урологів. – Львів, 2007. – С. 63-64.

5. Фещенко Ю.І. Антисептичний препарат Декасан у профілактиці та лікуванні місцевих гнійно-запальних уражень / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.О. Мухін // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2012. – № 1 (13). – С. 63-67.

6. Палій Г.К. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату Декасан у лікуванні хворих на гнійно-запальні захворювання / Г.К. Палій, В.П. Ковальчук, Д.В. Палій // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 78-82.

7. Ковальчук В.П. Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва. Порівняльна характеристика протимікробної активності / В.П. Ковальчук, В.М. Кондратюк // Мистецтво лікування. – 2009. – № 26. – С. 82-86.

8. Палій Г.К. Ефективність антисептичного препарату Декасану / Г.К. Палій, В.П. Ковальчук, Н.М. Деркач // Biomed. Biosoc. Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 8-11.

ANTISEPTIC DECASAN IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER SURGERY IN PATIENS WITH BENIGN HYPERTROPHIED PROSTATE

O.V. Rymsha, D.V. Paliy

SUMMARY. *There are presented the results of the research of antimicrobial properties of antiseptic medicinal preparation Decasan. Experience of clinical application of Decasan is generalized in treatment of patients with benign hypertrophied prostate.*

Key words: *decasan, curative efficiency, benign hypertrophied prostate.*

Отримано 19.09.2012 р.

© Васильєва Н.А., Легеза К.М., Івахів О.Л., Вишневська Н.Ю., 2012
УДК 616.98:579.842.23-078

Н.А. Васильєва, К.М. Легеза, О.Л. Івахів, Н.Ю. Вишневська

СПОРАДИЧНІ ЄРСИНІОЗИ: ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Управління громадського здоров'я та санітарно-епідемічного благополуччя МОЗ України

Поліморфізм клініки і недосконалість лабораторної діагностики обумовлюють труднощі у розпізнаванні єрсиніозів та їх лікуванні. Наведено клінічні приклади діагностично складних випадків.

Ключові слова: кишковий єрсиніоз, псевдотуберкульоз, клініка, діагностика.

Термін єрсиніози об'єднує захворювання, спричинені *Yersinia pseudotuberculosis* і патогенними представниками *Y. enterocolitica*. Належність збудників до одного роду, схожість епідеміологічних особливостей, основних ланок патогенезу, патологоанатомічних змін, клінічних проявів дозволяють розглядати ці недуги як близькі кишкові інфекції.

Єрсиніози залишаються серйозною медичною і соціальною проблемою. Це зумовлено, насамперед, їх повсюдним поширенням. Так, за даними ВООЗ (2004), розповсюдження псевдотуберкульозу має глобальний характер; хвороба реєструється більше ніж у 30 країнах світу, частіше з прохолодним кліматом. У країнах північної півкулі – Нідерландах, Бельгії, Данії, Норвегії, Фінляндії, Германії, Канаді, а також в Австралії псевдотуберкульоз за рівнем захворюваності займає третє місце серед бактерійних кишкових інфекцій після сальмонельозу і кампілобактеріозу [1-5]. Захворюваність на псевдотуберкульоз та кишковий єрсиніоз в Україні коливається від 0,20 до 0,56 на 100 тис. населення й періодично супроводжується епідемічними спалахами [6, 7]. Проте стабільно низький рівень офіційно зареєстрованої захворюваності на єрсиніози не відображає істинного стану речей. Можливо, більшість цих захворювань не діагностується і реєструється під іншими діагнозами через поліморфізм клініки і недосконалість лабораторної діагностики [6].

Для практикуючих лікарів усіх спеціальностей серйозними проблемами є не лише широке розповсюдження і ріст захворюваності, а й складності

діагностики, лікування і реабілітації хворих на єрсиніози. Поліморфізм клінічних проявів, властивий цим хворобам, утруднює своєчасну діагностику, вимагає проведення диференційного діагнозу з цілою низкою захворювань – скарлатина, вірусні гепатити, інфекційний мононуклеоз, краснуха, хвороба Кавасакі і т. д., зумовлює високу частоту помилково виставлених діагнозів і труднощі терапії [8, 9].

Встановлено, що після перенесеної гострої єрсиніозної інфекції можливе формування затяжних і хронічних форм захворювання, ураження сполучної тканини, розвиток аутоімунних процесів. Висока частота формування несприятливих наслідків – 3-11 % при кишковому єрсиніозі і 10-55 % при псевдотуберкульозі – свідчить про те, що обстеження, які проводяться, і лікування хворих багато в чому інтуїтивні і необґрунтовані, що пов'язано з нерозумінням «тонких» патогенетичних фаз інфекційного процесу гострого періоду і механізмів формування рецидивного, затяжного і хронічного перебігу і системної патології [2-4].

З огляду на зазначене вище вирішено проаналізувати випадки єрсиніозів на Тернопіллі.

Пацієнти і методи

Протягом останніх 12 років в інфекційному відділенні Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги стаціонарно лікувались 24 хворих на єрсиніози, у тому числі на псевдотуберкульоз – 18 (75,0 %), на кишковий єрсиніоз – 6 (25,0 %). Чоловіків було 11 (45,8 %), жінок – 13 (54,2 %). Пацієнти були віком від 18 до 64 років, зокрема 7 осіб – до 20 років; 10 – від 21 до 40 років; 6 – від 41 до 60 і 1 – старше 60 років; середній вік – (28,9±5,5) року. 14 осіб проживали в обласному центрі, решта – у сільській місцевості.

2/3 пацієнтів вказували на можливі характерні фактори зараження єрсиніями – споживання салатів зі сирих овочів, які зберігались у підвалах, наявність гризунів у домашньому господарстві, у решти – анамнес-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тичних даних про ймовірні шляхи інфікування не виявлено. Захворювання були спорадичними, 41,7 % хворих госпіталізовано у період характерної для цих хвороб сезонності – у жовтні-лютому, усі інші – впродовж року.

Обстеження хворих проводили комплексно: ретельно збирали анамнез і скарги, здійснювали клінічний огляд, загальноклінічні й додаткові лабораторні та інструментальні дослідження. Діагноз в усіх хворих підтверджено виявленням специфічних антитіл у РНГА з комплексним псевдотуберкульозним діагностиком у *Y. enterocolitica* О3 у високому титрі чи наростанні його у 4 рази і більше в динаміці захворювання.

Результати досліджень та їх обговорення

На догоспітальному етапі псевдотуберкульоз було запідозрено лише у 3 пацієнтів, інші поступали з різними діагнозами: 5 – ГРЗ, 3 – вірусного гепатиту, 2 – краснухи, 2 – скарлатини, по 1 – ХТІ, алергічного дерматиту, менінгіту, лептоспірозу, лакунарної ангіни з екзантемою, тривалої гарячки нез'ясованої етіології, септичного стану. Одна хвора поступила в хірургічне відділення з підозрою на гострий апендицит, згодом, після виключення цієї патології, переведена в інфекційне – з діагнозом вірусного гепатиту; інший – лікувався в ревматологічному стаціонарі з приводу синдрому Рейтера (неінфекційної етіології) без суттєвого покращення, після консультації інфекціоніста і за результатами додаткових специфічних обстежень був переведений з діагнозом кишкового ерсиніозу в інфекційне відділення.

Хворі зверталися за допомогою до лікаря у різні терміни недуги: більшість (16 осіб) госпіталізовано в перші 5 днів від початку хвороби, 3 – на 7-8-у добу, 3 – на 14-16-у, 2 – через 1,5 міс. Тривалість стаціонарного лікування склала у середньому $(22,2 \pm 4,9)$ доби.

У 18 (75,0 %) пацієнтів хвороба маніфестувала гарячкою: температура тіла швидко підвищувалась до фебрильних цифр, а у половини з них – з вираженим ознобом до $40,5^{\circ}\text{C}$ вже протягом першої-другої доби, у 3 вона підвищувалася поступово, впродовж тижня, у 4 виявлявся субфебрилітет, лише у 2 осіб температура тіла була нормальною. Гарячковий період тривав від 1 до 16 днів, у тому числі у 2/3 хворих – понад 10 днів, у 4 – температурна крива мала хвилеподібний характер.

При вступі у відділення хворі мали різноманітні скарги, що і визначало попередній діагноз: 23 – на загальну слабкість, нудоту, одно-дворазове блювання, зниження апетиту, 4 – на болі в животі, інші

4 – на пронос; 17 пацієнтів турбували першіння і біль у горлі, нежить; 5 – відзначали біль голови, 4 – біль в очних яблуках, 3 – артралгії, 2 – болі в ділянці серця, 2 – темний колір сечі і жовті склери.

Майже в усіх хворих (83,3 %) була різноманітна висипка на тілі – власне наявність її разом з іншими характерними ознаками стали підставою до того, що 3 з них уже при поступленні було виставлено діагноз псевдотуберкульозу, а в інших – спонукала до проведення поглибленого цілеспрямованого лабораторного обстеження. Висипка у більшості виникала на 3-4-й день хвороби, лише в 1 – на 22-й. У 4 пацієнтів екзантеми не було. Характер висипки був різноманітним – від дрібноточкової скарлатиноподібної до крупноплямистої і папульозної, з локалізацією по всьому тілу і на обличчі, над суглобами, у частини – лише на спині, тулубі і внутрішній поверхні нижніх кінцівок, на кінцівках і животі, в 1 хворого відзначали еритему і набряк гомілок. Симптом «шкарпеток» і «рукавичок» спостерігали у 29,2 % пацієнтів.

У більшості хворих (75,5 %) у перші дні хвороби виявлено фарингіт (гіперемія і зернистість задньої стінки глотки), у третини – ще й фолікулярний чи лакунарний тонзиліт.

Лімфаденопатію спостерігали у третини (29,2 %) хворих, а в 1 з пацієнтів – мезаденіт.

Іктеричність склер відзначено у 7 пацієнтів, жовтий колір шкіри – у 4. У більшості пацієнтів (79,2 %) виявлено гепатоспленомегалію. Печінка пальпувалася на 1-2 см нижче краю правої реберної дуги, м'яко-еластичної консистенції, край заокруглений. В 1/3 осіб була розширена в поперечнику селезінка (за даними УЗД).

За ступенем вираження інтоксикації, ураження внутрішніх органів перебіг захворювання розцінено як тяжкий у 10 пацієнтів, середньої тяжкості – в 11, легкий – у 3.

У загальному аналізі крові у половини хворих були підвищені ШОЕ до 35 мм/год і лейкоцитоз до $34,8 \times 10^9$ /л. У 75,5 % обстежених констатовано суттєвий зсув формули крові вліво, у 29,2 % – еозинofilію. При незмінній активності амінотрансфераз у біохімічному аналізі крові у 3 пацієнтів рівень білірубіну був вищим за 200 мкмоль/л. Зміни в сечі у вигляді протеїнурії були у кожного третього обстеженого. В 1 хворої зі скарлатиноподібною гарячкою розвився гострий гломерулонефрит з протеїнурією до 5,07 г/л.

У двох пацієнтів був діагностований синдром Рейтера: артрит, уретрит, гнійний кон'юнктивіт.

Клінічний перебіг ерсиніозів у всіх випадках був сприятливий – закінчився одужанням.

Наводимо деякі виписки з історій хвороб.

Хворий К., 1991 р. н., поступив в інфекційне відділення 7.10.2011 р. зі скаргами на болі в суглобах, знижений апетит, загальну слабкість.

З анамнезу хвороби: захворів близько п'яти-шести місяців тому. Захворювання пов'язував із вживанням йогурта, після чого з'явилися пронос декілька разів за добу, підвищення температури тіла, помірна загальна слабкість. За медичною допомогою не звертався, згадана симптоматика за 2-3 дні зникла самостійно. Проте через місяць виникли болі в суглобах пальців стоп, різі в очах і сльозотеча, різі при сечовипусканні. Для з'ясування діагнозу і лікування пацієнта скерували в університетську лікарню, де було виставлено діагноз «Реактивний артрит, активність I ст., гострий перебіг з ураженням суглобів великих пальців обох стоп, ФНС 0 ст.». Отримував нестероїдні протизапальні препарати, однак суттєвого поліпшення не настало. Після стаціонарного лікування амбулаторно самостійно приймав доксициклін протягом 7 днів. Консультований інфекціоністом, 4.10.11 у РНГА виявлено специфічні антитіла до *Y. enterocolitica* O3 у титрі 1:40, з діагнозом кишкового ерсиніозу скерований в інфекційне відділення. З епіданамнезу додатково з'ясовано, що в господарстві наявні дрібні гризуни, є підвал, де зберігаються овочі і фрукти; періодично вживав салати.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви і слизові оболонки бліді, язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Слизова оболонка ротогортала рожева, чиста. Мигдалики не збільшені, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 80 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони дещо приглушені. У легенях при аускультатії везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий при пальпації. Печінка на рівні реберної дуги, еластична. Селезінка не пальпується, перкуторно розміри її у межах норми. Симптоми Ортнера, Пастернацького негативні з обох боків. Сеча і кал звичайного кольору. Набряків немає. Менінгеальні знаки не визначаються.

При додаткових обстеженнях змін не виявлено. Виставлено клінічний діагноз: Кишковий ерсиніоз (*Y. enterocolitica* O3, РНГА 1:40), вторинно-вогнищева форма, синдром Рейтера, затяжний перебіг середньої тяжкості.

Пацієнту було призначено доксициклін по 0,1 г двічі на добу протягом двох тижнів, лавомакс за схемою, біфі-форм по 1 капс. двічі на день 15 днів і одноразово флуконазол 0,15 г. Протягом двох тижнів

лікування усі ознаки хвороби зникли, у задовільному стані виписаний. При спостереженні у динаміці рецидивів не було.

Цей випадок демонструє, що нехтування ретельним збиранням анамнезу і недооцінювання ранніх, скороминучих ознак хвороби може призвести до невірної діагнозу і неадекватної терапевтичної тактики.

Інший клінічний випадок.

Хворий М., 1971 р. н., поступив в інфекційне відділення 19.09.2011 р. зі скаргами на підвищення температури тіла до 40,3 °С з ознобом, біль голови, загальну слабкість, помірні болі в суглобах рук і ніг, у м'язах спини і попереку. Захворів гостро, чотири дні тому вперше відзначив у себе вказані симптоми. Прийняв парацетамол і аспірин, температура тіла знизилась до субфебрильних цифр, проте вночі перед госпіталізацією знову підвищилась до високих цифр. Напередодні копав картоплю, моркву, буряки, складав їх у погріб.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви і склери бліді, язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Слизова оболонка задньої стінки глотки гіперемічна. Піднебінні мигдалики гіпертрофовані II ст., гіперемічні, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 110 за 1 хв, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони дещо приглушені. У легенях аускультативно везикулярне дихання. Живіт м'який, дещо болючий у правому підребер'ї. Печінка на 2 см виступає з-під правої реберної дуги, м'яко-еластична, чутлива. Селезінка не пальпується. Симптоми Ортнера, Пастернацького негативні з обох боків. Менінгеальні симптоми відсутні. Фізіологічні відправлення не порушені. Виставлено попередній діагноз ГРЗ. Псевдотуберкульоз?

У наступні дні стан хворого погіршав: росли явища інтоксикації, гарячка гектична зі сильними ознобами і рясним потінням. Посилилися болі у суглобах і м'язах ніг і рук, що значно утруднили активні і пасивні рухи (суглоби не мали зовнішніх змін), згодом вони стали нестерпними. На 6-ий день хвороби з'явилась плямисто-папульозна висипка навколо колінних і ліктьових суглобів, на дистальних відділах кінцівок на кшталт «шкарпеток» і «рукавичок». У зв'язку з вираженими міалгіями верхнього плечового поясу, болями голови було хибно діагностовано менінгеальний синдром, проведено люмбальну пункцію. Ліквор витікав під звичайним тиском, при лабораторному дослідженні змін у ньому не виявлено. Проведено також МРТ головного мозку – патології не виявлено.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При лабораторному обстеженні виявлено зсув формули крові (паличкоядерні лейкоцити 39 %) при нормальній кількості лейкоцитів), збільшення ШОЕ (40 мм/год); помірну альбумінурію, значну еритроцитурію (1/2 поля зору); у біохімічному аналізі крові без суттєвих змін. РНГА до *Y. pseudotuberculosis* 1:80.

Клінічний діагноз: Псевдотуберкульоз (РНГА 1:80), генералізована форма, змішаний варіант, тяжкий перебіг.

Отримував лікування: внутрішньовенно глюкозосольові розчини з аскорбіновою кислотою, рибоксином, реосорбілакт, лораксон по 1,0 г двічі на день і левофлоксацин по 0,5 г, нестероїдні протизапальні середники, антиагреганти, на 7-й день хвороби – ще й глюкокортикоїди.

Температура тіла знизилась до субфебрильної на 14-й день, нормалізувалась – на 18-й, зникли міалгії і артралгії, вираженим залишався астеновегетативний синдром. На 8-9-й день хвороби з'явилось пластинчасте лущення шкіри. Через 5 днів після нормалізації температури тіла виник рецидив, який клінічно нагадував основний період хвороби, однак перебігав суттєво легше, температура тіла не перевищувала 37,7 °С. Назначено повторний курс етіотропної терапії – амікацин по 0,5 г двічі на день і рифампіцин добовою дозою 0,6 г, лавомакс. На 5-й день температура тіла нормалізувалась, більше рецидивів не виникало, у задовільному стані виписаний додому; провів у стаціонарі 29 ліжко-днів. Реконвалесценція перебігала без особливостей.

Відомо, що ураження суглобів, зумовлене, насамперед, гіперчутливістю сповільненого типу, внутрішньоклітинним паразитуванням збудника, антигенною несумісністю HLA B27 екстрахромосомних плазмід, впливом дисбактеріозу та іншими факторами, є частим проявом ерсиніозів. У процес здебільшого втягаються переважно великі суглоби, біль помірний, не призводить до функціонального обмеження рухів [6, 10]. Проте у наведеному випадку інтенсивні церебралгії, міалгії і артралгії симулювали менінгеальний симптомокомплекс.

Висновки

1. Епідеміологічними особливостями кишково-ерсиніозу і псевдотуберкульозу в сучасних умовах є переважно спорадична захворюваність протягом усього року з підвищенням її у жовтні-лютому.

2. Враховуючи поліморфізм клініки ерсиніозів, здатність недуги маскуватись під будь-які захворювання, необхідно пацієнтів зі синдромами екзантеми, жовтяниці, кишкової дисфункції обстежу-

вати на кишковий ерсиніоз і псевдотуберкульоз, що дозволить частіше виявляти хворих і проводити їм адекватне лікування.

3. У комплексному лікуванні хворих доцільно застосовувати тривалі курси антибіотиків разом з імунотриворниками і пробіотиками, що запобігатиме виникненню рецидивів.

Література

1. Ленченко Е.М. Иерсиниоз. Этиология, диагностика, меры борьбы и профилактика (проблемная лекция) / Е.М. Ленченко. – М., 2002. – 42 с.
2. Иерсиниозы / Н.Д. Ющук, Г.М. Ценева, Г.Н. Кареткина, Л.Е. Бродов. – М.: Медицина, 2003. – 208 с.
3. Бродов Л.Е. Иерсиниозы / Л.Е. Бродов. – М.: Медицина, 2003. – 208 с.
4. Учайкин, В. Ф. Иерсиниозы у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Гордеев, С.Н. Бениова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 141 с.
5. *Yersinia pseudotuberculosis* O1 Traced to Raw Carrots, Findland / [S. Kangas, J. Takkinen, M. Hakkinen et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 12. – P.1959-1961.
6. Домашенко О.М. Генералізовані форми ерсиніозу і псевдотуберкульозу: клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості, оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.М. Домашенко. – К., 2009. – 36 с.
7. Серологічна належність штамів *Yersinia enterocolitica*, виділених з різних об'єктів на території України / [Ж.Е. В'ялих, Т.Б. Яковенко, О.В. Дробот та ін.] // *Профілактична медицина.* – 2009. – №4 (8). – С. 36-38.
8. Hassan S.M. A case of *Yersinia enterocolitica* mimicking Kawasaki disease / S.M. Hassan, B.R. Doolittle // *Rheumatology: An annual review.* – 2009. – Vol. 48, N 7. – P. 857-858.
9. Шестакова И.В. Иерсиниозы: клинико-патогенетические особенности и прогнозирование исходов генерализованной и вторично очаговой форм: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Шестакова. – М., 2009. – 42 с.
10. Colmegna I. HLA-B27-associated reactive arthritis: Pathogenetic and clinical considerations / I. Colmegna, R. Cuchacovich, L.R. Espinoza // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 348-369.

SPORADIC YERSINIOSIS: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

N.A. Vasylieva, K.M. Leheza, O.L. Ivakhiv, N.Yu. Vyshnevskaya

SUMMARY. *Clinical polymorphism and laboratory diagnostics of yersyniosis condition difficulties in the diagnostics and treatment. We described diagnostically difficult cases of yersyniosis.*

Key words: *intestinal yersyniosis, pseudotuberculosis, symptoms, diagnostics.*

Отримано 14.11.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 616.98:579.842.1]-085-053.2

О.В. Усачова, О.А. Дралова, О.В. Конакова, Т.М. Пахольчук, Т.Б. Матвеева САЛЬМОНЕЛЬОЗ У ДІТЕЙ: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ТА МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет, обласна інфекційна клінічна лікарня

На основі аналізу перебігу сальмонельозу у дітей 1-6 років життя показані його клініко-лабораторні особливості та проведена оцінка ефективності введення до комплексної терапії препарату біфілакт екстра.

Ключові слова: сальмонельоз, діти, клінічні прояви, лікування, біфілакт екстра.

Сальмонельоз – це гостра кишкова інфекція, що спричинена збудником родини Сальмонели і характеризується переважним ураженням шлунково-кишкового тракту із виразним інтоксикаційним синдромом. Сальмонели разом із Шигелами займають перші позиції у структурі бактерійних діарей у дітей [1-4]. Так, в Португалії кожного року реєструється біля 450 випадків захворювання, 82 % з яких у дітей віком до 15 років [4]. Діарея при сальмонельозі носить інвазивний характер і поряд з проявами ураження товстого та тонкого кишечника із зневодненням може супроводжуватися значним інтоксикаційним синдромом з розвитком генералізованих форм хвороби (тифоподібної та септичної). Особливістю сальмонельозу є антропозоонозний характер поширення інфекції. Сальмонельоз – це захворювання не лише людини, а й птиці та сільськогосподарських тварин. Тому інфікування дитини може відбуватися не лише при контакті із хворими батьками і дітьми, а й при вживанні інфікованих їстівних продуктів тваринного походження [4-6]. З іншого боку, висока стійкість бактерій родини Сальмонел до чинників навколишнього середовища (як температури, так і засобів дезінфекції) робить цей збудник одним з найбільш ймовірних факторів не лише позагоспітальних кишкових інфекцій, але й внутрішньолікарняних хвороб.

Ще одним проблемним питанням сальмонельозу є висока стійкість цих бактерій до антибактерійних засобів. Основним механізмом уникнення сальмонел від дії антибіотиків є можливість внутрішньоклітинного їх розміщення (у макрофагах організму ураженої людини) [1, 2]. Вивченню

механізмів стійкості сальмонел до антибіотиків присвячена низка сучасних наукових досліджень [2, 7-9], проте ця проблема залишається так і не вирішеною. Отже, при сальмонельозі створюються умови як для тяжкого перебігу захворювання у дітей, так і для формування стійкого постінфекційного бактеріоносійства з подальшим поширенням збудника ураженим пацієнтом.

Висока розповсюдженість сальмонельозу у всьому світі, значна тяжкість перебігу із ймовірним розвитком генералізованих форм, стійкість до антибіотичних засобів із значною частотою формування бактеріоносійства обумовлюють актуальність розробки нових терапевтичних методів та вивчення їх ефективності перш за все у дітей.

Одним з методів підвищення ефективності антибіотикотерапії є додаткове призначення пробіотичних засобів, який досягається як через антагоністичну дію мікроорганізмів препарату на патогенні збудники захворювання, так і завдяки нормалізації біоценозу кишечника самої дитини [10-12]. В той же час, при одночасному призначенні антибіотичних засобів та еубіотиків частина мікроорганізмів препарату знищується самим антибіотиком. Механізмів подолання цієї проблеми декілька, одним з них є метод біологічного капсулювання із фіксацією еубіотичних мікроорганізмів на полімерах [13, 14]. Названий механізм використаний у препараті біфілакт екстра (№ реєстрації ТУ У 23857915-001-97, ТОВ НВП «Аріадна», м. Одеса), який і привернув нашу увагу як додатковий патогенетичний засіб при сальмонельозі у дітей.

Мета роботи: визначити сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу сальмонельозу у дітей віком понад 1 рік та оцінити ефективність додаткового призначення біфілакту екстра в таких випадках.

Пацієнти і методи

На першому етапі роботи ми провели ретроспективну оцінку клініко-лабораторних особливостей пере-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

бігу сальмонельозу у дітей, які впродовж 2009-2011 рр. отримали лікування в умовах КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» (ОІКЛ) м. Запоріжжя (гол. лікар В.Л. Шинкаренко) з приводу цього захворювання. В подальшому впродовж 10 місяців 2012 р. ми провели клініко-лабораторне спостереження за 30 дітьми, хворими на сальмонельоз, у динаміці лікування на базі ОІКЛ. Діти були віком 1-6 років (середній вік $2,80 \pm 0,96$), серед яких 18 (60,0 %) – віком 1-3 роки, 12 (40,0 %) – 3-6 років; 17 (57,1 %) – дівчаток і 13 (42,9 %) – хлопчиків. До стаціонару пацієнти в середньому поступали на $(2,1 \pm 1,7)$ -й день хвороби із типовими ознаками інфекційного ураження шлунково-кишкового тракту.

Всі діти групи спостереження пройшли поглиблене клініко-біохімічне обстеження із вивченням показників загального аналізу крові, рівня креатиніну та сечовини, натрію і калію крові, білірубіну, його фракцій та АлАТ, ацетону сечі, тощо. Діагноз сальмонельозу був встановлений на підставі наявності диспепсичного та інтоксикаційного синдромів і підтверджений позитивним результатом бактеріологічного дослідження фекалій хворих на наявність збудника хвороби. Крім того, фекалії дітей, які знаходилися під нашим спостереженням, досліджували методом дозованого посіву на умовно-патогенну флору (УПФ) із визначенням не лише бактерійного агенту, але і його концентрації.

Терапія всіх пацієнтів поєднувала призначення антибіотику із регідратацією. Добір антибактерійного засобу, методу і об'єму регідратації проводили згідно

Протоколу лікування кишкових інфекцій у дітей залежно від тяжкості перебігу хвороби та стану дитини [15].

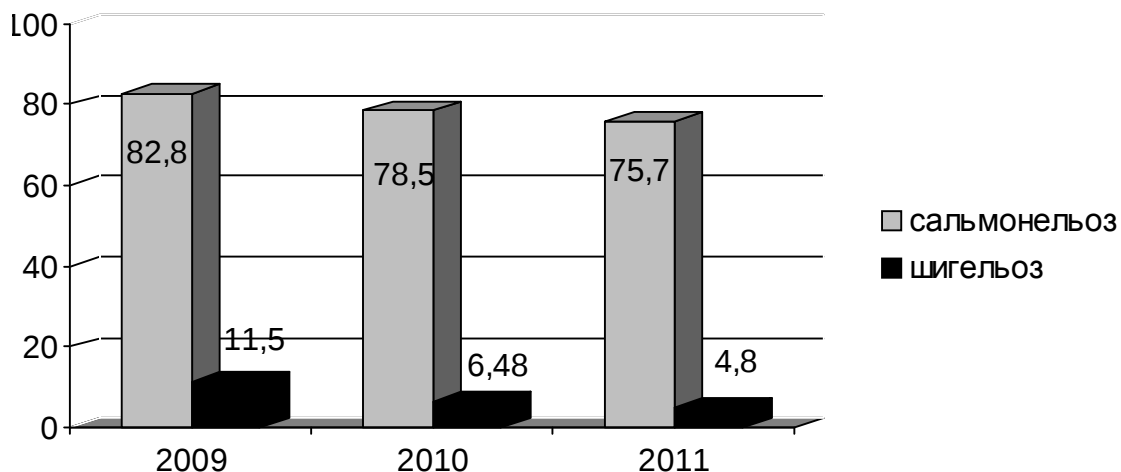
Всі пацієнти випадковим методом були розподілені на дві групи. До основної групи увійшли 18 дітей, які в комплексі терапії отримували еубіотичний препарат біфілакт екстра, а до контрольної групи – 12, яким цей препарат не призначався. Групи були репрезентативні за віком, статтю та тяжкістю перебігу захворювання. Препарат призначали згідно інструкції: по одній капсулі двічі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж двох тижнів.

Ефективність терапії з використанням біфілакту екстра оцінювали за результатами динамічного клініко-лабораторного загальноклінічного обстеження. Крім того, фекалії дітей груп спостереження на 3-ю добу після курсу антибактерійної терапії повторно були обстежені бактеріологічно на наявність сальмонел та титру УПФ.

Статистична обробка отриманих результатів виконана методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-епідеміологічний етап роботи продемонстрував значне переважання сальмонельозу в структурі бактерійних діарей у дітей Запорізької області. Так, впродовж 2009-2011 рр. захворюваність дитячого населення області на сальмонельоз в 7-10 разів перевищувала відповідну на шигельоз (мал. 1).



Мал. 1. Захворюваність на сальмонельоз і шигельоз дитячого населення Запорізької області в 2009-2011 рр. (на 100 тис. дитячого населення).

Крім значної частоти реєстрації сальмонельозу у дітей, перебіг захворювання відрізнявся тяжкістю і кожного року понад 50 пацієнтів віком до 15 років госпіталізувалися до обласного інфек-

ційного закладу для надання медичної допомоги (52 – у 2009 р., 65 – у 2010 р. і 69 – у 2011 р. проти 7, 2 і 0 дітей, хворих на шигельоз, відповідно). Значно переважав харчовий шлях передачі

інфекції (zareєстрований у 76 % випадків), 17 % дітей були інфіковані контактно-побутовим шляхом у дитячому колективі, а 7 % – у родині. Серед харчів, які приймали участь в передачі сальмонел, переважне значення мали недостатньо термічно оброблені яйця, молочні продукти, м'ясо і риба. Важливою особливістю сальмонельозу у дітей була значна частота формування постінфекційного бактеріоносійства. Так, з 186 пролікованих в ОІКЛ впродовж 2009-2011 рр. хворих на сальмонельоз 26 дітей (13,9 %) при контрольному дослідженні фекалій повторно виділяли збудник.

Аналіз клініко-лабораторних даних 30 дітей, хворих на сальмонельоз, які знаходилися під нашим спостереженням, показав, що і в сучасних умовах перебіг захворювання у дітей зберіг типові клінічні ознаки бактерійного ураження шлунково-кишкового тракту. Так, у всіх хворих zareєстрований інтоксикаційний синдром із загальною млявістю, дратівливістю, відмовою від їжі та підвищенням температури тіла. В середньому температура тіла підвищувалася до $(38,8 \pm 0,3) ^\circ\text{C}$ і нормалізувалася на $(3,1 \pm 1,2)$ -й день лікування. Блювота і діарея також відмічались у хворих на сальмонельоз, проте частіше мав місце діарейний синдром (zareєстрований у всіх хворих при тому, що блювота – у 19), який в середньому тривав $(4,8 \pm 3,2)$ днів. При цьому випорожнення, хоча і були частими (в середньому до $(6,4 \pm 3,8)$ разів на добу), але не носили водянистий характер і не призводили до формування тяжкого зневоднення. Для сальмонельозу був притаманний тяжкий інтоксикаційний синдром, який у 4 хворих відбився на стані печінки (реєструвалося збільшення рівня АЛАТ). Із стаціонару пацієнти виписувалися за клінічним одужанням та результатами контрольного бактеріологічного обстеження фекалій в середньому на $(12,6 \pm 2,4)$ -й день хвороби. Слід зазначити, що хворі на сальмонельоз не лише за клініко-лабораторними ознаками підлягали тривалій госпіталізації, але й 4 з обстежених (13,3 %) після курсу антибактерійної терапії продовжували виділяти збудник із фекаліями навіть на тлі повної нормалізації стану здоров'я.

Результати бактеріологічного обстеження фекалій хворих дітей на наявність та титр УПФ відображені в таблиці 1, з якої видно, що серед виділених бактерійних агентів переважали ентеробактерії (були виділені при обстеженні 51,7 % пацієнтів), рідше висівали клебсієлу, цитробактер та полірезистентний збудник – синьогнійну паличку.

Таблиця 1

Результати первинного бактеріологічного дослідження калу на УПФ хворих на сальмонельоз дітей груп спостереження

Збудники групи УПФ	Позитивні результати (n=30)	
	n	%
<i>Enterobacter gerg.</i>	11	35,1
<i>Enterobacter cloac.</i>	3	10,0
<i>Enterobacter aerog.</i>	1	6,6
<i>Citrobacter spp.</i>	3	10,0
<i>Klebsiella oxyt.</i>	1	6,6
<i>Pseudomonas aerog.</i>	1	6,6
інші	4	13,3
не виділено	5	16,6

Пізніше було проведено порівняння частоти реєстрації та тяжкості клініко-лабораторних проявів сальмонельозу у дітей, які в комплексі терапії отримували біфілакт екстра (18 пацієнтів – основна група), і таких, яким відповідна додаткова терапія не проводилася (12 хворих – контрольна), що відображено у таблиці 2.

Як видно з таблиці, додаткове введення до терапії еубіотичного препарату біфілакт екстра позитивно впливало на динаміку, перш за все, диспепсичного синдрому. Так, у дітей основної групи швидше припинялася діарея (на $(2,33 \pm 1,00)$ добу проти $(4,66 \pm 1,55)$ днів відповідно; $p < 0,05$) і у 5 – випорожнення нормалізувалися до 3-ї доби, а ще у 13 – до 6-ї доби лікування.

Також на тлі додаткового введення до лікування біфілакту екстра у хворих рідше реєструвалася блювота (у 2 з 18, при тому, що в контролі мала місце у всіх). За рахунок меншої ураженості та тривалості диспепсії у пацієнтів основної групи прояви зневоднення були легшими і менша їх кількість потребувала проведення інфузійної регідратаційної терапії (14 – 77,7 %, проти 12 – 100,0 % у контролі; $p < 0,05$). Крім того, на тлі швидшого нівелювання діарейного синдрому у дітей основної групи вже в перші дні лікування нормалізувався водно-електролітний баланс, що давало змогу раніше (вже після першої-другої доби лікування) припинити внутрішньовенне введення рідини і перейти на більш фізіологічну оральну регідратацію. Все наведене вище відбилося на термінах виписування хворих з відділення, яке проводилося за клініко-лабораторними показаннями. Діти основної групи в середньому були виписані на $(10 \pm 2,2)$ -й день лікування, тоді як контрольної – на 3,3 доби пізніше (на $13,3 \pm 2,2$)-й.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники у дітей, хворих на сальмонельоз, залежно від додаткового призначення біфілакту екстра в комплексі лікування

Характеристика симптому	Основна група (n=18)	Контрольна група (n=12)	p
Підвищення температури тіла			
Максимальні значення (°C)	39,1±0,2	38,7±0,2	0,49
День максимального підвищення (доба)	2,2±1,3	2,3±1,8	0,52
Тривалість гарячки (діб)	2,4±0,7	3,5±2,1	0,05
Діарейний синдром			
Максимально разів на добу	6,2±3,1	6,0±2,1	0,92
День максимальної діареї (доба)	2,1±1,3	2,7±1,1	0,52
Тривалість діарейного синдрому (діб)	2,3±1,0*	4,7±1,5	0,03
Блювота			
Частота реєстрації (n)	2 (5 %)*	10 (100,0 %)	0,02
Ексікоз			
Ступінь зневоднення	1,5±0,5	1,8±0,8	0,92
Регідраційна терапія			
Проведення інфузійної регідрації (n - %)	14 (77,7 %)*	12 (100,0 %)	0,04
Тривалість (діб)	2,3±0,8*	5,3±1,5	0,03

Примітка (тут і далі): * – p<0,05 відносно контрольної групи (біфілакт екстра не отримували).

Таблиця 3

Результати контрольного бактеріологічного дослідження калу дітей, хворих на сальмонельоз

Результат дослідження калу	Основна група – отримували біфілакт екстра (n=18)		Контрольна група (n=12)	
	n	%	n	%
Дослідження на сальмонели				
Позитивний	1*	3,33	3	25,0
Негативний	17*	96,7	9	75,0
Бактеріологічне дослідження на УПФ				
УПФ відсутня	6	33,3	2	16,6
Зниження титру УПФ в динаміці	9	50	4	33,3
Без динаміки щодо УПФ	3*	16,7	6	50,0

Групи порівняння відрізнялися і за результатами контрольних бактеріологічних досліджень фекалій (табл. 3). Додаткове призначення біфілакту екстра призвело до нівелювання дисбіотичних змін у більшості пацієнтів основної групи (у 83,3 проти 49,9 % у контролі) та підвищило ефективність терапії щодо санації організму від сальмонели (позитивний контрольний результат зареєстровано у 3,33 % дітей основної групи проти 25 % – у контролі).

На тлі проведення терапії у жодного пацієнта основної групи не було зареєстровано побічних реакцій на препарат.

Висновки

1. Сальмонельоз переважає у структурі бактерійних діарей у дітей і на сучасному етапі зберіг типові ознаки бактерійного ураження шлунково-кишкового тракту з виразним інтоксикаційним синдромом.

2. Сальмонельоз у дітей часто розвивається на тлі дисбіотичних зсувів, які поглиблюються під час захворювання.

3. Додаткове призначення в комплексі терапії еубіотичного препарату біфілакт екстра дітям старшим за 1 рік, хворим на сальмонельоз, позитивно впливає як на перебіг хвороби (прискорює нівелювання диспепсичного синдрому і зменшує тривалість інфузійної регідраційної терапії), так і збільшує частоту санації організму від збудника.

Література

1. Echeita Sarrionandia M.A. Invasive gastroenteritis, anything new? / M.A. Echeita Sarrionandia, S.H. Leon, C.S. Baamonde // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011. – Suppl. 3. – P. 55-60.
2. Epidemiology, clinical presentation, and patterns of drug resistance of *Salmonella* Typhi in Karachi, Pakistan / [M.I. Khan, S.B. Soofi, R.L. Ochiai et al.] // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2012. – Vol. 6, N 10. – P. 704-714.
3. The long view: *Salmonella* – the last forty years / P.A. Barrow, M.A. Jones, A.L. Smith, P. Wigley // *Avian Pathol.* – 2012. – Vol. 41, N 5. – P. 413-420.
4. *Salmonella* gastroenteritis in children / [C. Almeida, D. Moreira, A. Machado et al.] // *Acta Med. Port.* – 2012. – Vol. 25, N 4. – P. 219-223.
5. Diversity of *Salmonella* spp. serovars isolated from the intestines of water buffalo calves with gastroenteritis / [G. Borriello, M.G. Lucibelli, M. Pesciaroli et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2012. – Vol. 25, N 8 (1). – P. 201.
6. Intestinal epithelial responses to *Salmonella enterica* serovar Enteritidis: Effects on intestinal permeability and ion transport / [W.A. Awad, J.R. Aschenbach, B. Khayal et al.] // *Poult Sci.* – 2012. – Vol. 91, N 11. – P. 2949-2957.
7. Immunity to Intracellular *Salmonella* Depends on Surface-associated Antigens / [S. Barat, Y. Willer, K. Rizos et al.] // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, N 10. – e 1002966.
8. Чернишова Л.І. Гострі кишкові інфекції у дітей: Навчальний посібник/ Л.І. Чернишова, Д.В. Самарін, С.О. Крамарев. – К.: Червона Рута-Турс, 2007. – 164 с.
9. Extreme drug resistant *Salmonella enterica* Senftenberg infections from patients in Zambia / [R.S. Hendriksen, K.G. Joensen, C. Lukwesa-Musyani et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2012, Oct 17. [Epub ahead of print].
10. The effect of selected synbiotics on microbial composition and short-chain Fatty Acid production in a model system of the human colon / [G.C. van Zanten, A. Knudsen, H. Roytio et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 10. – e. 47212.
11. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy / [O. O'Sullivan, M. Coakley, B. Lakshminarayanan et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012, Sep 12. [Epub ahead of print].
12. Weichert S. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases / S. Weichert, H. Schroten, R. Adam // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31, N 8. – P. 856-862.
13. Справочник потребителя (НИЦ НПЕ «Тест»), тест препаратов от дисбиоза, июнь, 2007.
14. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике разных форм пробиотических препаратов / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев, И.Ю. Мельникова // Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы: материалы Междунар. конф. – М., 2004. – С. 5-6.
15. Про затвердження протоколу лікування гострих кишкових інфекцій у дітей. Наказ МОЗ України № 803 від 10.12.2007. – <http://mozdocs.kiev.ua>.

SALMONELLOSIS IN CHILDREN: MODERN PROBLEMATIC QUESTIONS AND POSSIBILITY OF THERAPY CORRECTING

O.V. Usachova, O.A. Dralova, O.V. Konakova,
T.M. Pakholchuk, T.B. Matveyeva

SUMMARY. *On the basis of analysis of the course of salmonellosis in children from 1 to 6 years it was shown its clinical and laboratory characteristics and evaluated of efficiency of Biphilact Extra in the treatment of these patients.*

Key words: *salmonellosis, children, clinical characteristics, treatment, biphilact extra.*

Отримано 11.11.2012 р.

О.М. Старкова

ЕФЕКТИВНІСТЬ І НАСЛІДКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, В ЯКИХ РОЗВИНУВСЯ РЕЦИДИВ ЗАХВОРЮВАННЯ

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

Наведено дані, що наявність первинної полі- та мультирезистентності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, а також формування великих залишкових змін у легенях після завершення основного курсу протитуберкульозної терапії підвищують ризик виникнення рецидиву туберкульозу органів дихання в 1,7 разу.

Ключові слова: рецидиви туберкульозу легень, ефективність лікування.

Метою роботи було дослідження впливу деяких факторів на виникнення рецидивів туберкульозу як наслідок лікування вперше діагностованого туберкульозу легень.

Пацієнти і методи

Для вирішення поставленої мети було досліджено вплив проведеної протитуберкульозної хіміотерапії на виникнення рецидиву туберкульозу легень, проаналізовано ефективність хіміотерапії 107 пацієнтів на вперше виявлений туберкульоз легень. Всі хворі завершили основний курс протитуберкульозної хіміотерапії тривалістю від 6 до 24 міс. залежно від встановленої резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ). Під час подальшого спостереження у ПТД за місцем проживання у них було виявлено рецидив туберкульозу легень у терміни від 2 до 7 років. Ці пацієнти увійшли до I (основної) групи. Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії цих хворих порівнювали з лікуванням 118 пацієнтів (II група), у яких після завершення лікування протягом 7 років повторних випадків захворювання на туберкульоз легень не спостерігалось.

Результати досліджень та їх обговорення

Групи хворих були ідентичними за статтю, віком, клінічними формами туберкульозу легень. У більшості – (63,5±4,7) % пацієнтів I групи та (59,3±4,5) % II групи – була діагностована інфільтративна форма туберкульозу легень. Дисе-

мінований процес у легенях виявляли у 19,6 та 22,8 % хворих та вогнищеві зміни – у 14,0 і 16,9 % пацієнтів у I та II групах відповідно. Більшість пацієнтів мала розповсюджений характер туберкульозного процесу у легенях – двобічне ураження та ураження всієї легені діагностували у 39,2 % пацієнтів I групи та у 36,4 % – II групи. За даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки наявність деструктивних змін у легенях діагностували у (67,3±4,5) та (72,8±4,1) % хворих I та II групи пацієнтів відповідно.

Мікобактеріовиділення культуральним та мікроскопічним методами виявляли у (70,1±4,4) % осіб I групи та у (73,7±4,1) % хворих II групи. У 74,7 % хворих I групи мікобактеріовиділення було виявлено бактеріоскопічно, в інших 25,3 % пацієнтів – тільки бактеріологічно. У пацієнтів контрольної групи за мазком мокротиння МБТ виявили у 69,0 % випадків, а методом посіву тільки у 31,0 % хворих.

Проведений аналіз медикаментозної чутливості показав, що у більшості хворих обох груп зберігалася чутливість МБТ до всіх протитуберкульозних препаратів I ряду (H, R, S, E, Z). Але у пацієнтів, у яких у подальшому розвинувся рецидив туберкульозу легень, менше зустрічалися МБТ із збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів – у (68,0±5,4) % випадків, порівняно з хворими, в яких повторного захворювання на туберкульоз у подальшому не було – (82,8±4,0) % осіб, $p < 0,05$.

Встановлена резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів у 32,0 % пацієнтів I групи, що вірогідно більше, ніж у хворих II групи – у 17,2 % випадків, $p < 0,05$. Отже, наявність резистентності МБТ при вперше виявленому туберкульозі легень у подальшому може бути одним із важливих факторів ризику розвитку рецидиву туберкульозу. У структурі резистентності переважа-

ли пацієнти із стійкістю до 1-2 протитуберкульозних препаратів – до ізоніазиду або рифампіцину та одного із препаратів I ряду.

У хворих I групи, в яких в подальшому виник рецидив туберкульозу легень, у структурі резистентності МБТ переважали полірезистентні штами (стійкість до HS, RS, HE, RE, HZ, RZ) – у 17,4 % випадків. У 12,0 % пацієнтів виявлені мультирезистентні МБТ (стійкість до HRS, HRE, HRSE, HRSZ, HRSEZ, HRSEZPtKm HRSEZPtKmOfx), що стало причиною їх переведення у 4 категорію із продовженням терміну лікування до 18-24 міс.

У пацієнтів II групи переважали полірезистентні штами МБТ (стійкість до HS, RS, HE, RE, HZ, RZ) – в 11,4 % випадків. Монорезистентність МБТ (стійкість до H або R) – у 3,4 % хворих. Значно менше було виявлено пацієнтів із мультирезистентними МБТ (стійкість до HRS, HRSE) – лише у 2,2 % випадках. Наявність мультирезистентності МБТ, яка вимагає відповідного режиму хіміотерапії та тривалого лікування при вперше діагностованому туберкульозі легень, може теж служити одним із факторів розвитку повторного захворювання на туберкульоз легень.

У дослідження входили лише пацієнти на вперше діагностований туберкульоз легень, тому специфічна хіміотерапія була призначена тільки за 1 та 3 категоріями. Інтенсивна фаза протитуберкульозної терапії із 5 препаратів (H, R, S, E, Z) була призначена хворим I групи у 77,6 % випадків. Іншим 22,4 % пацієнтів в інтенсивну фазу, враховуючи обмежений характер специфічного ураження, призначали 4 препарати (H, R, Z S/E). Хворі контрольної групи отримували 5 протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу у 80,5 % випадків, 4 препарати – у 19,5 %. По завершенні інтенсивної фази лікування, після загоєння деструктивних змін та припинення мікобактеріовиділення, пацієнти переводилися на підтримуючу фазу лікування.

При дослідженні встановлено, що неадекватні схеми протитуберкульозної хіміотерапії вірогідно частіше зустрічалися у групі хворих, які у подальшому повторно захворіли на туберкульоз легень. Так, через 2 місяці лікування, у зв'язку із первинною резистентністю МБТ, повинна була проведена корекція режиму хіміотерапії у 24 хворих першої групи. Але зміна схеми лікування з врахуванням тесту медикаментозної чутливості була виконана лише у 5 (20,8 %) хворих. Насамперед, це було пов'язано із відсутністю ТМЧ через 2 міс. лікування, а також відсутністю необхідних препа-

ратів II ряду. У хворих контрольної групи корекція режиму терапії була проведена у 9 (60,0 %) пацієнтів, $p < 0,05$. Через 4 міс 16 (66,7 %) хворих основної групи отримували відповідну терапію згідно ТМЧ. Інша частина пацієнтів – 12 (33,3 %) продовжували отримувати нераціональні режими терапії. Частково причиною були відсутність протитуберкульозних препаратів у ПТД за місцем проживання та їх незадовільна переносимість (6 хворих), в інших випадках призначення терапії, яка не відповідає ТМЧ, залишається невідомим. У контрольній групі до 4 місяців майже всі пацієнти (93,3 %) отримували лікування з урахуванням ТМЧ.

Тільки частині хворих була проведена необхідна корекція лікування. При встановленні полірезистентності МБТ (стійкість до HS, RS, HE, RE) у більшості випадків (11,9 із 17,3 %) була призначена раціональна протитуберкульозна хіміотерапія. Протилежна ситуація складається при мультирезистентному туберкульозі – у більшості випадків пацієнти отримували неадекватну протитуберкульозну хіміотерапію. Тільки 2 (2,7 %) хворих за перші 4 міс. отримували режим лікування за 4 категорією згідно проведеного ТМЧ. Отже, більшість пацієнтів із полі- та мультирезистентним туберкульозом, які повторно захворіли на туберкульоз легень, при первинному захворюванні отримували неадекватні режими протитуберкульозної терапії.

Таблиця 1

Динаміка припинення мікобактеріовиділення у пацієнтів основної та контрольної груп, (М $\pm$ м) %

Терміни припинення мікобактеріовиділення	I група (n=75)		II група (n=87)	
	абс.	М $\pm$ м	абс.	М $\pm$ м
Через 2 міс.	55	73,3 $\pm$ 5,1*	77	88,5 $\pm$ 3,4
Через 4 міс.	67	89,3 $\pm$ 3,6*	86	98,9 $\pm$ 1,1
Через 6 міс.	74	98,7 $\pm$ 1,3	87	100,0

Примітка (тут і далі). * – міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

Аналіз бактеріологічної динаміки показав (табл. 1), що через 2 міс. лікування бактеріовиділення припинилось у 73,3 % бактеріовиділювачів I групи, у 88,5 % – з II групи ($p < 0,05$), через 4 місяці – у 89,3 % хворих I групи, у 98,9 % пацієнтів II групи ($p < 0,05$). Таким чином, за перші 4 міс. частота припинення мікобактеріовиділення була достовірно вище у групі хворих, які у подальшому по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вторно не хворіли на туберкульоз легень. У групі пацієнтів, у яких під час спостереження розвинувся рецидив туберкульозу, терміни і частота припинення мікобактеріовиділення були нижчими, що можливо пов'язано із більшою часткою хворих із резистентністю МБТ. Через 6 міс. достовірної різниці у припиненні мікобактеріовиділення вже не відмічалось – у 98,7 і у 100 % обстежених пацієнтів у групах відповідно, $p > 0,05$.

Динаміка рентгенологічних особливостей (розсмоктування, ущільнення) в обох групах розпочиналася вже через 1-2 міс. лікування, досягаючи максимуму через 3-4 міс., і завершувалась, як правило, на 5-6-му міс. лікування.

Так, розсмоктування, ущільнення інфільтративних і м'яковогнищевих утворень в легенях вже через 2 міс. лікування спостерігались у 34 (31,8 %) пацієнтів I групи і у 48 (40,7 %) – II групи ($p > 0,05$). Значне їх розсмоктування або ущільнення було досягнуто після 4 міс. хіміотерапії у 75 (70,1 %) із 107 пацієнтів з наявністю цих змін до початку лікування і часткове – у 22 (29,9 %) пацієнтів основної групи. У контрольній групі значне розсмоктування або ущільнення спостерігалось у 94 (79,6 %) із 118 хворих з аналогічними змінами до лікування і часткове – у 24 (20,4 %), ($p > 0,05$).

Деструктивні зміни в легенях до початку лікування відмічались у 158 (70,2 %) досліджуваних пацієнтів. Порожнини розпаду в легенях були діагностовані у 72 (67,3 %) хворих I групи і у 86 (72,9 %) – II групи.

Таблиця 2

Частота загоєння порожнин розпаду у пацієнтів основної та контрольної груп, ($M \pm m$) %

Терміни загоєння порожнин розпаду	I група (n=72)		II група (n=86)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Через 2 місяці	18	$25,0 \pm 5,1$	25	$29,1 \pm 4,9$
Через 4 місяці	48	$66,7 \pm 5,6^*$	71	$82,6 \pm 4,1$
Через 6 місяців	67	$93,1 \pm 3,0$	85	$98,8 \pm 1,2$

У більшості хворих по завершенню стаціонарного етапу лікування (табл. 2) відбулося загоєння деструкції у легенях – у 67 (93,1 %) із 72 хворих, в яких у подальшому розвинувся рецидив специфічного процесу, та у 85 (98,8 %) хворих, в яких випадків повторного захворювання на туберкульоз зареєстровано не було ($p > 0,05$). Але під час аналізу динаміки загоєння порожнин деструкції можна відмітити, що найбільш швидко рубцювання каверн відбувалося у пацієнтів II групи. Так,

через 4 міс. хіміотерапії відсутність порожнин у легенях за рентгенологічними даними відмічали у 48 (66,7 %) хворих I групи і у 71 (82,6 %) – II групи ($p < 0,05$), що пояснюється пізньою корекцією протитуберкульозної хіміотерапії із врахуванням даних ТМЧ, а також більшою кількістю хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Терміни абаціляції, що визначалися бактеріоскопічним і культуральним методами, у хворих I групи були більшими ($2,8 \pm 0,3$) міс. від термінів припинення бактеріовиділення у II групі ($2,3 \pm 0,2$) міс., але достовірної різниці у динаміці виявлено не було ($p > 0,05$).

Розсмоктування вогнищевих змін відбувалося в середньому через ($4,8 \pm 0,3$) міс. у I групі та ($4,2 \pm 0,2$) міс. у II групі ($p > 0,05$).

Неефективність проводимої протитуберкульозної хіміотерапії, зокрема тривале незагоєння порожнин розпаду у легенях, сприяє виникненню рецидивів туберкульозу після завершення лікування. Так, у пацієнтів, в яких не спостерігалось випадків повторного захворювання на туберкульоз, рубцювання деструкцій у легенях наступало через ($4,1 \pm 0,2$) міс., що вірогідно менше, ніж у хворих із рецидивами специфічного процесу – ($5,2 \pm 0,3$) міс., $p < 0,05$.

Загоєння порожнин розпаду також відобразилось і на загальних термінах стаціонарного лікування: більш тривалими вони були у хворих основної групи – ($5,4 \pm 0,4$) міс., порівняно із ($4,2 \pm 0,3$) міс. у контрольній групі, $p < 0,05$.

Проведений аналіз залишкових змін у легенях після завершення стаціонарного етапу лікування, з метою визначення їх ролі у розвитку рецидивів специфічного процесу, представлений в таблиці 3.

Таблиця 3

Залишкові зміни у легенях після завершення основного курсу протитуберкульозної терапії у пацієнтів основної та контрольної груп, ($M \pm m$) %

Групи хворих	Залишкові зміни в легенях			
	великі		малі	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
I група	45	$43,1 \pm 4,8$	62	$57,9 \pm 4,8$
II група	30	$25,4 \pm 4,0^*$	88	$74,6 \pm 4,0^*$

Як свідчать дані таблиці 3, великі залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу легень можуть бути серйозним чинником у виникненні повторного захворювання на туберкульоз. У 45 (43,1 %) із 118 хворих із рецидивами специфіч-

ного процесу лікування первинного захворювання на туберкульоз завершилося формуванням великих залишкових змін у легенях. У хворих без рецидивів туберкульозу легень протягом 5 років спостереження, основний курс протитуберкульозної терапії завершився формуванням великих залишкових змін у легенях лише у 30 (25,4 %) із 118 випадків, $p < 0,05$.

Висновки

1. У перше виявлених хворих на туберкульоз органів дихання у 32,0 % випадків зустрічається резистентність МБТ, переважно полірезистентність (17,4 %) і мультирезистентність (12,0 %). Наявність первинної резистентності МБТ у хворих на туберкульоз органів дихання підвищує ризик виникнення рецидиву захворювання в 1,7 разу.

2. Пацієнти із полі- та мультирезистентним туберкульозом, які повторно захворіли на туберкульоз легень, при первинному захворюванні протягом перших 2-4 міс. лікування отримували адекватну специфічну терапію лише у 25,0 та 66,7 % випадків, що стало причиною подовження термінів загоєння порожнин розраду до $(5,2 \pm 0,3)$ міс. та тривалості стаціонарного лікування до $(5,4 \pm 0,4)$ міс., і сприяло виникненню рецидивів при подальшому спостереженні.

3. Формування великих залишкових змін у легенях після завершення основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії підвищують ризик розвитку рецидивів туберкульозу органів дихання в 1,7 разу.

Література

1. Погребная М.В. Частота и структура рецидивов туберкулёза органов дыхания / М.В. Погребная // Укр. пульмонолог. журн. – 1998. – № 1. – С. 23-26.
2. Мишин В.Ю. Рецидивы туберкулёза органов дыхания / В.Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – № 2. – С. 11-13.

3. Проблеми рецидивів туберкульозу легень / [В.М. Петренко та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 2. – С. 60-64.

4. Причины рецидивов туберкулёза лёгких, ближайшие и отдалённые результаты лечения / [Л.В. Бурухина и др.] // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 1995. – № 3. – С. 29-32.

5. Особливості перебігу, виявлення і профілактики рецидивів туберкульозу легень / [Олиферовська Р.П. та ін.] // Вісник гігієни та епідеміології. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 73-75.

6. Алексеева Т.В. Новые подходы к своевременному выявлению рецидивов туберкулёза органов дыхания / Т.В. Алексеева, Л.П. Бирюкова // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2002. – № 2. – С. 14-17.

7. Рогожина Н.А. Социально-клинические аспекты рецидивов туберкулёза лёгких / Н.А. Рогожина, В.Н. Гурьянов, М.М. Бабин // Пробл. туберкулёза. – 1993. – № 1. – С. 54-55.

8. Фещенко Ю.І. Організація протитуберкульозної допомоги населенню / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – Київ: Здоров'я, 2006. – 680 с.

EFFICIENCY AND CONSEQUENCES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS WHO HAVE A SUBSEQUENTLY RELAPSED DISEASE

O.M. Starkova

SUMMARY. The paper presents data that the presence of a primary poly- and multiresistance in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, as well as the formation of large residual changes in the lungs after the main course of TB treatment increases the risk of pulmonary tuberculosis in 1,7 times.

Key words: relapsed pulmonary tuberculosis, efficacy of treatment.

Отримано 1.06.2012 р.

С.І. Корнага

ДИНАМІЧНІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ПРОЦЕСІ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати вивчення динамічних функціональних змін з боку серцево-судинної системи в процесі хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Запропоновано адекватну схему корекції хіміотерапії та патогенетичного лікування з урахуванням загального стану, зокрема гемодинаміки та функції міокарду, хворих на інфільтративний туберкульоз легень.

Ключові слова: інфільтративний туберкульоз легень, зміни гемодинаміки та функції міокарду, корекція лікування.

Туберкульоз є надзвичайно гострою і актуальною медико-соціальною проблемою не лише в Україні, але і в цілому світі [1-3]. За останні 10 років захворюваність на туберкульоз в Україні зросла на 13,6 % і досягла у 2010 р. рівня 68,4 на 100 тис. населення, смертність має тенденцію до зниження – на 24,8 % і становить 16,6 на 100 тис. населення [4]. До того ж, серед вперше діагностованих хворих часто спостерігається занедбаний, поширений деструктивний процес з масивним бактеріовиділенням, переважно інфільтративний [5].

Основним методом лікування є антимікобактерійна терапія (АМБТ) з використанням туберкулостатичних препаратів згідно з рекомендаціями ВООЗ, що в більшості випадків приводить до повної ліквідації туберкульозної інтоксикації, припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду. Однак, поряд з позитивним впливом АМБТ, хіміопрепарати не є байдужими для організму і, зокрема, серцево-судинної системи. Це було приводом вивчити стан гемодинаміки, функцію міокарда у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень в процесі АМБТ.

Пацієнти і методи

Обстежено 150 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень. Середній вік – $(40,8 \pm 4,2)$ роки. Переважну більшість становили пацієнти до 50 років (81,4 %). Хворих чоловічої статі було 125 (83,3 %), жіночої – 25 (16,7 %). Порожнини розпаду виявлені у 108 (72,0 %) хворих, мікобактерії туберкульозу виділяли 104 (69,3 %) особи. Лікування проводилося згідно сучасних режимів ВООЗ. У процесі 6-8-місячної АМБТ періодично проводили аналіз загально-клінічних, лабораторних, рентгенологічних, функціональних, зокрема електрокардіографічних, ехокардіоскопічних, пневмотахометричних досліджень. Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні 150 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи були у $(64,7 \pm 0,6)$ % осіб, зокрема: серцебиття, задишка, біль в правому підребер'ї та ділянці серця, глухі тони, а також збільшення печінки. Під впливом двохмісячної АМБТ у $(44,3 \pm 0,5)$ % хворих згадані симптоми перестали визначатися ($p < 0,05$) і наступало покращання серцево-судинної діяльності, зменшилася кількість хворих з тахікардією з 43 (44,3 %) до 19 (19,6 %), гіпотонією – з 18 (18,6 %) до 2 (2,1 %) ($p < 0,05$). Закономірно та достовірно підвищувався артеріальний та середньодинамічний тиск, а також периферичний опір. Патологічні зміни з боку серцево-судинної системи зменшились з $(64,7 \pm 0,6)$ до $(28,7 \pm 0,3)$ % ($p < 0,01$). В процесі АМБТ зростала тривалість інтервалів Р-Q (з $(145,2 \pm 1,7)$ до $(149,2 \pm 1,4)$ мс), Q-T (з $(345,9 \pm 2,1)$ до $(351,7 \pm 1,8)$ мс) і через 4, 6 місяців лікування вони виявилися до-

стовірними. Закономірно змінювалася амплітуда зубців ЕКГ: збільшувалися зубці P_I – з $(0,38 \pm 0,01)$ до $(0,41 \pm 0,01)$ мм, R_I – з $(3,6 \pm 0,1)$ до $(4,0 \pm 0,1)$ мм, T_I – з $(1,1 \pm 0,1)$ до $(1,3 \pm 0,1)$ мм і зменшувались R_{II} – з $(11,5 \pm 0,2)$ до $(8,7 \pm 0,2)$ мм, R_{III} – з $(6,3 \pm 0,2)$ до $(5,7 \pm 0,2)$ мм, T_{III} – з $(0,89 \pm 0,04)$ до $(0,76 \pm 0,04)$ мм, T_{aVF} – з $(1,7 \pm 0,1)$ до $(1,5 \pm 0,1)$ мм, що вказувало на переміщення електричної осі серця вліво і підтверджувалося закономірним зменшенням кута α – з $(63,0 \pm 1,9)$ до $(54,0 \pm 1,9)^\circ$ ($p < 0,05$). Ці зміни слід розцінювати як позитивний вплив АМБП, внаслідок чого покращувалася гемодинаміка в малому колі кровообігу. Динамічне спостереження за внутрішньосерцевою гемодинамікою у хворих в процесі АМБТ показало, що після завершення інтенсивної фази лікування мали тенденцію до зменшення розміри правого шлуночка: кінцевий систолічний розмір правого шлуночка ($KCP_{пш}$) – з $(2,3 \pm 0,2)$ до $(2,1 \pm 0,2)$ см, кінцевий діастолічний розмір правого шлуночка ($KDP_{пш}$) – з $(2,9 \pm 0,2)$ до $(2,7 \pm 0,2)$ мм і правого передсердя – з $(4,9 \pm 0,4)$ до $(4,8 \pm 0,4)$ см²; дещо зростав ударний об'єм (УО) – з $(60,4 \pm 11,4)$ до $(63,1 \pm 10,0)$ мл і фракція викиду ($ФВ_{пш}$) – з $(48,3 \pm 6,1)$ до $(51,1 \pm 6,5) \%$, що є показниками покращення скоротливої здатності міокарда. Середній тиск в легеневій артерії (СТЛА) перед випискою був дещо вищим – $(23,2 \pm 1,3)$ мм рт. ст., ніж після інтенсивної фази лікування – $(18,3 \pm 1,4)$ мм рт. ст. Поряд з позитивним впливом АМБТ вже до 6-го місяця намітилась тенденція до зростання амплітуди зубців P_{III} , P_{aVF} , порівняно з попередніми місяцями, що могло бути зумовлено порушеннями в малому колі кровообігу, внаслідок репаративних і метатуберкульозних змін у легенях. Зниження сумарного вольтажу зубців $P_I + R_{II} + R_{III}$, а також збільшення числа хворих з низьким вольтажем слід розцінювати як негативний вплив АМБП на міокард, погіршення його скоротливої здатності.

Результати проведених функціональних досліджень показали, що у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) спостерігалися у 101 (67,3 %) хворого, передусім обструктивного типу – у 62 (41,3 %). Розлади вентиляції найчастіше були у пацієнтів з деструктивним процесом, вираженими явищами інтоксикації та в осіб віком понад 50 років. У них же переважали порушення вентиляції змішаного і обструктивного типу, що зумовлено як функціональним бронхоспазмом, так і органічними змінами в легенях.

Через 2-3 міс. лікування констатовані виражені вірогідні покращання переважної більшості пневмотахометричних показників, поліпшення прохідності бронхів на усіх рівнях бронхіального дерева. При подальшій АМБТ, через 4-6 міс., появилася виражена тенденція, а в окремих випадках і закономірність, до зниження і погіршення пневмотахометричних показників, передусім тих, що характеризують прохідність дрібних бронхів ($МОШ_{75}$ $(63,19 \pm 1,55) \%$) і повітромісткість легень (ЖЄЛ $(72,51 \pm 1,12) \%$). Ці зміни можуть бути зумовлені розвитком пневмосклеротичних і пневмофіброзних змін у легенях, що підтверджено рентгенологічними дослідженнями, а також побічною дією хіміопрепаратів. Динаміка ФЗД при хіміотерапії доволі чітко співпадала зі станом серцево-судинної системи.

Вивчення стану легенево-серцевої системи у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень у процесі тривалої АМБТ показало, що вплив протитуберкульозних препаратів на легенево-серцеву систему доволі складний. З одного боку, АМБТ, ліквідуючи туберкульозну інтоксикацію, сприяла покращанню ФЗД, обмінних процесів у міокарді, знижуючи опір у малому колі кровообігу і тим самим покращуючи роботу серця, зокрема правих його відділів. З іншого боку, погіршується прохідність дрібних бронхів ($МОШ_{75}$ до лікування $(73,12 \pm 1,88) \%$, після інтенсивної фази лікування $(67,09 \pm 1,67) \%$, наприкінці основного курсу хіміотерапії $(63,26 \pm 1,50) \%$ ($p < 0,05$), зменшується повітромісткість легень (відповідно: $(77,45 \pm 1,38)$, $(75,18 \pm 1,50)$ і $(72,58 \pm 1,08) \%$ ($p < 0,05$), а також проявляється безпосередній вплив протитуберкульозних препаратів на міокард, оскільки тривале їх застосування погіршує його скоротливу здатність, що підтверджується даними ехокардіоскопії. У світлі цього цілком виправданим є застосування лікарських препаратів, спрямованих на покращання функціонального стану легенево-серцевої системи, на швидку ліквідацію інтоксикації, покращання гемодинаміки в малому колі кровообігу і, зокрема, препаратів, які покращують метаболізм серцевого м'яза і посилюють його. Тому при значному інтоксикаційному синдромі в перші тижні інтенсивної фази лікування ми використовували інфузії плазмозамінних розчинів (реосорбілакт), які швидко зменшували явища інтоксикації, покращували реологічні властивості крові, стабілізували гемодинаміку, коригували кислотно-лужний баланс. Курс внутрішньовенного краплинно-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

го введення реосорбілакту становить в середньому 5 ін'єкцій по 200 мл щоденно або через день.

Схема корекції хіміотерапії з урахуванням стану гемодинаміки та функції міокарду полягала у поступовому (впродовж 5-7 днів) збільшенні дозової дози АМБП (від 4 до 6 препаратів). Стрептоміцин, в силу доволі частої до нього резистентності МБТ, слід використовувати обмежено.

У хворих на туберкульоз легень з вираженими ексудативними змінами застосовували однопівторамісячний курс преднізолонотерапії у процесі інтенсивної фази хіміотерапії, що значно прискорювало дезінтоксикацію, розсмоктування специфічного процесу і видужання наступало з меншими залишковими змінами, що позитивно відображалося на гемодинаміці в малому колі кровообігу.

У хворих на туберкульоз, передусім із супутньою серцево-судинною патологією чи ускладненнями в процесі лікування, проводився регулярний (один раз на місяць) ЕКГ-контроль за станом кардіоваскулярної системи, що дозволяло своєчасно, за необхідності, застосовувати патогенетичну і кардіопротекторну (триметазидин тощо) терапію, запобігаючи негативним наслідкам.

Висновки

1. Адекватне використання специфічної та патогенетичної терапії з урахуванням загального стану хворого, зокрема показників гемодинаміки та функції міокарда, у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень дозволило досягти припинення бактеріовиділення у 98 (94,2 %) і закриття порожнин розпаду у 88 (81,5 %) осіб.

2. Застосування АМБП з урахуванням загального стану пацієнта та його індивідуальних особливостей, своєчасне використання патогенетичних середників, зокрема кардіопротекторів метаболічного ряду, гепатопротекторів, глюкокортикостероїдів, бронхолітиків, лікувальної фізкультури, відмови від шкідливих звичок приводило до більш

повноцінного видужання з мінімальними залишковими змінами, відновлення функціонального стану легенево-серцевої системи і запобігання небажаних ускладнень.

Література

1. Процюк Р.Г. Сучасні проблеми епідеміології туберкульозу в Україні: причини і шляхи подолання / Р.Г. Процюк // Здоров'я України. – 2008. – № 16/1. – С. 63-66.
2. Фещенко Ю.І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні / Ю.І. Фещенко, Л.В. Турченко, В.М. Мельник // Укр. пульмон. журн. – 2005. – № 3. – С. 5-10.
3. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis / K. Styblo. – Hague: KNCV, 2001. – 136 p.
4. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2000-2010 роки) / Київ, 2011. – 103 с.
5. Петренко В.М. Эффективность применения в клинике краткосрочного контролируемого лечения (DOTS) больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких / В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. – № 3. – С. 16-20.

DYNAMIC FUNCTIONAL CHANGES IN CARDIOVASCULAR SYSTEM DURING CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS

S.I. Kornaha

SUMMARY. The results of the study of dynamic functional changes in the cardiovascular system during chemotherapy in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis. An adequate correction scheme of chemotherapy and pathogenetic treatment considering the general status, including haemodynamic and myocardial function, patients with infiltrative lung tuberculosis was offered.

Key words: infiltrative pulmonary tuberculosis, changes in haemodynamics and myocardial function, treatment correction.

Отримано 19.08.2012 р.

© Ковальчук М.Т., 2012
УДК 616-093

М.Т. Ковальчук

«ПЛІВКОВІ» МІКРОПРЕПАРАТИ В ПАРАЗИТОСКОПІЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ: МЕТОДИЧНІ ПЕРЕВАГИ І ПЕРСПЕКТИВИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Розглядаються особливості методики «плівкових» мікропрепаратів у вигляді відбитків епідермісу пацієнтів на оптично-прозорій адгезивній плівці з дослідженням у поляризованому світлі, зокрема на предмет виявлення кліщів родини *Demodicidae*, а також перспективність щодо широкого застосування в лабораторно-діагностичній паразитологічній практиці.*

Ключові слова: паразитоскопія, демодикоз, оптично прозора адгезивна плівка, поляризована флуоресценція.

У пацієнтів з розацеа часто реєструють супутні паразитози, зокрема демодикоз, участь якого у патогенезі даного дерматозу залишається дискусійною. Проблема діагностики паразитозів на сучасному етапі стає дедалі актуальнішою передусім через поширення нових, раніше невідомих хвороб, появу яких пов'язують із змінами екологічної рівноваги довкілля, перш за все внаслідок неконтрольованого впровадження нерегламентованих технологій, а також відповідних порушень імунної реактивності та зниження загальної резистентності організму людини [1-3]. З огляду на це, пошук інформативних технологій діагностики паразитозів вимагає нових нестандартних технічних рішень, спрямованих на виявлення не тільки відповідних морфологічних ознак збудника, але й патогномонічних ознак певних змін його функціонального стану, наприклад, кліщів із родини *Demodicidae*, у полі зору люмінесцентного мікроскопу. До таких методик слід віднести виготовлення нативного мікропрепарату шляхом розміщення матеріалу від пацієнта на предметне скло під оптично прозору адгезивну плівку з наступним його дослідженням [4, 5].

Мета роботи – на основі запропонованих технічних рішень у сфері діагностики паразитозів проаналізувати методичні переваги методу «плівкових» мікропрепаратів і визначити перспективи подальшого вдосконалення лабораторної діагностики демодикозу у хворих на розацеа.

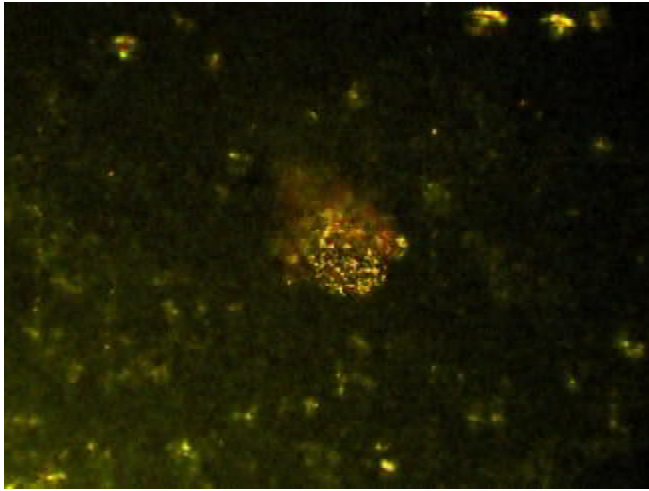
Матеріали і методи

Принциповий хід дослідження полягав у тому, що об'єкт аналізу – біологічний матеріал у вигляді відбитку з епідермісу пацієнта з розацеа на прозорому скотчі (смужці 2×5 см) після експозиції на шкірі хворого 15-30 хв обережно знімали і нашаровували клейкою поверхнею на попередньо підготовлене чисте знежирене предметне скло. Мікропрепарат досліджували під мікроскопом за методом поляризованої флуоресценції. При цьому завдяки високій оптичній активності біоорганічних компонентів, що входять до складу тіл паразита (кліща із родини *Demodicidae*) та продуктів його життєдіяльності, а, отже, притаманній йому властивості рідкокристалічних сполук, збудник поліхромно флуоресцює у поляризованому світлі. Наведене забезпечує достатньо високий рівень контрастності зображення мікрооб'єкта, а отже, методичних та діагностично-інформативних переваг. Значною мірою цьому сприяє відсутність потреби у застосуванні будь-яких фарбників, зазвичай токсичних, особливо з огляду на нестійкість тіла збудника у зовнішньому середовищі (мал. 1).

Результати досліджень та їх обговорення

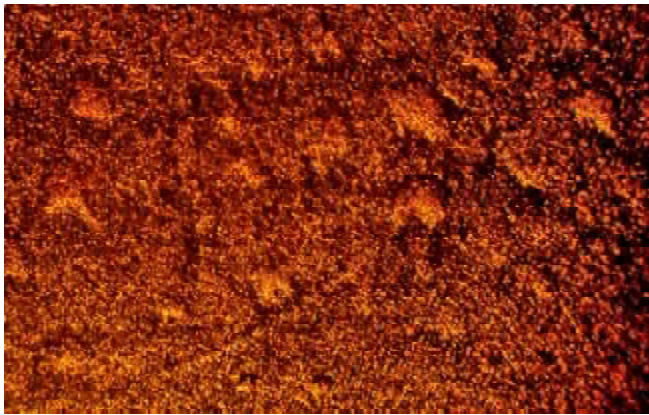
Завдяки створенню несприятливого для кліщів гіпоксичного мікрооточення в епідермісі пацієнта з розацеа під адгезивною плівкою, крім індукованого посиленого руху паразитів, спостерігається діагностично значима активація біотичних процесів збудника, що проявляється підвищенням інтенсивності флуоресценції клітинних структур кліща із родини *Demodicidae*. Аналогічно високу чутливість запропонованої методики виявлено при дослідженні ефективності біоорганічної приманки – порошкоподібного субстрату кріоліофілізованої ксеногенної шкіри (мал. 2). Вказаний феномен характеризується посиленою елімінацією із глибинних шарів шкірного покриву людини кліщів – збудників демодикозу. Останнє набуває відповідного значення не тільки в лікувальному, але й діагностичному аспектах.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Поляризована флуоресценція тіла кліща в мікропрепараті під плівкою. ЛЮМАМ 8 М 3. $\times 150$

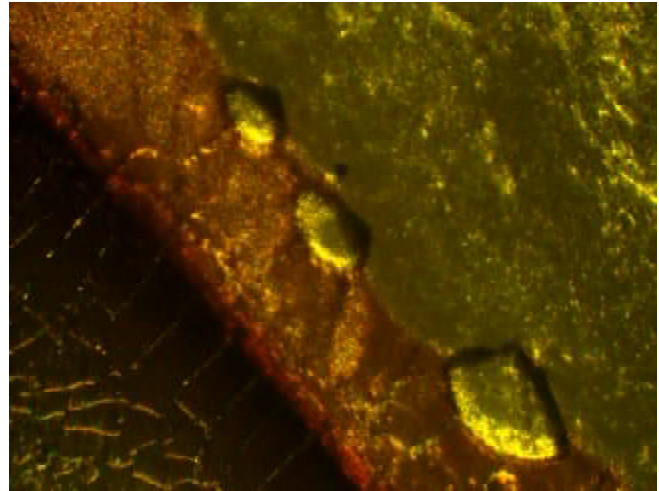
При внесенні на предметне скло 20-40 мкл свіжочитратної крові хворого на розацеа до відбитку епідермісу, який знаходиться під плівкою, цього ж пацієнта, про наявність демодікозу роблять висновок за появою в мікропрепараті харак-



Мал. 3. Тіла кліщів у вигляді своєрідних «барханів» під моношаром цитратної крові. ЛЮМАМ 8 М 3. $\times 150$

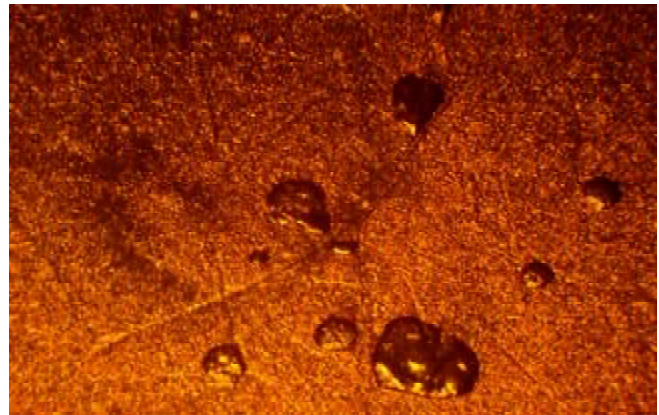
На особливу увагу заслуговують методичні підходи до визначення додаткових специфічних ознак життєдіяльності кліща із родини *Demodicidae* в мікропрепараті, а саме продукувати токсичну субстанцію білкової природи з властивостями гідролітичного ферменту, що і взято нами за критерій оцінки їх біохімічної активності.

Сутність методики полягає в тому, що на поверхню чистої шкіри пацієнта з розацеа наклею-



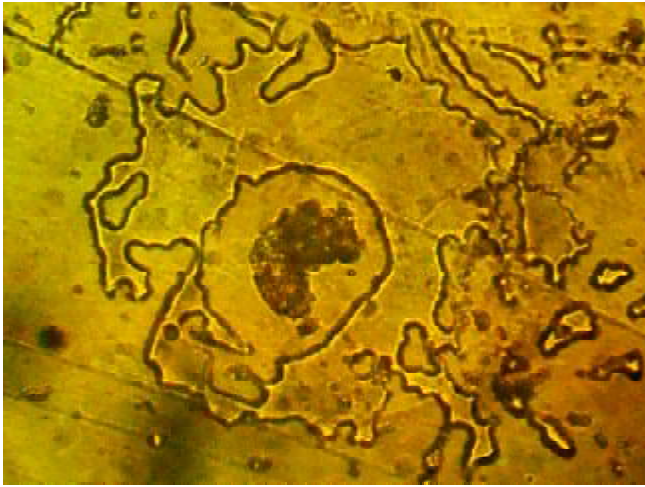
Мал. 2. Посилена елімінація кліщів з епідермісу, індукована приманкою у вигляді порошкоподібного субстрату кріоліофілізованої ксеногенної шкіри. ЛЮМАМ 8 М 3. $\times 150$

терних підвищень, утворених укритими моношаром цитратної крові тілами кліщів у вигляді своєрідних «барханів» із притаманними їм цитотоксичними (гемолітичними) проявами (мал. 3, 4).

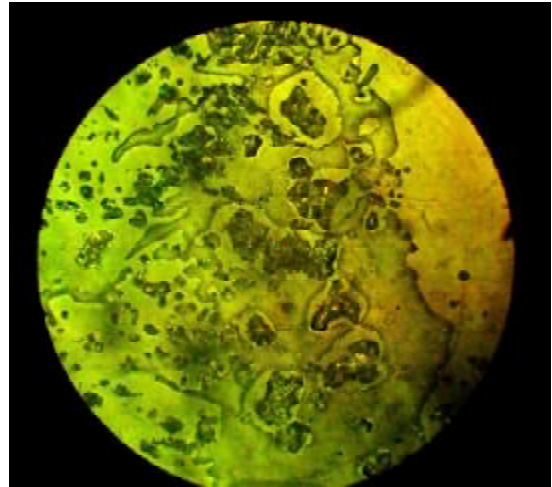


Мал. 4. Цитотоксична (гемолітична) дія кліщів як прояв паразитарної активності. ЛЮМАМ 8 М 3. $\times 150$

ють стрічку скотчу на 15 хв, після чого її обережно переносять на чисте знежирене предметне скло, витримують упродовж 2 год при 18-22 °С у полі зору поляризаційного мікроскопу. При цьому гідролази накритого адгезивною плівкою кліща в результаті його взаємодії з акриловою кислотою, як клейовою основою скотчу, розріджують її з формуванням у площині мікропрепарату своєрідної лакуни з розташованим в ній тілом кліща (мал. 5, 6).



Мал. 5. Тіло кліща всередині «токсичної» лакуни під плівкою в мікропрепараті. ЛЮМАМ 8 М 3. $\times 150$



Мал. 6. Множинні кліщі (в лакунах) під плівкою в мікропрепараті. ЛЮМАМ 8 М 3. $\times 150$

Характеризуючи методичні переваги технології дослідження кліща з родини *Demodicidae* методом «плівкового» мікропрепарату, слід зазначити, що окрім високоточного виявлення цього паразиту, наведений прийом суттєво розширює спектр діагностики демодекозу. Це стосується насамперед вивчення специфічної діагностично важливої захисної реакції кліща із родини *Demodicidae* у вигляді гідролітичної активності, наприклад, у відношенні акрилової кислоти. Вказана методика, як і інші на основі «плівкових» мікропрепаратів, також може бути використана для оцінки ефективності протипаразитарної терапії.

Висновки

1. «Плівкові» мікропрепарати, як принципово нова лабораторна діагностика демодекозу, забезпечують комплекс методичних переваг, до яких слід віднести високу точність дослідження та інформативність отриманих результатів.

2. Значна економічність, пов'язана з дослідженням нативного біологічного матеріалу без проведення його фарбування, забезпечує високий рівень методичної доступності.

Література

1. Акбулатова Л.Х. Морфология двух форм клеща *Demodex folliculorum hominis* и его роль в заболеваниях кожи человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Х. Акбулатова. – Ташкент, 1968. – 27 с.
2. Лошакова В.И. Демодекоз – актуальная проблема современной дерматокосметологии / В.И. Лошакова // Вест. последип. мед. образов. – 2001. – № 1. – С. 79-80.

3. Потекаев Н.Н. Розацеа. Новый взгляд на старую проблему / Н.Н. Потекаев // Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии: Сб. науч. работ (под ред. В.А. Виссарионова). – М., 2001. – С. 88-93.

4. Пат. 40079 (UA) G01N 21/21, A61B 10/00. Спосіб визначення біоценозу шкіри у хворих на рожеві вугри / М.Т. Ковальчук. – № u200812128 від 13.10.2008; опубл. 25.03.2009, бюл. № 6.

5. Пат. 91611 (UA) A61B 10/00, G01N 33/483. Діагностикум для виявлення шкірних паразитів – збудників демодекозу / М.А. Андрейчин, М.Т. Ковальчук, В.В. Дем'яненко. – № a200813068 від 10.11.2008; опубл. 10.08.2010, бюл. № 15.

«FILM» MICROPREPARATIONS IN PARASITOLOGICAL RESEARCH: METHODOLOGICAL ADVANTAGES AND PROSPECTS

M.T. Kovalchuk

SUMMARY: The features of the method "film" – micropreparations in the form of epidermis reprints in patients with an optically transparent adhesive film and the subsequent investigation into polarized light, in particular for the detection of the *Demodicidae* family mites as well as the prospects of widespread use in the laboratory and parasitological diagnostic practice are represented.

Key words: parasitology, demodicosis, optically clear adhesive film, polarized fluorescence.

Отримано 26.10.2012 р.

С.Р. Підручна

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ТЯЖКІЙ І КОМБІНОВАНІЙ ТРАВМІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ендотоксикоз є однією з центральних ланок патогенезу травматичної хвороби. У зв'язку з цим вивчено роль механічних і термічних ран при тяжкій травмі в розвитку ендогенної інтоксикації (ЕІ). Доведено, що моделювання тяжкої і комбінованої травми супроводжувалося наростанням ЕІ. Зокрема, спостерігалось зростання як вмісту молекул середньої маси (МСМ), так і ІЕІ протягом всього експерименту. Скальпована та опікова рани у травмованих тварин проявляють більшу токсичну дію, порівняно з такими, яким додаткове механічне чи термічне ураження не моделювали.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, тяжка і комбінована травма, експеримент.

На сьогодні політравма і травматична хвороба (ТХ) належать до одних з найважливіших медичних і соціальних проблем [1-4]. Високий рівень травматизму, зростання частоти уражених працездатного віку, значна смертність при ТХ внаслідок розвитку синдрому поліорганної недостатності зумовлюють необхідність розкриття патогенетичних механізмів даної патології.

Численними роботами вітчизняних і зарубіжних авторів [1, 2, 5-8] сформована концепція травматичної хвороби, виділені її періоди і домінуючі патологічні процеси. Акцент дослідників зосереджений на «критичному» періоді ТХ, який характеризується великою смертністю, і саме в ньому зароджуються причинно-наслідкові зв'язки переходу адаптивних реакцій в патогенні, які спричиняють розвиток системної запальної реакції і при безуспішному лікуванні розвиток синдрому поліорганної недостатності.

Ендотоксикоз є однією із центральних ланок патогенезу комбінованої травми, а інфекція є одним із головних факторів, що визначає її прогноз. Мікрофлора опікових ран представлена, як правило, асоціаціями умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Основним збудником опікової інфекції є *S. aureus* і

P. aeruginosa з характерним для останніх років зростанням ролі синьогнійної палички [9]. А однією із систем організму, яка зазнає значних змін за критичних станів різного генезу, є система детоксикації. Порушення функціонування цієї системи призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ), який супроводжує захворювання і ускладнення, пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесів катаболізму, недостатністю функції печінки, нирок та серця. Синдром ендогенної інтоксикації виникає при порушенні процесів мікроциркуляції і регуляції агрегатного стану крові та лімфи, газообміну, функції імунореактивної системи та ін. [10, 11]. Вважають, що при екстремальних ситуаціях в основі ендотоксикозу і поліорганної недостатності лежать єдині, універсальні механізми [12, 13]. Ключовою ланкою, яка запускає процеси розвитку ендотоксикозу, є гіперметаболізм, який виникає у відповідь на системне ураження, незалежно від етіологічного фактора (інфекція, опіки, радіаційне ураження, тяжка механічна або комбінована травма). Сучасні уявлення про молекулярні механізми розвитку ендогенної інтоксикації базуються на визнанні провідної ролі мембрано-деструктивних процесів [14].

Аналіз літератури з експериментального дослідження і клінічного вивчення патогенезу, клінічних проявів ТХ дозволяє зробити висновок про те, що основна увага дослідників прикута до корекції травматичного шоку, боротьби з поліорганною недостатністю. Патогенній ролі травм шкіри в цих процесах відводиться незначна роль.

У поодиноких публікаціях наводяться дані про те, що скальповані рани небезпечні через наявність значної крововтрати, шоку і можливості подальшого омертвіння шкірних клаптів, розвиток ранової інфекції, порушення водно-електролітного балансу організму через втрати рідини. На тлі політравми скальповані рани зумовлюють до виникнення порочного кола, в якому, з одного

боку, патогенетичні механізми політравми перешкоджають успішному загоєнню рани, з іншого, в'яле загоєння рани може призвести до погіршення перебігу тяжкої травми у зв'язку з плазмовтра-тою, приєднанням інфекції, больовим синдромом.

На сьогодні залишається до кінця нез'ясованою роль механічних і термічних ран при тяжкій травмі у розвитку EI. Мета дослідження – з'ясувати патогенетичні особливості впливів механічного та термічного дефектів шкіри на перебіг тяжкої травми та дослідити рівень ендогенної інтоксикації у цих умовах.

Матеріали і методи

В експерименті використано 42 нелінійні білі щури масою 180-200 г. У першій дослідній групі в асептичних умовах під легким ефірним наркозом моделювали тяжку травму, яка передбачала перелом стегнової кістки, кровотечу із стегнової вени і введення автокрові у паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини [15].

У другій дослідній групі під таким самим наркозом додатково на депільованій поверхні спини викроювали шкірний клапоть площею близько 10 % поверхні шкіри. На рану накладали стерильну пов'язку. З третьої доби рану вели відкритим способом. У третій серії дослідів прототипом опіку шкіри III A ступеня 9-10 % поверхні тіла було використано методику [16] у нашій модифі-

кації, відповідно до якої в умовах ефірного знечулення до депільованої поверхні спини прикладали мідну пластинку площею 28 см², попередньо занурену в киплячу воду не менше 10 хв. Тварини перебували ізолювано одна від одної. Контрольну групу склали інтактні тварини, які утримувалися у стандартних умовах віварію. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на 1-у, 3-ю та 7-у доби експерименту, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Для дослідження використовували сироватку крові. Ступінь виразності токсичного синдрому оцінювали за вмістом MCM [17] та IEI [18].

Результати досліджень та їх обговорення

Як показали наші дослідження (табл. 1), при тяжкій травмі вміст MCM зазнає значних змін. На 1-у добу від моменту моделювання тяжкої травми (1 дослідна група) в організмі тварин у плазмі крові зареєстровано достовірне збільшення вмісту MCM₂₅₄ та MCM₂₈₀ – у 1,5 та 2 рази відповідно порівняно з інтактними щурами, що вказує на виражене збільшення як ланцюгових, так і ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів MCM. Найвищого рівня вміст MCM₂₈₀ у цих тварин сягнув на 3-ю та 7-у добу після травмування, що перевищуючи початкові показники в 2,4 та 2,8 рази, що вказує на виражене збільшення арома-

Таблиця 1

Динаміка вмісту MCM та IEI в крові щурів на тлі тяжкої травми, обтяженої механічним дефектом та опіком шкіри

Модель досліджу	Показник	Група тварин			
		Інтактні	Травмовані		
			1-а доба	3-я доба	7-а доба
Політравма	MCM ₂₅₄	0,37±0,02	0,57±0,03 p<0,001	0,54±0,01 p<0,001	0,52±0,01 p<0,001
	MCM ₂₈₀	0,05±0,01	0,10±0,01 p<0,001	0,12±0,01 p<0,001	0,14±0,01 p<0,001
	IEI	32,86±1,45	53,33±0,80 p<0,001	60,13±2,80 p<0,001	65,98±1,41 p<0,001
Політравма + рана	MCM ₂₅₄	0,37±0,02	0,62±0,04 p<0,001	0,59±0,03 p<0,001	0,56±0,02 p<0,001
	MCM ₂₈₀	0,05±0,01	0,15±0,01 p<0,001	0,16±0,01 p<0,001	0,18±0,01 p<0,001
	IEI	32,86±1,45	61,50±2,09 p<0,001	67,63±1,54 p<0,001	70,61±2,54 p<0,001
Політравма + опік	MCM ₂₅₄	0,37±0,02	0,68±0,04 p<0,001	0,62±0,03 p<0,001	0,58±0,03 p<0,001
	MCM ₂₈₀	0,05±0,01	0,19±0,01 p<0,001	0,20±0,02 p<0,001	0,21±0,02 p<0,001
	IEI	32,86±1,45	64,80±2,25 p<0,001	71,90±2,00 p<0,001	76,79±1,91 p<0,001

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тичних амінокислот у складі середніх молекул. Зростання вмісту MCM_{254} у тварин 1-ї дослідної групи на 3-ю та 7-у доби було (в 1,5 та 1,4 рази ($p < 0,001$) відповідно) менше вираженим, ніж MCM_{280} . При дослідженні MCM у тварин 2-ї дослідної групи на 1-у добу від моменту травмування зареєстровано достовірне збільшення вмісту MCM_{254} та MCM_{280} – відповідно в 1,7 та 3 рази порівняно з інтактними тваринами в плазмі крові. Найвищого рівня вміст MCM_{280} у цих тварин сягнув на 3-ю та 7-у добу після травмування, що перевищувало вихідні дані в 3,2 та 3,6 рази. Найістотніше зростання досліджуваних показників ми зафіксували в опечених травмованих тварин 3-ю дослідної групи. Так, вміст MCM_{254} достовірно перевищував їх рівень у інтактних тварин на 1-у, 3-ю та 7-у доби експерименту в 1,8, 1,7 та 1,6 рази відповідно. Більш виражене посилення катаболічних процесів у цій групі тварин підтвердило достовірне збільшення ароматичних амінокислот у складі середніх молекул у 3,6, 4,0 та 4,2 рази відповідно на 1-у, 3-ю та 7-у доби спостереження. Зростання вмісту MCM в організмі тварин після введення даних токсинів вказує на посилення катаболічних процесів. Підвищення вмісту MCM_{254} , до складу яких можуть входити олігопептиди, фрагменти нуклеїнових кислот, вищих жирних кислот, тригліцеридів, може свідчити про порушення структури мембран гепатоцитів, а MCM_{280} , компонентами яких можуть бути пуринові основи, сечова кислота та ароматичні амінокислоти, – про пригнічення детоксикаційної функції печінки.

Отже, скальпована та опікова рани у травмованих тварин проявляють більшу токсичну дію, порівняно з такими, яким додаткове механічне чи термічне ураження не моделювали. Це свідчить про потенціювання токсичної дії мікробних токсикантів з ранової поверхні і може супроводжуватися як посиленням в організмі катаболічних проявів, так і пригніченням функціональної активності системи детоксикації.

Одночасно з нагромадженням MCM у крові травмованих тварин в усіх серіях експерименту зростав і сумарний токсичний вплив на мембрани еритроцитів, який проявлявся у достовірному підвищенні IEI у всі доби експерименту (табл. 1).

Ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у тварин в умовах нашого експерименту, як і вміст MCM , лінійно зростав протягом всіх днів спостереження. Найвищий ступінь пошкодження еритроцитарних мембран травмованих усіх досліджуваних груп тварин спостерігався на 7-у добу від

часу моделювання тяжкої та комбінованої травми і достовірно перевищував рівень інтактних у 1, 2 та 3 дослідних групах на 101, 115 та 134 % відповідно. На 1-у та 3-ю доби експерименту достовірне зростання IEI було дещо менше вираженим, ніж на 7-у добу.

Максимальна величина IEI на 7-у добу свідчить про більш тривалу персистенцію токсичних метаболітів за умови комбінованої травми.

Враховуючи, що еритроцитарні мембрани розглядаються як прототип плазматичних мембран усіх клітин організму, то підвищення їх проникності (зростання IEI) вказує на виражену мембранотропну дію ендотоксинів, особливо травмованих тварин з додатковим механічним і термічним ушкодженням.

Висновки

1. Моделювання тяжкої і комбінованої травми супроводжувалося наростанням ендогенної інтоксикації, зокрема, спостерігалось зростання як вмісту MCM , так і IEI протягом всього експерименту. Ймовірно, ці дані свідчать про посилення катаболічних процесів та порушення структури і функції клітинних мембран.

2. Скальпована та опікова рани у травмованих тварин проявляють більшу токсичну дію, порівняно з такими, яким додаткове механічне чи термічне ураження не моделювали. Це свідчить про потенціювання токсичної дії мікробних токсикантів з ранової поверхні і може супроводжуватися як посиленням в організмі катаболічних проявів, так і пригніченням функціональної активності системи детоксикації.

Література

1. Агаджанян В.В. Политравма: проблема и практические вопросы / В.В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 5-8.
2. Ельский В.Н. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, А.М. Кардаш, Г.А. Городник; под. ред. В.И. Черния. – Донецк: Новый мир, 2004. – 200 с.
3. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / Е.Г. Педаченко, С.Я. Семисалов, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш. – Донецк: Апекс, 2002. – 156 с.
4. Полісистемна травма: деякі питання адекватної діагностики та ефективного лікування постраждалих / [С.О. Гур'єв, Г.Г. Рошнін, Н.М. Барація та ін.] // Укр. журн. екстрем. медицини ім. Г.О. Можаява. – 2004. – Т. 5, № 1 (Д). – С. 54-56.
5. Политравма: патофизиологические и клинические аспекты, лечебная тактика и принципы организации помощи больным / [В.В. Бойко, В. Г. Рынденко, А.Е. Зайцев и др.] // Междунар. мед. журн. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 68-74.
6. Гуманенко Е.К. Достижения в лечении тяжелой сочетанной травмы за последние 20 лет / Е.К. Гуманенко,

А.Б. Сингаевский // Скорая мед. помощь. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 153–154.

7. Multiple organ failure still a major cause of mortality in blunt multiple trauma / [D. Nast-Kolb, M. Aufmkolk, S. Rucholtz et al.] // J. Trauma. – 2001. – N 51. – P. 835-841.

8. Renz B.M. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity / B.M. Renz, D.V. Feleciano // J. Trauma. – 1995. – N 38. – P. 271-278.

9. Крутиков М.Г. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2005. – 36 с.

10. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 3. – С. 19-20.

11. Застосування фраксипарину в комплексній терапії ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді у хворих на рак легень / [Ш.Р. Бабанли, М.М. Коган, А.В. Яременко та ін.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2 (Д). – С. 59-60.

12. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 3. – С. 17-23.

13. Barton R. Nutrition Support in critical illness / R. Barton // NCP. – 1994. – N 9. – P. 127-139.

14. Основы патогенеза и подходы к фармакотерапии синдрома длительного раздавливания: Методические рекомендации / В.Д. Лукьянчук, Е.М. Мищенко, А.А. Коробков, Д.М. Болгов. – Луганск, 2001. – 26 с.

15. Патент на корисну модель 30028 Україна МПК 2006 G 09B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т.Я. Секела, А.А. Гудима; Тернопільський медуніверситет. – № U 2007 10471; Заявл. 21.09.2007; Опубл. 11.2.08; Бюл. № 3. – 4 с.

16. Regas F.C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F.C. Regas, H.P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – V. 32, N 5. – P. 557-563.

17. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / [М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко та ін.]. – К., 1998. – С. 10-13.

18. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Торайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун, Р.М. Карибжанова // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

CHANGES OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES AT SEVERE AND COMBINED TRAUMA

S.R. Pidruchna

SUMMARY. Endotoxycosis is one of the central link of traumatic disease pathogenesis. The article adduces the studying the role of mechanical and thermal injuries at severe trauma in the development of endogenous intoxication. There was proved that the modeling of severe and combined trauma was accompanied with a growing of endogenous intoxication. In particular there was observed growing of both the content of molecules of an average mass (MAM) and IEI during the whole experiment. Scalped and burn injuries manifest greater toxic action in comparison with those which were not simulated with extra mechanic or thermal lesion.

Key words: endogenous intoxication, severe and combined trauma, experiment.

Отримано 17.09.2012 р.



Шановні колеги!

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ

всеукраїнський науково-практичний медичний журнал, що регулярно видається вже 17-й рік. У кожному номері часопису: передова стаття, оригінальні дослідження, огляди і лекції, дискусії та роздуми, накази МОЗ, методичні матеріали, короткі повідомлення та випадки з практики, інформація про нові лікувальні препарати та методи діагностики, ювілеї і події, рецензії. Журнал адресується для науковців, інфекціоністів, сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, інших практикуючих лікарів, а також працівників санітарно-епідеміологічної служби.

Передплатний індекс 22868. Ціна на 3 міс. (один номер) – 38 грн 24 коп., на 6 міс. – 76 грн 48 коп., на 12 міс. – 152 грн 96 коп. Передплата приймається у кожному поштовому відділенні України.

Видавництво «Укрмедкнига»

В.М. Фролов, З.Ю. Ткачук, О.В. Круглова

ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА НУКЛЕІНАТ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Луганський державний медичний університет, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
(м. Київ)

Висвітлено сучасні відомості про нуклеїнат, який є ефективним імуноактивним препаратом останнього покоління, має імуномодуляційні й водночас проти- запальні, антиоксидантні та детоксикаційні вла- стивості. Автори наводять власний досвід засто- сування цього препарату.

Ключові слова: імуноотропні препарати, нуклеї- нат.

Автори статті мають вже більш ніж 40-річний досвід вивчення механізму біологічної дії та за- стосування різних препаратів на основі дріжджо- вої рибонуклеїнової кислоти (дріжджова РНК, на- трію нуклеїнат, нуклеїнат, нуклекс та ін.), які вико- ристовуються в лікуванні та медичній реабілітації хворих з різноманітною патологією. За останні 10- 15 років увага авторів була зосереджена на ви- вченні різних патогенетичних механізмів фарма- кологічної дії нового вітчизняного препарату нук- леїнату як в експериментальних, так і в клінічних умовах. При цьому було встановлено, що поряд з імуностимулюючою та метаболічною активністю, нуклеїнат виявляє чітко виражену протизапальну дію, суттєво покращує процеси регенерації ушкод- жених тканин внаслідок активації біосинтезу білка та нуклеїнових кислот. Надалі ми наводимо дані щодо ефективності нуклеїнату при різноманітній патології, які опубліковані у вітчизняній літературі, а також у патентних документах України за останні роки.

Фармакологічний засіб нуклеїнат (лат. *nucleinat*) – це високоочищена, низькомолекуляр- на, гомогенна фракція дріжджової рибонуклеїно- вої кислоти з переважаючим вмістом оліго- рибонуклеотиду, з молекулярною масою біля 6000 Дальтон і з послідовністю 18-20 нуклеотидів. На початку 2000 р. З.Ю. Ткачук захистив пріоритет на субстанцію та лікарські форми дріжджової РНК в патентному офісі США, а в 2004 р. отримав па- тент США і на його основі патент України та ряду провідних країн світу [1]. Одночасно компанією

ДП «Біосел» було проведено доклінічні та клінічні випробування і в 2005 р. МОЗ України зареєстру- вав нуклеїнат як імуномодуляційний та протиза- пальний лікарський препарат. З того часу препа- рат випускається у ВАР «Київмедпрепарат» у формі капсул, кожна з якої містить 0,25 г кислоти рибо- нуклеїнової та допоміжні речовини (лактози мо- ногідрат і магнію стеарат) [2].

Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті [1]. У людей з набутим імунодефіцитом різного походження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стиму- лює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуно- глобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульо- вих лімфоцитів, індукуює вироблення ендogenous інтерферону [2]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотак- сис. На додаток до імуномодулюючої активності Нуклеїнат володіє протизапальними властивостя- ми [2], інгібує окисні процеси у клітинних мембра- нах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окис- но-відновні процеси у тканинах та прискорює про- цеси регенерації [2]. Препарат також володіє і неспецифічним протівірусним ефектом, за раху- нок інтерферогенної активності [1-3].

Відомо, що вперше нуклеїнові кислоти були виділені з біологічних об'єктів швейцарським вче- ним Ф. Мішером під назвою «нуклеїн» (від лат. *nucleus* – ядро). В подальшому ці сполуки, що ма- ють кислотний характер, отримали назву нуклеї- нової кислоти (НК). Зацікавлення до НК як до лікарського засобу не вщухає протягом більш ніж сто років. Особливо багато досліджень терапев- тичній дії рибонуклеїнових кислот присвятили ук- раїнські вчені. Вперше детально в експерименті

терапевтичні властивості препаратів дріжджової РНК були вивчені відомим українським вченим І.Я. Горбачевським. Окрема дисертаційна робота вітчизняного вченого П. Мізерницького, що опублікована в 1909 р., була присвячена ефективності нуклеїновокислого натрію при лікуванні хворих на хронічну патологію печінки. При цьому виявлено, що навіть при декомпенсованому цирозі печінки призначення великих доз натрію нуклеїнату (до 5,0 г на добу) сприяє покращенню самопочуття та загального стану хворих, у тому числі обумовлює виражений діуретичний ефект та зменшення проявів асцити [4]. В 1912 р. вітчизняним вченим Н.В. Чорноручьким було підготовлено докторську дисертацію, яка повністю присвячена клінічній ефективності нуклеїновокислого натрію. Саме у цій дисертації вперше в експериментальних умовах було задокументовано позитивний вплив нуклеїнових препаратів на ферменти печінки та інших тканин [5]. Аналізуючи в історичному аспекті багаторічні дослідження вітчизняних вчених, О.П. Чепінога в спеціальній монографії, надрукованої в 1956 р. у видавництві АН України (Київ), підкреслює: «... якщо за останні роки і було добавлено деяку інформацію стосовно фізіологічних та фармакологічних властивостей препаратів НК, то нічого з отриманого раніше ми не відкидаємо, бо ті дослідження були проведені на дуже високому методичному рівні» [6].

На сьогодні вивчення НК швидко поширюється за межі молекулярної біології. Зокрема, препарати на основі НК використовують в багатьох галузях клінічної медицини. Так, встановлено, що використання нуклеїнату у хворих на первинну бешиху (ПБ) сприяє швидкій ліквідації таких клінічних симптомів захворювання, як прояви загальнотоксичного синдрому, а також симптомокомплексу місцевого бешихового запалення шкіри. Показово, що частота розвитку гнійно-запальних ускладнень бешихи (абсцеси, флегмони, некрози шкіри, гангрена) при використанні нуклеїнату скорочувалася в середньому в 4,6 разу, наявність залишкових явищ бешихи – в 1,8 разу, частота рецидивів протягом 1 року після виписки зі стаціонару – в 1,9 разу [7].

Використання нуклеїнату в терапії хворих з наявністю рецидивної бешихи (РБ) в гострому періоді захворювання сприяло покращенню імунного статусу пацієнтів, а саме ліквідації Т-лімфопенії, зменшенню вираження дисбалансу субпопуляційного стану Т-клітин з оптимізацією співвідношення між хелперною та супресорною

субпопуляціями Т-клітин, відновленню імунорегляторного індексу CD4/CD8, підвищенню до меж норми показника реакції бласттрансформації (РБТЛ) з ФГА, що є віддзеркаленням нормалізації функціональної активності Т-лімфоцитів [8]. Відмічалось також відновлення функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), а саме нормалізація фагоцитарних індексів моноцитарно/макрофагальної системи, в тому числі індекса перетравлення (ІП), що свідчить про підвищення ступеня завершеності фагоцитозу [9]. Встановлено зменшення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові хворих на РБ, що отримували нуклеїнат, та відновлення молекулярного складу ЦІК, насамперед, зниження найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярної (11S-19S) та дрібномолекулярної фракцій, що свідчить про зменшення інтенсивності імунотоксичних реакцій [10]. Застосування нуклеїнату сприяло відновленню цитокінового профілю крові (ЦПК), у тому числі нормалізації співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів (ЦК) у сироватці крові та зменшення надмірної продукції прозапальних ЦК [11]. Документовано також позитивний вплив нуклеїнату на інтерфероновий статус організму хворих на РБ [10]. За даними диспансерного нагляду, у хворих на РБ, які отримували нуклеїнат, відбувалося вірогідне зниження частоти розвитку ранніх рецидивів бешихи, що пов'язано зі збереженням імункорегуючого ефекту [12].

Встановлено, що застосування нуклеїнату в комплексній терапії хворих на феліноз сприяє прискоренню ліквідації загальної інтоксикації й регіонального лімфаденіту та зменшує ймовірність розвитку нагноєння уражених лімфовузлів [13]. Крім клінічних спостережень, було проведено лабораторне обстеження хворих у динаміці – до початку лікування й після його завершення. Обсяг лабораторного обстеження включав деякі імунологічні показники, а саме вивчення кількості загальної популяції Т-клітин (CD3⁺), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) і Т-супресорів/кілерів (CD8⁺) з підрахуванням імунорегляторного індексу CD4/CD8. Вивчали також функціональну активність Т-лімфоцитів за допомогою РБТЛ, концентрацію ЦІК і «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові. До початку лікування в обох групах лабораторні показники характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів і нейтрофілів, суттєвим підвищенням ШОЕ. З боку імунологічних показників відмічалася Т-лімфопенія, зниження

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кількості CD4⁺ й імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що свідчило про наявність відносного супресорного варіанту вторинного імунodefіциту. Рівень ЦІК і концентрація СМ у сироватці крові були також збільшені, тобто мав місце так званий синдром «метаболічної» інтоксикації. Повторне лабораторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що при використанні нуклеїнату практично повністю нормалізуються вивчені імунні та біохімічні показники. У той же час у групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, зберігалися значні порушення імунологічних і біохімічних показників [13].

Була показана ефективність нуклеїнату при герпетичній інфекції (ГІ) [14]. У наших дослідженнях було показано, що загострення ГІ у 92,8 % обстежених пацієнтів виникало на тлі вторинної імунологічної недостатності за відносним супресорним варіантом, при якій значніше був знижений рівень Т-хелперів/супресорів, як правило, на фоні помірної Т-лімфопенії [15]. У 7,2 % хворих з числа обстежених мала місце вторинна імунологічна недостатність за гіпосупресорним варіантом; при цьому відмічалось переважно низьке число CD8⁺-лімфоцитів на тлі значної загальної Т-лімфопенії. У хворих на ГІ також документовано порушення в системі інтерферогенезу, які проявлялися підвищенням рівня сироваткового інтерферону (СІФ) на тлі зниження вмісту α - та γ -інтерферону (ІФН) у сироватці крові, що розцінювалось як неспроможність лімфоцитів периферичної крові, індукованих вірусом простого герпесу в період маніфестації інфекційного процесу, до продукції ІФН [16].

Включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ГІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню імунних показників, що проявлялося ліквідацією Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій, внаслідок чого імунорегуляторний індекс мав чітко виражену тенденцію до відновлення у 93,6 % хворих цієї групи [17]. Виявлено також позитивний вплив нуклеїнату на показники МФС. Використання нуклеїнату у патогенетичному плані обумовило також позитивну динаміку, тобто зниження рівня СІФ та підвищення вмісту α - та γ -ІФН у крові [16]. У подальших дослідженнях було показано, що включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ГІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню вивчених гуморальних імунних показників, більш вираженому для IgA, кратність зростання якого склала 1,6 рази ($p < 0,05$), що свідчить про

підвищення активності гуморальної ланки імунітету [15]. Лікування із застосуванням нуклеїнату при герпетичних ретинітах обумовило поряд з позитивним клінічним ефектом відновлення показників редокс-системи глутатіону та функціонального стану МФС [18].

Показана ефективність нуклеїнату у профілактиці загострень вірусного гепатиту А (ГА) у дорослих хворих. Встановлено, що при застосуванні нуклеїнату протягом періоду нагляду в основній групі виник лише 1 випадок загострення патологічного процесу в печінці (1,39 %). При цьому загострення тривало лише 2 дні й швидко вщухло [19]. В осіб, що отримували лише загальноприйняті засоби, типові загострення патологічного процесу в печінці мали місце в 6,15 % випадків, тобто в 4,42 рази частіше ($p < 0,01$), і тривалість збереження загострень, незважаючи на проведення лікування, у середньому складала 6-8 днів, тобто була в 3-4 рази більша, ніж при застосуванні нуклеїнату. Поряд із суттєвим зниженням частоти загострень ГА також практично повністю нормалізуються імунні показники, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, що може вважатися патогенетичною підставою для зменшення частоти загострень ГА [19].

Нуклеїнат показав ефективність при медичній реабілітації хворих на хронічний гепатит С (ХГС), сполучений з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ). Встановлено, що при використанні нуклеїнату в комбінації з гепатопротекторним фітозасобом бонджигаром зменшувалась частота суб'єктивної симптоматики у хворих на ХГС за низького ступеня активності (НСА) [20].

Показано, що при включенні комбінації нуклеїнату та фітозасобу бонджигару до комплексу заходів медичної реабілітації у хворих на ХГС НСА, сполучений з ХНХ, відмічається більш значна тенденція до ліквідації або зменшення інтенсивності клінічної симптоматики, що свідчить про загострення хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС). У біохімічному плані мала місце нормалізація показників, що характеризують функціональний стан печінки. При аналізі динаміки показників ФАМ у пацієнтів основної групи (яка отримувала комбінацію бонджигару та нуклеїнату) у порівнянні з хворими групи зіставлення (які вживали тільки загальноприйняті засоби медичної реабілітації) було встановлено, що в основній групі хворих на ХГС НСА, сполучений з ХНХ, спостерігалася більш виражена позитивна динаміка щодо підвищення показників МФС [20].

Проведення лікування хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ), сполучений з ХНХ на тлі ожиріння (Ож), із додатковим включенням нуклеїнату сприяє істотному поліпшенню самопочуття і загального стану хворих [21]. При об'єктивному обстеженні, як правило, відзначається чітко виражена позитивна динаміка. Разом з позитивною динамікою клінічних показників під впливом нуклеїнату відмічено також істотне поліпшення, а в більшості випадків також і повна нормалізація біохімічних показників, що характеризують функціональний стан паренхіми печінки. У хворих нормалізувався фракційний склад білірубину сироватки крові, зокрема, вміст прямого (зв'язаного) білірубину, знижувалася активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) і екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП) при їхньому початково підвищеному рівні, а також нормалізувався показник тимолової проби. У пацієнтів, що отримували нуклеїнат, відбувається зникнення Т-лімфопенії, відновлення нормального співвідношення між хелперною і супресорною субпопуляціями Т-клітин, про що свідчить нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8, реєструється також зниження рівня ЦІК у сироватці крові, у тому числі найбільш патогенної середньомолекулярної фракції імунних комплексів. Відзначалася також нормалізація рівня прозапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-4, IL-10) ЦК [22]. Звертала на себе також увагу позитивна динаміка показників ферментної ланки системи антиоксидантного захисту (АОЗ), в тому числі редокс-системи глутатіону, зменшення рівня СМ поряд з нормалізацією показників ліпідного спектру крові при використанні нуклеїнату в комбінації з препаратами антиоксидантної дії, зокрема α -токоферолом [17, 23, 24]. Поряд з цим нормалізувались показники інтерферонового статусу крові та гемодинамічні показники [25, 26].

В іншому дослідженні було встановлено, що при застосуванні нуклеїнату при аналізі методом градацій показника ІП на момент завершення терапії було встановлено, що в 78,1 % випадків значення ІП у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), котрі додатково отримували нуклеїнат, коливалися в межах (25,0-27,0) %, тобто знаходилися в межах норми для даного показника. При використанні загальноприйнятої терапії значення ІП у цей період дослідження в 85,3 % випадків складали (21,7-23,7) %, тобто залишалися вірогідно нижче норми [27].

При використанні нуклеїнату в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаного із синдромом подразненого кишечника, відмічено суттєве підвищення показників клітинного імунітету, нормалізацію функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Показово, що водночас підвищувалась концентрація сироваткового ІФН до верхньої межі норми, що свідчить про активацію продукції ендogenous ІФН [28].

Вивчення ефективності нуклеїнату в клінічних умовах показало, що при введенні даного імуноактивного засобу хворим на НАСГ, поєднаного з дисбіозом кишечника, відмічається нормалізація показників метаболічного гомеостазу, а саме перекисного окислення ліпідів і концентрації СМ у сироватці крові, що у клінічному плані обумовило зниження ймовірності розвитку чергового загострення НАСГ у хворих і подальшого прогресування дисбіотичних розладів [28].

Встановлено, що призначення нуклеїнату в комплексі лікування хворих на стеатоз печінки на тлі туберкульозу легень (ТЛ) сприяє скороченню тривалості збереження клінічної симптоматики. Так, у хворих, що отримували нуклеїнат, тривалість збереження загальної слабкості була меншою відносно аналогічного симптому в осіб, що отримували лише загальноприйняте лікування. Поряд з цим була документована практично повна нормалізація показників, що характеризують функціональний стан печінки, в той час як у хворих, які отримували лише загальноприйняте лікування, на час повторного обстеження позитивна динаміка була суттєво менш виражена й тому в ній ще мали місце вірогідні зсуви з боку функціональних проб печінки відносно норми [29].

У клінічних дослідженнях було показано, що застосування нуклеїнату з метою корекції імунітету у хворих на вперше діагностований ТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми мікобактерій туберкульозу, чинить позитивний вплив на стан клітинної ланки імунітету, що полягало у ліквідації Т-лімфопенії, підвищенні до норми кількості Т-хелперів та індексу CD4/CD8, при цьому вивчені показники на момент завершення курсу корекції практично наблизилися до норми [30].

Використання препарату нуклеїнату в комплексному лікуванні жінок з урогенітальною інфекцією неспецифічної етіології сприяло швидкому регресу місцевих проявів хвороби та покращанню загального стану пацієнток, при цьому клінічна ефективність склала 80,0-100,0 % за різними показниками проти 60,0-82,6 % при застосуванні

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

лише загальноприйнятих препаратів. При імунологічному дослідженні було встановлено, що у жінок з неспецифічною урогенітальною інфекцією, які додатково отримували нуклеїнат, відбувається практично повна нормалізація показників ФАМ, що свідчить про підвищення активності МФС [31].

Нуклеїнат ефективний при лікуванні гострих і хронічних інфекцій ЛОР-органів, з метою посилення регенераційних процесів слизових оболонок, профілактики ускладнень і рецидивів захворювань, профілактики грипу і ГРВІ. Так, використання нуклеїнату з метою імунокорекції підлітків, хворих на хронічний гнійний гайморит, сприяло нормалізації вмісту ЦІК у сироватці крові [32]. Поряд з цим, у підлітків із наявністю хронічних запальних захворювань навколоносових пазух відмічалася ліквідація дисбалансу молекулярного складу ЦІК з нормалізацією вмісту найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів у сироватці крові [32]. Крім того, при застосуванні нуклеїнату у комплексному лікуванні підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, відмічається чітко виражена позитивна динаміка фагоцитарних показників клітин макрофагально-моноцитарного ряду, у тому числі за наявності вихідних суттєвих негараздів метаболічних процесів у цих клітинах, що обумовлює досягнення клінічної стійкої й тривалої ремісії [33].

Ефективність нуклеїнату була показана при лікуванні хворих на епідемічний паротит (ЕП). При спеціальному імунологічному дослідженні стану системи фагоцитуючих макрофагів було встановлено, що у цих хворих найбільшого пригнічення зазнавала фаза перетравлення ФАМ [34]. При цьому середнє арифметичне ІП було менше норми майже вдвічі в обстежених хворих. Отже, можна вважати, що у хворих на ЕП в гострий період вірусного процесу страждає як перша фаза фагоцитозу (наближення та атракція), так й процес перетравлення вже поглинених мікроорганізмів. Це вказувало на те, що зростання незавершеності фагоцитозу сприяє посиленню імунологічних розладів і, ймовірно, відіграє певну патогенетичну роль у виникненні специфічних ускладнень з боку статевих та підшлункової залоз. Після завершення курсу лікування із застосуванням нуклеїнату відмічалася відновлення метаболічної функції моноцитів, а саме вірогідно збільшилися ФЧ і ІА, нормалізувалася перетравлююча спроможність моноцитів (за даними ІП), суттєве підви-

щився показник ФІ. У клінічному плані при використанні нуклеїнату частота розвитку ускладнень в обстежених хворих на ЕП скорочувалась в середньому в 3,6 разу, в тому числі панкреатиту – в 4,3 разу та орхіту – в 3,2 разу [34].

Застосування нуклеїнату у хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції дозволило зменшити концентрацію прозапального цитокіну ФНП α в 2,9 разу по відношенню до початково високого рівня, причому дія препарату спостерігалася вже в першу добу після його введення і клінічно це виявлялося послабленням виразності інфекційної інтоксикації та зниженням температури тіла. У переважної більшості (82 %) пацієнтів основної групи рівень ІL-2 після завершення курсу імунокорекції із застосуванням нуклеїнату знизився до норми, проте у решти пацієнтів цей показник залишався дещо підвищеним. На фоні зниження концентрації ФНП α у хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції спостерігалось зменшення вмісту ІL-6, що підтверджує регуляторну дію нуклеїнату. Концентрація ІL-4 в основній групі після лікування з використанням нуклеїнату зросла в 3,5 разу ($p<0,01$) і перевищувала норму в 1,8 разу. В той же час у групі зіставлення на кінець завершення традиційного лікування кратність збільшення рівня ІL-4 дорівнювала 1,5 разу ($p<0,05$). Таким чином, як видно з отриманих даних, включення нуклеїнату до комплексу імунокорекції хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції обумовило нормалізацію цитокінового профілю крові [11].

При використанні нуклеїнату в комплексі лікування вітряної віспи (ВВ) було показано, що при застосуванні даного препарату спостерігається прискорення одужання хворих та зменшення частоти розвитку ускладнень, у зв'язку з чим скорочується загальна тривалість лікування хворих. При імунологічному дослідженні було встановлено, що у 84,4 % хворих на ВВ відмічається чітка тенденція до зменшення виразності Т-лімфопенії і дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій [35].

При використанні нуклеїнату в якості імунокорегуючого засобу у хворих на генералізований пародонтит на тлі хронічної патології ГБС у комплексі стоматологічного лікування було показано, що у цих пацієнтів призначення препарату сприяло істотному підвищенню клінічної ефективності проведеної терапії – у переважній більшості випадків в основній групі хворих відзначено стабілізацію рухливості зубів, припинення кровоточивості ясен і зникнення або істот-

не зменшення болю та інших неприємних відчуттів вже на 10-14-у добу лікування [36]. При застосуванні нуклеїнату у хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП), які підлягають дентальній імплантації (ДІ), було встановлено позитивний вплив препарату на показники клітинної ланки імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Встановлено, що призначення нуклеїнату сприяє ліквідації Т-лімфопенії, підвищенню кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+), нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також відновленню функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ [9]. Призначення нуклеїнату при лікуванні хворих на ХГП у плані підготовки до проведення ДІ дозволило забезпечити позитивний вплив на ЦП ротоглоткового секрету, а саме сприяло зниженню вмісту у ньому концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП α), підвищенню концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10, зменшенню індексів Мельникова, що свідчить про нормалізацію ЦП ротоглоткового секрету, що сприяло зниженню ймовірності розвитку запальних ускладнень після здійснення імплантації – мукозитів та периімплантитів [37].

При застосуванні нуклеїнату в клінічних умовах встановлено корекцію імунних порушень у хворих з хронічним катаральним гінгівітом, поєднаним з множинним карієсом [38]. Виявлено, що у хворих на хронічний пародонтит у поєднанні з хронічною патологією ГБС, нуклеїнат сприяє збільшенню вмісту лізоциму слини до (0,87 $\pm$ 0,03) мкг/л, що практично відповідало межах норми. За даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви та капіляроскопії, у хворих з даною поєднаною патологією відбувалося відновлення морфометричних та функціональних показників мікрогемоциркуляції, що полягало у зникненні аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискоренні кровотоку і зникненні стази крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку, у поступовому розсмоктуванні мікрогеморагій, нормалізації кон'юнктивальних індексів [39].

При застосуванні нуклеїнату у медичній реабілітації хворих з наявністю синдрому екологічно обумовленого імунodefіциту (CEOI) відмічено, що при проведенні диспансерного обстеження протягом 6 міс. після завершення курсу реабілітації задовільний імюнокорегуючий ефект протягом цього терміну зберігався в 37 осіб – (88,1 $\pm$ 2,6) %,

що додатково отримували нуклеїнат, тоді як при застосуванні лише загальноприйнятих засобів – у 21 пацієнта – (51,2 $\pm$ 1,9) %, тобто в 1,72 рази рідше ($p < 0,01$). У клінічному плані за 6 міс. диспансерного нагляду у групі хворих, що отримували нуклеїнат, було лише по 2 епізоди ГРВІ й загострення хронічної патології ЛОР-органів та усього 2 випадки запальних процесів інфекційної природи (4,8 %). У групі пацієнтів, які отримували лише загальноприйняті засоби, за цей час було 5 епізодів ГРВІ й 3 випадки загострення хронічної патології ЛОР-органів та 5 випадків запальних процесів інфекційного генезу, тобто 12,2 %, що в 2,54 рази частіше, ніж у хворих, що отримували нуклеїнат ($p < 0,01$) [40].

Була встановлена позитивна дія нуклеїнату при лікуванні хворих з наявністю CEOI, що сполучений з хронічним некалькульозним холециститом. При цьому виявлено, що до початку лікування у хворих на CEOI, сполучений з ХНХ, має місце наявність вторинного імунodefіцитного стану, характерними рисами якого є Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-клітин з переважним дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів та зниженням індексу CD4/CD8, який відображає хелперно/супресорне співвідношення [41]. У хворих на CEOI, поєднаний з ХНХ, також знижена функціональна активність Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА, а також відмічається пригнічення показників ФАМ, що свідчить про зниження функціональних спроможностей системи фагоцитуючих макрофагів [42]. Виявлено також значне підвищення рівня ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення вмісту найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів, що можна пов'язати з послабленням елімінації ЦІК із кров'яного русла макрофагами/моноцитами [43]. Крім того, у хворих на CEOI, разом з ХНХ мають місце суттєві розлади регуляції імунологічних реакцій, що підтверджується пригніченням показників системи інтерферону та дисбалансом цитокінового профілю – підвищенням вмісту у крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП α) на тлі відносної недостатності протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) [44]. В обстежених хворих відмічалось також порушення з боку аденоїдової системи [45]. Використання нуклеїнату в комплексі лікування хворих на CEOI разом з ХНХ, сприяло позитивній динаміці вивчених імунологічних показників, що полягало у ліквідації проявів імунodefіциту – збільшувалася кількість

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Т-лімфоцитів, нормалізувався їхній субпопуляційний склад, зменшувався рівень загальних ЦІК і їхніх найбільш токсигенних середньо- та дрібно-молекулярних фракцій, підвищувалися показники ФАМ, нормалізувалися показники системи інтерферону та цитокинового профілю, що в цілому свідчило про відновлення імунологічного гомеостазу [41-47].

Показана ефективність застосування нуклеїнату в лікуванні хворих на синдром хронічної втоми (СХВ) на тлі ХНХ [48]. При цьому встановлено, що при застосуванні нуклеїнату відбувалось відновлення імунного гомеостазу, зокрема, ліквідація Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин, нормалізація функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ [48]. Поряд з нормалізацією або вираженням покращенням вивчених показників клітинної ланки імунітету у хворих на СХВ, які отримували нуклеїнат, в ході лікування відмічалася також чітко виражена позитивна динаміка клінічної симптоматики. У пацієнтів, які отримували лише загальноприйняті засоби, в більшості випадків не виявлено стійких позитивних результатів лікування, що є надійною клінічною ознакою активації хронічної персистуючої інфекції [48].

При лікуванні хворих на СХВ на тлі стеатозу печінки поряд з ліквідацією патологічної симптоматики та досягненням клінічної ремісії хвороби виявлено позитивний вплив на показники клітинної ланки імунітету: швидшу ліквідацію ознак захворювання – астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності помірної тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти у роті, помірної гепатомегалії. У біохімічному плані в таких хворих спостерігалась нормалізація вмісту у сироватці крові фракції прямого білірубину, активності АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби [49].

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що нуклеїнат є ефективним імуноактивним препаратом останнього покоління, який має виражені імуномодуляційні і водночас метаболічно активні, зокрема протизапальні, антиоксидантні і детоксикуючі властивості. Вищевикладене дозволяє вважати доцільним і перспективним подальше розширення напрямків вивчення ефективності даного препарату при лікуванні різноманітної патології.

Література

1. United States Patent № US 6,737,271 Compound, compozision and method for treatment of inflammatory and

inflammatory-related disorders / Tkachuk Z. – 2004. – May 18, P. 38.

2. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.

3. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів in vitro / З.Ю. Ткачук // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – № 8. – С. 164-168.

4. Андріюг Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюг // Здоров'я України. – 2007. – № 17 (174). – С. 54-55.

5. Земсков А.М. Иммунокоррегирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. – Київ: Здоров'я, 1994. – 277 с.

6. Виноградова Р.П. Ольга Петрівна Чепінога – засновник досліджень з біохімії нуклеїнових кислот в Україні / Р.П. Виноградова // Український біохімічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 12-16.

7. Пат. 69678 України, МПК (2012.01) А61К 33/18 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 37/00. Спосіб лікування хворих на первинну бешиху / І.І. Зельоний, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, Є.Д. Андросов. – № 201112349; заявл. 21.10.2011; опубл. 25.05.2012. – Бюл. № 10.

8. Зельоний І.І. Вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих на рецидивуючу бешиху / І.І. Зельоний // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 47-50.

9. Мудра В.М. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи під впливом імуноактивного препарату нуклеїнату / В.М. Мудра // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 3. – С. 103-106.

10. Зельоний І.І. Ефективність нуклеїнових препаратів в імунокорекції та імунореабілітації хворих рецидивуючими формами бешихи / І.І. Зельоний // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 1 (103). – С. 136-145.

11. Лоскутова І.В. Ефективність нуклеїнату в лікуванні хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції / І.В. Лоскутова, В.М. Фролов // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 2. – С. 134-135.

12. Зельоний І.І. Динаміка показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на рецидивуючу бешиху при застосуванні сучасного вітчизняного імуноактивного препарату природного походження нуклеїнату в ході медичної реабілітації / І.І. Зельоний // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 57-61.

13. Пат. 59664 України, МПК (2011.01) А61К35/00, А61К33/18 (2006.01), А61К31/24 (2006.01). Спосіб лікування хворих на феліноз / [Фролов В.М., Кузнецова Л.В., Пересадин М.О. та ін.]. – № 201013128; заявл. 05.11.2010; опубл. 25.05.2011. – Бюл. № 10.

14. Прилуцкий А.С. Применение нуклеината в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции / А.С. Прилуцкий, А.С. Сергиенко, Д.А. Лесниченко // Новости медицины и фармации. – Алергология, пульмонология и иммунология. – 2008. – № 256. – (тематический номер).

15. Черкасова В.С. Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на герпесвірусну інфекцію при лікуванні нуклеїнатом / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 212-214.

16. Черкасова В.С. Ефективність нуклеїнату в терапії герпетичної інфекції / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 237-239.
17. Черкасова В.С. Корекція порушень клітинного імунітету у хворих на герпетичну інфекцію за допомогою сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату / В.С. Черкасова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 1 (109). – С. 204-209.
18. Собакар І.Ю. Вплив нуклеїнату на систему глутатіону та стан макрофагальної фагоцитуючої системи при герпетичних ретинітах / І.Ю. Собакар, І.В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 184-187.
19. Пат. 69682 України, МПК (2012.01) А61К 38/00, А61К 35/60 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61Р 1/00. Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А (ВГА) у дорослих / О.Д. Луговський, В.М. Фролов, Є.Д. Андросов. – № 201112358; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
20. Оцінка ефективності комбінованого фітозасобу бонджигару та вітчизняного імуноактивного препарату природного походження нуклеїнату при проведенні медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом / Т.П. Гарник, Я.А. Соцька, В.М. Фролов, І.В. Білосова // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 2. – С. 39-47.
21. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 224-227.
22. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний токсичний гепатит / І.О. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, Харків, 2008. – Вип. 3-4 (84-85). – С. 144-153.
23. Шаповалова І.О. Вираженість синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, та його корекція нуклеїнатом і α -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 204-207.
24. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх фракційний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.О. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 134-146.
25. Шаповалова І.О. Стан системи інтерферогенезу у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом, на тлі ожиріння при лікуванні нуклеїнатом та α -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 6. – С. 185-188.
26. Шаповалова І.О. Стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння, при лікуванні нуклеїнатом та α -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український морфологічний альманах. – 2008. – Том 6, № 4. – С. 104-110.
27. Пат. 69676 України, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61Р 35/48 (2006.01). Спосіб корекції показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит / Т.О. Єлізарова, Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Є.Д. Андросов. – № 201112345; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
28. Пат. 69684 України, МПК (2012.01) А61К 48/00, А61Р 1/00. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з дисбіозом кишечника / В.М. Фролов, В.О. Терьошин, О.В. Круглова, Є.Д. Андросов. – № 201112360; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
29. Пат. 69675 України, МПК (2012.01) А61К 31/00. Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз легень / [Ю.Г. Пустовий, В.М. Фролов, Г.М. Рєєнко та ін.]. – № 201112344; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
30. Пат. 69673 України, МПК А61К 35/26 (2006.01). Спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний поліантибіотикорезистентними штамами збудника туберкульозу / [Ю.Г. Пустовий, В.М. Фролов, Г.М. Рєєнко та ін.]. – № 201112342; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
31. Черкасова В.С. Ефективність застосування нуклеїнату в лікуванні жінок з урогенітальною інфекцією неспецифічної етіології / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 185-187.
32. Чашева О.Г. Вплив нуклеїнату на концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у сироватці крові підлітків, хворих на хронічний гнійний синусит / О.Г. Чашева // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2012. – Вип. 2 (110). – С. 213-224.
33. Пат. 69981 України, МПК А61К 36/72 (2006.01). Спосіб корекції показників системи фагоцитуючих макрофагів у підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит / О.Г. Чашева, В.М. Фролов, Є.Д. Андросов. – № 201112368; заявл. 21.10.2011; опубл. 25.05.2012. – Бюл. № 10.
34. Пат. 58894 України, МПК А61К 35/28 (2011.01). Спосіб профілактики специфічних запальних ускладнень при епідемічному паротиті у дорослих / І.В. Лоскутова, В.М. Фролов. – № 201012353; заявл. 19.10.2010; опубл. 26.04.2011. – Бюл. № 18.
35. Фролов В.М. Ефективність нуклеїнату при імунокорекції хворих на вітряну віспу / В.М. Фролов, І.В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 170-174.
36. Мудра В.М. Ефективність імуноактивного препарату нуклеїнату при лікуванні хворих генералізованим пародонтитом на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи / В.М. Мудра // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 2. – С. 102-104.
37. Мудра В.М. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль ротоглоточного секрету хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації / В.М. Мудра // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 121-124.
38. Труфанов С.Ю. Иммуные нарушения у больных хроническим катаральным гингивитом, сочетанным с множественным кариесом, и их коррекция нуклеинатом / С.Ю. Труфанов // Имунология та алергология. – 2008. – № 3. – С. 39.
39. Труфанов С.Ю. Вплив нуклеїнату на функціональні та

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

морфологічні показники мікрогемоциркуляції у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи / С.Ю. Труфанов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 3 (111). – С. 404-410.

40. Пат. 17879 України, МПК (2006) А61К 35/00. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.М. Фролов, Т.П. Гарнік, Є.Д. Андросов. – № 200604422; заявл. 20.04.2006; опубл. 16.10.2006. – Бюл. № 10.

41. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2010. – Вип. 6 (102). – С. 114-123.

42. Бикадоров В.І. Вплив вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату на показники фагоцитарної активності макрофагів у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 1 (103). – С. 90-102.

43. Бикадоров В.І. Вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 46-49.

44. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український медичний альманах, 2011. – Том 14, № 6. – С. 31-35.

45. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на динаміку аденинових нуклеотидів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 17-21.

46. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на інтерфероновий статус хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 7-11.

47. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на рівень цитокінів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров, К.В. Гарнік, О.П. Мотич // Інноваційні методи оздоровлення. Народна і нетрадиційна медицина: Матер. Всеукр. конф. (16-18 травня 2012 р.). – Київ, 2012. – С. 8.

48. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 124-130.

49. Кузнецова Л.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі стеатозу печінки при застосуванні нуклеїнату / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 88-91.

APPLICATION OF IMMUNOMODULATOR NUCLEINAT IN CLINICAL PRACTICE

V.M. Frolov, Z.Yu. Tkachuk, O.V. Kruhlova

SUMMARY. Modern information is reflected about nucleinat, which is effective immunoactive preparation of the last generation, has immunomodulatory and noninflammatory, antioxidant and detoxifying properties. Authors point own experience of application of this preparation.

Key words: immunotropic preparations, nucleinat.

Отримано 1.10.2012 р.

© Колектив авторів, 2012

УДК 616.98:582.23]-02-092-036.22:614.1

**В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева, О.М. Винокурова,
А.І. Гордієнко, А.Г. Дроздова**

ПРОБЛЕМА КРИПТОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНОМУ СВІТІ

Харківський національний медичний університет

Криптококова інфекція (КІ), яка переважно спричиняє захворювання легень і ЦНС, є однією з основних причин смертності ВІЛ-позитивних пацієнтів. У

статті наведено огляд сучасної літератури з даної проблеми.

Ключові слова: *Cryptococcus neoformans*, ВІЛ-ко-інфекція, легеневий криптококоз, криптококоз центральної нервової системи.

З кінця 1980-х років у зв'язку з пандемією ВІЛ-інфекції у всьому світі реєструється збільшення кількості хворих на криптококоз, який є одним з найнебезпечніших для життя хворих на СНІД опортуністичних захворювань. З кожного мільйона хворих з даною патологією біля 100 000 зіткнулися з КІ. У США щорічно реєструється близько 200 нових захворювань на криптококоз, що у 20-30 % випадків закінчуються летально [1, 2].

Етіологія. Збудником криптококозу у людини є *Cryptococcus neoformans* та *C. gattii*. Особливість *C. neoformans* полягає у тому, що це інкапсульований гриб. Враховуючи останні дослідження геному, *C. neoformans* та *C. gattii* відносять до двох різних видів криптокока, які підрозділяються залежно від антигенної специфічності капсулярного полісахариду на 5 серотипів (*C. neoformans* – серотипи А, D та AD; *C. gattii* – серотипи В і С). Частіше за все *C. neoformans* має сферичну форму, але деякі клітини – овальну. Гриб не утворює ні справжнього міцелію, ні псевдоміцелію. Можуть траплятися ланцюги з овальних клітин. Розміри клітин гриба варіюють від 2 до 20 мкм [3-5]. Унікальною рисою серед патогенних дріжджоподібних мікроорганізмів є наявність слизової капсули, котра може бути як ледь помітною, так і досить вираженою, перевищуючи поперечник клітини. Біохімічною особливістю *C. neoformans*, яка також відрізняє його від непатогенних видів, є здатність продукувати меланін.

Капсульні полісахариди криптококів гальмують виробку антитіл, сприяючи тим самим виживанню та розмноженню патогенних криптококів в організмі [6].

Епідеміологія. *C. neoformans* виявляється повсюдно, *C. gattii* – тільки у субтропічних областях.

Серотипи В і С *C. gattii* можуть бути виділені з певних видів евкаліптових дерев та повітря навколо них. *C. neoformans* серотипів А і D знаходять у старих екскрементах голубів, пташиних гніздах та гуано. Інфікований пил при вдиханні глибоко проникає в дихальний тракт. Голуби є лише механічними його переносниками. У вологих або висушених голубиних екскрементах *C. neoformans* може залишатися життєздатним протягом 2 і більше років. Також *C. neoformans* був виявлений у фруктових соках, що бродять, молоці, маслі, траві, на тілі комах. Криптококоз, який виникає природ-

но, виявляють як у тварин (коней, мавп, корів, собак, кішок і гризунів), так і у людей. Як лабораторні тварини для створення моделі захворювання найчастіше використовуються миші та щури, для отримання імунних сироваток – кролі. До теперішнього часу не зареєстрований факт передачі криптококів від тварини до людини або від людини до людини респіраторно. Повідомлялося про передачу криптококів через трансплантовані органи, які були інфіковані [7-9].

C. neoformans викликає значне число захворювань в імунodefіцитних осіб, включаючи пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, тоді як *C. gattii* – в імунотривалі пацієнтів (70-80 % усіх випадків КІ у даної категорії хворих) [10].

Криптококоз виявляють у всіх вікових групах: від немовлят до людей похилого віку, але частіше у віці 40-60 років. Повідомлялось (1972 р.) про те, що більше 2/3 пацієнтів з КІ виявилися старші 40 років, причому у пацієнтів віком 50 років і старше криптококоз виявлявся в 3 рази частіше, як у чоловіків, так і у жінок. Однак пандемія ВІЛ-інфекції призвела до спонтанного та гігантського збільшення випадків криптококозу і зниження середнього віку пацієнтів. Тепер чоловіки хворіють у два рази частіше за жінок. За час спостереження не було виявлено расової чи професійної схильності до цього захворювання.

Вчені на підставі позитивних алергічних проб з криптококовим антигеном виявили, що 19,8 % «здорових» людей перехворіло або сенсифілізовано *C. neoformans* [11].

Патогенез. Збудник спочатку потрапляє до респіраторного тракту, але не безпосередньо від людини до людини. Некапсульовані гриби відразу ж фагоцитуються і знищуються, в той час як капсульовані виявляються більш стійкими. Антифагоцитарні властивості капсули блокують розпізнавання гриба фагоцитами та пригнічують лейкоцитарну міграцію до ділянки проникнення грибів [12].

Спектр реакцій організму на КІ варіює від нешкідливої колонізації в дихальних шляхах і асимптоматичної інфекції у працівників лабораторій (що виявляються тільки при постановці шкірної проби) до криптококового менінгіту або дисемінованої інфекції. Вірулентність залежить від виду криптокока і, можливо, відіграє відносно невелику роль в закінченні захворювання. Визначальним чинником є імунний статус людини (хворого). Антитіла до криптококового антигену відіграють ключову роль в дії макрофагів і лімфоцитів, що забезпечу-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ють імунну відповідь організму. Імунні дефекти досить поширені серед пацієнтів з менінгітами або дисемінованими формами криптококозу. Легеневі форми криптококозу реєструються в основному в імунокомпетентних хворих.

Патологоанатомічні зміни. Інфекція, спричинена *C. neoformans*, зазвичай характеризується незначним некрозом або його відсутністю. Виражені зміни в органах виявляються у людей з тяжким перебігом КІ. Екстенсивне запалення або фіброз рідкісні. Добре сформовані гранульоми зазвичай відсутні.

При локалізованому криптококозі легень вогнища можуть розташовуватися в будь-якій частині органа у вигляді щільних гранул, іноді слизових, якщо є інтенсивне розмноження в них криптококів. Можуть виникати як маленькі абсцеси, так і великі пневмонічні ураження, що займають одну або декілька ділянок.

При церебральній формі криптококозу виявляється дифузний ексудат на основі мозку і мозочка, в субарахноїдальному просторі. Ексудат може бути мутним або кремово-білого кольору, нагадувати мильну піну. При видаленні мозкової оболонки спостерігаються вдавлення на поверхні мозку. При ураженні останнього з'являються дрібні кісти, заповнені слизовим вмістом з масою криптококів. Кісти часто сполучаються із субарахноїдальним простором. Локалізоване ураження центральної нервової системи (ЦНС) у вигляді гуми може розташовуватися в будь-якій частині мозку.

Клінічні прояви. Клінічна картина захворювання дуже різноманітна і залежить від ураження тієї чи іншої системи або органа, а також від особливостей первинної патології, на яку нашаровується криптококоз. Найпоширеніші форми криптококозу – криптококовий менінгоенцефаліт і легеневий криптококоз. *C. neoformans* може викликати асимптомну пульмонарну інфекцію, що згодом ускладнюється менінгітом, який нерідко є першою ознакою захворювання.

Незважаючи на те, що *C. neoformans* потрапляє в організм через дихальні шляхи, ураження ЦНС є основною формою криптококозу з вираженою клінічною симптоматикою як у імунокомпетентних, так й у імунодефіцитних осіб. Захворювання за відсутності адекватної терапії завжди закінчується летально у термін від 2 тижнів з моменту появи симптомів до декількох років [13, 14]. Клінічні прояви і перебіг криптококового менінгіту варіюють також залежно від супутніх захворю-

вань і станів (діабет, саркоїдоз, застосування глюкокортикоїдів), а також імунного статусу пацієнта. Криптококоз ЦНС зазвичай вражає як речовину мозку, так і його оболонки. В імунокомпетентних осіб виникають або менінгіти, або фокальні криптококами. Менінгіт проявляється дифузними нефокальними симптомами (порушення свідомості, блювота), тоді як криптококами – фокальними неврологічними дефектами. Найпоширеніші симптоми – інтенсивний біль голови, що частіше локалізується в лобовій або скроневих ділянках, запаморочення, дратливість, погіршення пам'яті, порушення свідомості (включаючи зміни особистості, ступор, сопор і кому). Нудота і блювання реєструються досить часто і нерідко пов'язані з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Гарячка і менінгеальні ознаки – симптоми більш агресивної запальної відповіді – бувають рідше. В поодиноких випадках при огляді ВІЛ-позитивних пацієнтів можна виявити мінімальні або неспецифічні симптоми. Лихоманка відсутня або субфебрильна. Такі прояви, як зниження гостроти зору, фотофобія та диплопія, можуть з'являтися в результаті арахноїдиту, папіледема, неврити очного нерва і хоріоретиніту. Нерідко реєструються порушення слуху, епілептичні напади, атаксія, афазія. Деменція може вказувати на наявність гідроцефалії як пізнього ускладнення [15-18].

Незважаючи на переважання повітряного шляху інфікування *C. neoformans*, менш ніж у 15 % пацієнтів виникає картина пневмонії. Рідко виділення *C. neoformans* з мокротиння пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень або бронхоектазами може бути ознакою інфекційного захворювання, частіше це асимптоматична колонізація. Криптококоз легень має мізерну симптоматику і, як правило, не діагностується на цій стадії. У третини імунокомпетентних пацієнтів з легеневою формою КІ симптоми відсутні або незначно виражені, у зв'язку з чим вони за медичною допомогою не звертаються. У імунокомпетентних осіб клінічна симптоматика супроводжується в 54 % випадків кашлем (у 32 % – з продукцією незначної кількості мокротиння) і в 46 % – плевральним болем. Також відзначаються субфебрильна температура, порушення дихання, втрата маси тіла і загальна слабкість. Нічний піт, як при туберкульозі, не характерний для легеневого криптококозу, але може виникати при дисемінованій або неврологічній формах КІ. В імунодефіцитних пацієнтів ВІЛ(-) легеневий криптококоз перебігає швидко, часто з дисемінацією в ранні

терміни захворювання. У 83 % таких хворих відзначаються температура і нездужання [19]. Для ВІЛ(+) пацієнтів з легеневою формою КІ також характерні підвищена температура (84 %), кашель (63 %), диспное (50 %), біль голови (41 %) і втрата маси тіла (47 %). Може уражатися будь-яка частина легенів. Інфільтрати розташовуються білатерально, з одного боку, в одній або у багатьох ділянках. Іноді спостерігаються широкі пневмонічні інфільтрати. На рентгенограмах грудної клітки помітні вогнища інфільтрації різного діаметру (від 2 до 7 см), порожнини і каверни рідкісні. Трапляються дрібновогнищеві ураження легень, що нагадують міліарний туберкульоз [20].

Незважаючи на частий хронічний перебіг захворювання, в імунокомпетентних пацієнтів зазвичай відзначається спонтанна регресія як клінічних, так і рентгенологічних проявів. У дорослих може розвиватися респіраторний дистрес-синдром.

Як легенева форма криптококозу може формуватися за відсутності екстрапульмонарних проявів, так і екстрапульмонарні форми КІ (менінгіт) – за відсутності певної легеневої патології.

Нерідко у пацієнтів з ко-інфекцією в цереброспінальній рідині (ЦСР), крові та сечі виявляються криптококові антигени і культури.

У 10-15 % пацієнтів, інфікованих *C. neoformans*, реєструються ураження шкіри. В імунокомпетентних осіб вона, як правило, є єдиним вогнищем інфекції. В імунодефіцитних осіб, особливо при СНІДі, ураження шкіри можуть бути ознаками дисемінованої форми КІ. Шкірні прояви виникають у вигляді папул, пустул, вузлів, виразок або дренажних синусів. У хворих на СНІД папули з вдавненням у центрі можуть нагадувати випадки контагіозного моллюска.

Ураження кісток визначається у 5-10 % пацієнтів з КІ, частіше має остеолітичний характер і схоже з неопластичним або туберкульозним ураженням.

Рідше при КІ виникає неврит очного нерва або ендoftальміт, що призводять до втрати зору; целюліт з некротичним васкулітом (у пацієнтів після трансплантації органів); міокардит; хоріоретиніт; гепатит; перитоніт, абсцес нирки; міозит.

Пацієнти, інфіковані *C. gattii*, нерідко імунокомпетентні, повільно реагують на лікування і схильні до розвитку інтрацеребральних уражень криптококом.

Специфічна діагностика КІ базується на таких методах:

- мікроскопія (мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу, ЦСР, біоптату тощо), а саме: пряма мікроскопія з виявленням *C. neoformans*; мікроскопія із забарвленням за Грамом (клітини *C. neoformans* погано сприймають барвники, що можна використовувати як диференційно-діагностичну ознаку при мікроскопії пофарбованих мазків), мікроскопія мазків із забарвленням нігрозіном або тушшю за Буррі, яка дозволяє виявити капсульовані клітини *C. neoformans*, для ідентифікації можна також використовувати муцикармін або конго червоний;

- культуральна діагностика (мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу, крові, біоптату) з посівом матеріалу на середовища, що не містять циклогексимід (інгібітор росту *C. neoformans*), дослідженням чутливості штамів до антимікотиків у динаміці, для контролю резистентності збудника захворювання до проведеної терапії (чутливість методу – 10 %). Результати посівів мокротиння/бронхоальвеолярного лаважу можуть бути негативними при дисемінованому процесі, позитивними – при колонізації бронхів без інвазивного ураження легенів;

- метод гібридизації нуклеїнових кислот для ідентифікації культур, що містять мікроміцети;

- діагностика специфічної сенсibiliзації в сироватці крові (чутливість – 30 %), ЦСР, сечі та ін.;

- дослідження на криптококовий антиген – високоінформативний метод діагностики (із застосуванням реакції латекс-аглютинації, зустрічного імуноелектрофорезу, імуноферментних методів): наявність позитивного титру криптококового антигену в сироватці крові (>1:8) свідчить про глибоку тканинну інвазію і високу ймовірність дисемінації. Можливі несправжньо-позитивні реакції на криптококовий антиген, зумовлені інфекцією *Trichosporon beigellii*, *Stomatococcus mucilaginosus*, що циркулюють з ревматоїдним фактором, супутнім пухлинним процесом;

- дослідження на антитіла до криптококів: реакція латекс-аглютинації та ін.;

- гістологічне дослідження біопсійного матеріалу: з фарбуванням альціановим синім (за методом Моурі), з використанням PAS-реакції і забарвленням гематоксиліном, а також за методом Масона-Фонтана, Тушева тощо [21].

Лікування. До застосування амфотерицину В (з дезоксихолатом) менінгеальна та дисемінована форми КІ неминуче призводили до летального результату. Однак з появою амфотерицину В, флуцитозину, флуконазолу та інших азолів рівень

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

смертності від криптококозу істотно знизився. В 1995 р. Саїд і Дант повідомили про те, що рівень смертності серед хворих на криптококоз, які лікувалися амфотерицином В і флуцитозином, склав 14 %, яких лікували іншими препаратами, – 28 %.

Вибір терапії для захворювань, спричинених *C. neoformans*, залежить як від локалізації ураження, так і від імунного статусу організму. Для імунокомпетентних осіб з ізольованим ураженням легень необхідним може бути лише спостереження; в разі симптоматичної інфекції показано лікування флуконазолом в дозі 200-400 мг/день протягом 3-6 місяців. Для осіб з криптококемією без ураження ЦНС за наявності в сироватці позитивного титру криптококового антигену >1:8 або при клінічних проявах ураження сечовивідних шляхів/шкіри рекомендується пероральна терапія азолів (флуконазол) протягом 3-6 міс. Кожного разу для виключення прихованого менінгіту необхідно ретельне обстеження ЦНС. Для тих осіб, які не переносять флуконазол, прийнятною альтернативою є ітраконазол (200-400 мг/день протягом 6-12 міс.). Для пацієнтів з більш серйозними проявами захворювання може знадобитися лікування амфотерицином В (0,5-1 мг/кг/день) протягом 6-10 тижнів. Для осіб з ізольованим ураженням ЦНС стандартна терапія складається з амфотерицину В у дозі 0,7-1 мг/кг/день у комбінації з флуцитозином по 100 мг/кг/день протягом 6-10 тижнів. Альтернативою цьому режиму є амфотерицин В (0,7-1 мг/кг/день) плюс 5-флуцитозин (100 мг/кг/день) протягом 2 тижнів з переходом на флуконазол (400 мг/добу) як мінімум протягом 10 тижнів. Консолідуєча терапія флуконазолом може бути продовжена до 6-12 міс. залежно від клінічного статусу хворого. ВІЛ-негативних імунокомпрометованих хворих потрібно лікувати так само, як пацієнтів з ураженнями ЦНС, незалежно від локалізації процесу. Криптококоз, який розвивається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, завжди потребує лікування. Для тих пацієнтів з ВІЛ, які мають ізольоване ураження легень або сечовивідних шляхів, призначають флуконазол у дозі 200-400 мг/день. Рекомендується довічна антифунгальна терапія. Серед осіб, які не переносять флуконазол, прийнятною альтернативою є ітраконазол (200-400 мг/день). Для пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання показана комбінація флуконазолу (400 мг/день) з флуцитозином (100-150 мг/день) протягом 10 тижнів з подальшою терапією одним флуконазолом. Для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та криптококовим менінгітом те-

рапією вибору є індукційне (вступне) лікування амфотерицином В (0,7-1 мг/кг/день) з флуцитозином (100 мг/кг/день протягом 2 тижнів) з подальшим призначенням флуконазолу (400 мг/день) як мінімум протягом 10 тижнів. Далі доза флуконазолу може бути знижена до 200 мг/день залежно від клінічного статусу пацієнта. Флуконазол слід застосовувати довічно. Альтернативний режим при криптококовому менінгіті у хворих на СНІД – амфотерицин В (0,7-1 мг/кг/день) у комбінації з 5-флуцитозином (100 мг/кг/день) протягом 6-10 тижнів з подальшим призначенням флуконазолу. Індукційна терапія тільки одними азолами є малоефективною. У хворих з порушеною функцією нирок звичайний амфотерицин В можна замінити на його ліпосомальні форми. Флуконазол (400-800 мг/день) у комбінації з флуцитозином (100-150 мг/кг/день) протягом 6 тижнів є альтернативою використанню амфотерицину В, хоча токсичність такого режиму досить висока. У всіх випадках криптококового менінгіту, щоб отримати оптимальний клінічний результат, потрібно ретельно стежити за станом внутрішньочерепного тиску [22-24].

Література

1. King J.W. Cryptococcosis / J.W. King, M.L. DeWitt. Follow-up Oct 30 2009 [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/215354-followup>.
2. Kaplan J.E. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America / J.E. Kaplan, H. Masur, K.K. Holmes // MMWR Recomm Rep. – 2002. – Vol. 51. – P. 1-52.
3. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возианова. – Т. 2. – К.: «Здоров'я», 2001. – 696 с.
4. Speed B. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans* / B. Speed, D. Dunt // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 21, N 1. – P. 28-34; discussion 35-36.
5. Sexual cycle of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and virulence of congenic α and α isolates / [K. Nielsen, G.M. Cox, P. Wang et al.] // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, N 9. – P. 4831-4841.
6. Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemic / G.D. Friedman, W. Jeffrey Fessel, N.V. Udal'tsova, L.B. Hurley // Mycoses. – 2005. – Vol. 48, N 2. – P. 122-125.
7. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America / [M.S. Saag, R.J. Graybill, R.A. Larsen et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, N 4. – P. 710-718.
8. Cryptococcal infection presenting as cellulitis in a renal transplant recipient / [J. Orsini, J. Nowakowski, V. Delaney et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 11, N 1. – P. 68-71.
9. *Cryptococcus neoformans* in Organ Transplant recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality / [N. Singh,

- B.D. Alexander, O. Lortholary et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195. – P. 756-764.
10. Cryptococcus in HIV-negative patients: analysis of 306 cases / [P.G. Pappas, J. Perfect, R.A. Larsen et al.] // 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Denver, CO). – Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 1998. – Abstract 101.
11. Mitchell A.P. Cryptococcal virulence: beyond the usual suspects / A.P. Mitchell // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, N 6. – P. 1481-1483.
12. Glucosylceramide synthase is an essential regulator of pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* / [P.C. Rittershaus, T.B. Kechichian, J.C. Allegood et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, N 6. – P. 1651-1659.
13. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа [Електронний ресурс]: Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2006 г. Режим доступа: http://aids.belmapo.by/downloads/protocols/dl/protocol02_ru_w2003-edit-final16feb28.pdf.
14. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France / [O. Lortholary, A. Fontanet, N. Mumin et al.] // AIDS. – 2005. – Vol. 19, N 10. – P. 1043-1049.
15. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans* / [D. Eric Searls, J.J. Sico, S. Bulent Omay et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2009. – Vol. 111, N 7. – P. 638-642.
16. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study / [S. Sungkanuparph, S.G. Filler, P. Chetchotisakd et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49, N 6. – P. 931-934.
17. Ma A.L. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent adolescent / A.L. Ma, N.C. Fong, C.W. Leung // Ann. Trop. Paediatr. – 2008. – Vol. 28, N 3. – P. 231-234.
18. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups / [J.R. Graybill, J. Sobel, M. Saag et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, N 1. – P. 47-54.
19. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease / [J.W. Baddley, J.R. Perfect, R.A. Oster et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 27, N 10. – P. 937-943.
20. Proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-deficient *Cryptococcus neoformans* does not differ clinically from proven pulmonary cryptococcosis due to capsule-intact *Cr. neoformans* / H.A. Torres, V.G. Prieto, I.I. Raad, D.P. Kontoyiannis // Mycoses. – 2005. – Vol. 48, N 1. – P. 21-24.
21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» від 04.10.2006 р. № 658. [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://uazakon.com/documents/date_6e/pg_gdwfxz/index.htm.
22. Benson C.A. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association / C.A. Benson, J.E. Kaplan, H. Masur // Infectious Diseases Society of America.
23. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease / [S. Shoham, C. Cover, N. Donegan et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40, N 3. – P. 477-479.
24. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group / [C.M. van der Horst, M.S. Saag, G.A. Cloud et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, N 1. – P. 15-21.

THE PROBLEM OF CRYPTOCOCCAL INFECTION IN THE MODERN WORLD

V.M. Kozko, A.V. Havrylov, O.V. Zahorodnyeva, O.M. Vynokurova, A.I. Hordiyenko, A.H. Drozdova

SUMMARY. *Cryptococcal infection that usually causes lung and CNS disease is a major cause of death of HIV-positive patients. The article offers an overview of recent literature on this subject.*

Key words: *Cryptococcus neoformans, HIV-co-infection, pulmonary cryptococcosis, central nervous system cryptococcosis.*

Отримано 12.08.2012 р.

І.В. Баланюк

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ЗВ'ЯЗОК ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКУ Й ІМУНІТЕТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЮ ПРОБІОТИКАМИ

Чернівецький державний медичний університет

За даними літератури, представники нормальної мікрофлори присутні в організмі людини у вигляді фіксованих до певних рецепторів мікроколоній, укладених у біоплівку, що покриває слизові оболонки.

При ВІЛ-інфекції зміна якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, з одного боку, поглиблює порушення захисних механізмів організму, а, з другого боку, останні сприяють порушенням мікроекології кишечника.

*Ліквідація дисбіозу кишечника дозволяє повернутися до умов, необхідних для формування імунної системи за рахунок симбіонтних бактерій. Тому основу комплексного лікування таких хворих становить пробіотикотерапія. На сьогодні найперспективнішим є призначення пробіотиків, які вироблені на основі дріжджових грибів родини *Saccharomyces*, передусім препарат ентерол-250.*

Ключові слова: дисбіоз кишечника, імунітет, ВІЛ-інфекція, пробіотики.

Сьогодні епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні характеризується зростанням показників захворюваності та смертності від СНІДу, активізацією статевого шляху передачі ВІЛ, залученням в епідемічний процес жінок репродуктивного віку. Досі ми залишаємося лідерами в Європі за темпами розповсюдження ВІЛ-інфекції [1, 2]. За оцінками експертів UNAIDS, 1,1 % населення України інфіковано ВІЛ. За прогнозами міжнародних експертів, до 2014 р. кількість дітей, які втратили обох батьків унаслідок епідемії ВІЛ/СНІДу, може досягти 42 000.

Щодня діагноз ВІЛ-інфекції ставиться майже 60 українцям. Станом на 1 липня 2012 р. під диспансерним наглядом в закладах охорони здоров'я України перебувало 185 147 ВІЛ-інфікованих, з них 155 683 дорослих і 29 464 дітей до 14 років. Усього було зареєстровано 38 455 хворих на СНІД. За весь період епідеміологічного спостереження від захворювань, зумовлених СНІДом, померло 22 607 людей [3].

Відтак, показник поширеності ВІЛ серед дорослого населення України становить 0,9 %, що свідчить про те, що в нашій країні епідемія ВІЛ/СНІДу є наймасштабнішою серед країн Європи.

Відомо, що у процесі еволюції створилися екологічні системи, засновані на симбіонтних взаєминах людини з різними мікроорганізмами, які знайшли в людському організмі свою екологічну нішу і розселилися в шлунку, кишечнику, геніталіях, лімфатичній системі.

Із сучасних позицій, нормальна мікрофлора людини визначається як сукупність безлічі мікробіоценозів, що характеризуються певним складом і займають той чи інший біотоп організму людини [4]. За визначенням дослідників [5], «нормальна мікрофлора – це відкритий біоценоз мікроорганізмів, що виявляється у здорових людей і тварин».

Основу нормальної мікрофлори людини становлять облигатно-анаеробні бактерії. Навіть на шкірі та в її глибоких шарах число анаеробів у 3-10 разів перевищує кількість аеробних бактерій у ротовій порожнині; у товстій кишці це співвідношення може збільшуватися до 1000:1 і більше [4].

Тож розрізняють 4 види товстокишкової мікрофлори – з переважанням бактероїдів, біфідобактерій, лактобацил і зі змішаною флорою [6]. До порожнинної флори належить багато видів ентеробактерій, фекальні стрептококи, еубактерії, клостридії та ін. Склад мукозної мікрофлори товстої кишки вивчений не так детально. Загальна кількість мукозної флори поступається порожнинній і становить 10^6 клітин. Переважають біфідобактерії, лактобактерії, пептококи.

Дані різних авторів стосовно видового складу і кількісного співвідношення мікробів не завжди збігаються, але, як було зазначено раніше, всі відзначають переважання анаеробної флори над аеробною. Так, при обстеженні 50 здорових людей з товстої кишки виділено мікроорганізми 12 родів і 13 видів, у тому числі родів *Bifidobacterium*,

Enterococcus, *Escherichia* – в 100 %, роду *Staphylococcus* – в 96 %, роду *Candida* – у 82 %, *Clostridium* – в 72 %, *Pseudomonas* – в 46 %; рідше виділяли бактерії родів *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*; з видів частіше виявляли *E. coli* (96 %), *S. epidermidis* (48 %), *P. aeruginosa* (46 %), значно рідше – *K. ozaenae* і два види ентеробактерів – *E. aerogenes*, *E. cloacae*, а також деякі інші [7].

Представники нормальної мікрофлори присутні в організмі людини у вигляді фіксованих до певних рецепторів мікроколоній, укладених у біоплівку, що покриває слизові оболонки. Біоплівка складається з екзополісахаридів мікробного походження, мікроколоній морфологічно ідентичних клітин, а також муцину, що продукується бокалоподібними клітинами. Кількість рецепторів на епітеліальних клітинах, до яких адгезуються бактерії, обмежена [8].

Ендоекологічна система приносить користь макроорганізму завдяки антагоністичним властивостям симбіонтних мікроорганізмів відносно патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, оскільки вони перешкоджають проникненню цієї флори в зони свого розселення. Вибір бактеріями екологічної ніші визначається їхньою здатністю продукувати аттрактанти й репеленти, що допомагають багатьом представникам мікрофлори, навіть не здатним до активних переміщень, конкурувати з іншими видами. До числа їх належать як прості метаболіти (летючі жирні кислоти, молочна кислота), так і складніші – бактеріоцини, мікроцини, піоцини, антибіотики [9].

Важливе значення має також природний антагонізм між ендосимбіонтними бактеріями і вірусами. Ненуклеотичні ензими ДНази і РНази, що виробляються цими бактеріями, розчиняють вірусну нуклеїнову кислоту і тим самим стримують активність вірусів, що втрачають здатність тривало персистувати в організмі людини [9].

До одного з найбільш складних мікробіоценозів біотопу по праву відносять мікрофлору товстої кишки (ТК). Про надзвичайну складність мікрофлори, що населяє людину і тварин, говорить хоча б той факт, що в 1 г вмісту сліпої кишки визначається більше двох більйонів мікроорганізмів, представників 17 різних родин, 45 родів, понад 400 видів [4]. У всій ТК співіснує на принципах синергізму й антагонізму безліч видів мікроорганізмів [10].

Така велика кількість видів мікрофлори пояснюється, переважно, попаданням у товсту кишку багатокомпонентних органічних речовин (крохма-

лю, глікогену, рафінози, лактулози, сорбітолу, ксилітолу, мукополісахаридів, протеїнів, пептидів); їх розщеплення до глюкози й амінокислот відбувається під дією бактерійних ферментів – полісахаридаз, глікозидаз, протеаз і пептидаз [11].

Бактерійна флора у різних відділах ТК має свою специфіку і є досить постійною в результаті складної взаємодії компонентів імунного захисту ТК з дією неспецифічних факторів. Механізм, за допомогою якого контролюється якісний і кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори і зберігається динамічна рівновага між мікрофлорою, що населяє кишечник та надходить ззовні, позначається як «колонізаційна резистентність» [12]. Серед безлічі функцій, що виконуються нормальною мікрофлорою, одним з найважливіших є забезпечення колонізаційної резистентності.

Таким чином, наведені дані показують, що колонізаційна резистентність кишечнику, яка визначає опірність до колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами у дорослих, забезпечується оптимальним вмістом біфідобактерій.

Корисні мікроорганізми мають особливо важливе значення у процесах травлення й обміну речовин. Вони продукують велику кількість ферментів та інших необхідних організму інгредієнтів, активують дію ферментів кишечнику, затримують розмноження патогенної гнильної і газотворної мікрофлори, ліквідують метеоризм, нормалізують моторну функцію кишечнику [13].

Нормальна мікрофлора кишечнику забезпечує імунomodulatory, ад'ювантний, мітогенний та імуногенний ефекти [14].

У сучасних соціально-економічних умовах діє повний набір причин, що викликають гострі та хронічні дисбіози: екологічне неблагополуччя, зростання стресових впливів, масове безконтрольне використання антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, підвищений радіаційний фон і неповноцінне харчування [15]. Широке розповсюдження дисбіозів є одним з найважливіших факторів, що зумовлюють підвищення частоти й тяжкості гострих і хронічних захворювань.

Зміни мікрофлори, властиві дисбіозу, проявляються перебудовою екологічних співвідношень між різними групами мікробів. Серед облигатних мікробів різко знижується кількість біфідобактерій. На тлі цього помітно збільшується вміст кишкової палички з гемолізуючими властивостями, ентерококів та інших кокових форм бактерій. За кількісним складом головною флорою стають аеробні бактерії. Найбільш виражені зміни відбу-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ваються в залишковій групі мікробів (умовно-патогенних), що стають постійними мешканцями кишок. Вони дуже різноманітні за своїм видовим складом (протей, клостридії, гриби кандиди, клібсієли, кишкова паличка й ін.) [16].

Як зазначають дослідники [17], нормальний мікробіоценоз забезпечує фізіологічну діяльність організму людини і тварин. Стан нормальної мікрофлори може служити чутливим індикатором здоров'я, змінюючись при різних захворюваннях і «доклінічних» порушеннях гомеостазу, і є інтегральним показником функціональної повноцінності механізмів протимікробного захисту.

Давно відомий тісний взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та імунітетом [18].

У патогенезі дисбіотичних та імунологічних порушень етіологічна роль відводиться мікрофлорі, хоча взаємні впливи дисбіотичних та імунологічних зрушень багатоманітні.

При різних інфекційних, автоімунних та онкологічних захворюваннях зміна якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, з одного боку, порушує захисні механізми організму, а, з іншого боку, останні сприяють порушенням мікроекології кишечника [19, 20]. Виникненню дисбіозу може сприяти імунодефіцит. Як вказують дослідники [14], особливо важливе значення індигенна мікрофлора кишечника має в механізмах формування імунітету та інших неспецифічних реакцій організму. Застосування променевої, антибіотико-, хіміотерапії і хірургічного втручання поглиблює імуносупресію і дисбіоз.

Імунний статус хворих із дисбіозом кишечника різного походження характеризується зниженням активності Т-клітинної ланки імунітету і фагоцитарної функції нейтрофілів.

Імунні реакції, що забезпечують захист організму, запускають полісахариди, ліпополісахариди і білки бактерійної мікрофлори, яка є основним стимулятором захисних реакцій. Персистування в організмі мікробних агентів забезпечує функціонування імунної системи. Антигени, які є постійним стимулом імунної системи, містять саме ендосимбіонтні мікроорганізми, що не мають негативного впливу на здоров'я людини. З іншого боку, імунні механізми забезпечують захист організму від інших бактерій. Істинний симбіоз спрямований на збереження хазяїна (макроорганізму) заради збереження популяції симбіонту [21].

При втраті людиною симбіонтних бактерій вірус, що проникає ззовні, не наражається на опір. Це призводить до заселення макроорганізму віруса-

ми, зокрема вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Віруси набувають здатності тривало персистувати в організмі, спричиняючи різні форми вірусних захворювань, найбільш небезпечною з яких є повільна інфекція, до якої належить ВІЛ-інфекція, здатна зумовлювати смертельний синдром набутого імунного дефіциту – СНІД.

Значне зменшення CD4⁺ Т-клітин при ВІЛ-інфекції підсилює процес мікробної транслокації. ВІЛ порушує цілісність слизової оболонки, тим самим створюючи умови для розвитку дисбіозу товстої кишки [22].

За даними Б.А. Шендерова [4], більшість населення пострадянського простору тією чи іншою мірою страждає на дисбіоз, що свідчить про суттєву соціальну та екологічну значущість проблеми. При надзвичайній поширеності дисбіозу найчастіше він формується (і виявляється) в кишечнику. Дисбактеріоз кишечника – це клініко-лабораторний синдром, що виникає при ряді захворювань і клінічних ситуацій, який характеризується зміною якісного та/або кількісного складу нормофлори, метаболічними й імунологічними порушеннями, а у деяких пацієнтів супроводжується клінічними симптомами ураження кишечника.

У численних джерелах літератури вказуються різноманітні чинники, що призводять до дисбіозу кишечника: зараження гельмінтами, отруєння хімічними речовинами, стрес, а також імунодефіцит [7-13]. Різкі зміни мікрофлори кишечника розвиваються при сальмонельозі, харчовій токсикоінфекції, шигельозі тощо; аліментарних порушеннях у разі надмірних вуглеводних або білкових навантажень, при вживанні великої кількості рафінованих продуктів.

Дисбіоз кишечника характеризується зрушеннями внутрішньомікробних співвідношень за рахунок зменшення кількості біфідобактерій, кишкових паличок зі зниженням їх антагоністичної і ферментативної активності, надзвичайного розмноження факультативних мікроорганізмів, появи кишкових паличок, що забезпечують гемоліз на кров'яному агарі, збільшення кількості представників умовно-патогенних і патогенних бактерій та грибів. При дисбіозі відбувається не тільки кількісне та якісне порушення мікрофлори кишечника, але й зміна ділянки її проживання. Відбувається колонізація мікрофлорою товстої кишки проксимального відділу тонкої кишки [23]. Нормальна перистальтична активність кишечника є ефективним захисним механізмом організму проти надмірної колонізації тонкої кишки. Будь-яке

уповільнення пасажу кишкового вмісту призводить до багаторазового росту мікроорганізмів [11].

Дисбіоз кишечника може перебігати безсимптомно, а може призводити до бактеріємії з диспепсією, алергізацією організму, пригніченням імунітету, розвитком різних захворювань, включаючи сепсис [4].

Для виходу з екологічно несприятливого стану організму необхідне відновлення нормальної мікробіоценозу. Це дозволяє повернутися до умов, необхідних для формування імунної системи за рахунок симбіонтних бактерій, персистуючих у лімфатичній системі.

Тому основу комплексного лікування дисбіозу кишечника становить пробіотикотерапія. Це засоби, які сприяють відновленню нормальної мікрофлори. Вони впливають на багато параметрів кишкового біоценозу, зокрема пригнічують ріст умовно-патогенних мікробів і приводять до їх витіснення.

Перш за все почали застосовувати препарати, виготовлені з мікроорганізмів, які найчастіше трапляються в товстій кишці.

Одним з перших у практику був упроваджений пробіотик «колібактерин», що містить живу культуру кишкової палички. Потім з'явилися препарати з біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів тощо. Це, перш за все, широко відомі зараз «біфідумбактерин» і «лактобактерин». Ці класичні монокомпонентні препарати, що містять нормальну мікрофлору, належать до I покоління пробіотиків. II покоління склали препарати конкурентної дії, витісняючи умовно-патогенні мікроби і не колонізуючи кишечник: бактисубтил, біоспорин, споробактерин, ентерол. Потім з'явилося III покоління пробіотиків – полікомпонентні препарати нормофлори, що містять поєднання бактерій. Сучасні пробіотики можуть містити від однієї («біфідумбактерин», «лактобактерин», «біфілін», «пробіофор», «наріне» та ін.) до 4 («біфікол», «біфілонг», «біфіформ», «ацилакт», «лінекс» та ін.) і навіть 14-24 («симбітер») штами живих мікроорганізмів. IV покоління пробіотиків – це комбіновані препарати з оптимізованою основою. У живі бактерійні препарати додають вітаміни, лізоцим, екстракти рослин, прополіс, мікроелементи для посилення активності [24].

Призначення пробіотиків не тільки покращує стан мікрофлори товстої кишки, але й впливає на тривалість виділення патогенів. Так, за даними дослідників, повторне виділення збудників після

лікування пробіотиками не зафіксоване, у той час як у 7 % реконвалесцентів, які не отримували зазначених препаратів, контрольні посіви у відповідні терміни були позитивними. Після закінчення лікування епітелізація ерозій і виразок у товстій кишці відзначена більше ніж у 90 % пацієнтів, які отримували пробіотики, і тільки в 67 % хворих, які їх не приймали [25].

Основними показаннями для призначення пробіотиків є: субклінічна форма, стертий, легкий і затяжний перебіг недуги; тривала дисфункція кишок і повторне виділення бактерій у стадії реконвалесценції; непереносність хіміотерапевтичних препаратів; наявність хронічних захворювань травного каналу; профілактика і лікування дисбіозу кишок [26].

Пробіотики сприятливо впливають не тільки на мікробіоценоз кишечника, є вказівки на стимулюючу дію біфідумбактерину й ацилакту на пригнічений імунітет [27].

Оскільки відновлення зміненої кишкової мікрофлори повинно забезпечувати імунотропний ефект, З.И. Савченко і др. [28] використовували еубіотик «Біофлор» у ВІЛ-інфікованих хворих з пізньою стадією хвороби за наявності різкого зниження імунорегуляторного індексу (IPI) за рахунок Т-хелперів і функції нейтрофілів. Відразу після 25-денного курсу лікування біофлором у всіх 20 хворих відзначалась нормалізація функції нейтрофілів і В-лімфоцитів. У 30 ВІЛ-інфікованих контрольної групи було встановлене подальше зниження показників IPI та функції нейтрофілів до кінця терміну спостереження (55 днів).

При дисбіозі кишечника різного походження препарат «Біофлор» проявляв не тільки «прямий антидисбіозний» ефект, але й імуностимулюючий, який залежав від виразності дисбіозу і був максимальним при перших його ступенях [28]. Авторі пояснюють імуностимулювальну дію «Біофлору» дезінтоксикацією в результаті пригнічення синтезу ферментів і токсинів патогенних і умовно-патогенних бактерій. Крім того, нормалізація антигенної структури кишкової мікрофлори сприяє синтезу нормальних антитіл, що забезпечують імунореактивність організму.

Для корекції порушень мікробіоценозу вдаються і до селективної деконтамінації, що досягається шляхом застосування специфічних бактеріофагів і препаратів, що містять мікроби-антагоністи патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів: біобактон, біфацид, флонівін БС, ентерол.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Однак при використанні бактерійних пробіотиків можливі й деякі побічні ефекти. Зокрема, необхідно відзначити порушення абсорбції і метаболічний ацидоз. Споживання молока, в яке додана культура *L. acidophilus*, людьми з дефіцитом лактази супроводжується таким же порушенням усмоктування, що й при споживанні звичайного молока [29].

При порушенні кишкової флори, коли такі грампозитивні бактерії, як лактобацили і біфідобактерії, ростуть швидше, ніж грамнегативні бактерії, може збільшитися метаболічний D-лактат-ацидоз внаслідок вуглеводного обміну бактерій. Причинами такого посиленого росту грампозитивних бактерій можуть бути хірургічні втручання, що призводять до анатомічного або функціонального вкорочення кишечника і пов'язаного з цим поглиблення D-лактат-ацидозу [30], і/або антибіотикотерапія, що викликає посилений ріст резистентних бактерій, які виробляють D-лактат [30, 31], і/або пероральне введення таблеток *Lactobacillus acidophilus*.

Дані літератури [32] свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bacillus cereus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких повсюдно використовуваних антибіотиків, як амоксацилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорины.

При використанні цих мікроорганізмів *in vivo* під час антибіотикотерапії за допомогою β-лактамічних антибіотиків, тетрациклінів і хінолонів, навіть у випадку їх внутрішньовенного введення, може відбуватися швидка інактивація мікроорганізмів у тонкій кишці [33]. Тому було запропоновано у ролі пробіотиків використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Однак у такому разі існує ризик плазмідної передачі патогенам резистентності до антибіотиків [34].

Був продемонстрований перенос плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis*. Інфікування *E. faecium* має серйозну небезпеку, тому що у багатьох штамів цієї бактерії є плазмиди, закодовані на резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкомицин [35].

На жаль, недостатня ефективність бактерійних препаратів на основі живих мікроорганізмів значною мірою зумовлена принциповими обмеженнями, пов'язаними зі швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище [35].

Слід мати на увазі, що застосування бактерійних засобів часто не приводить до очікуваного ефекту через відсутність достатнього місця на

стінці кишечника, яке зайняте патогенною та умовно-патогенною флорою. Відтак мікроорганізми пробіотика не досягають колонізаційної переваги і не здатні досягти ефективної адгезії.

Штами бактерійних препаратів, як правило, в організмі людини не приживаються ще й тому, що, на відміну від вільноживучих бактерій, представники автохтонної мікрофлори в організмі здатні фіксуватися лише на суворо визначених рецепторах слизової оболонки. Адгезивна активність бактерій є одним з механізмів, що сприяють їхньому закріпленню і тривалій персистенції на слизових оболонках. У зв'язку з тим, що швидкість руху вмісту тонкої кишки перевищує швидкість розмноження бактерій, мікроорганізми в цьому відділі кишечника можуть утримуватися протягом тривалого часу тільки за умови їхньої адгезії на слизову оболонку. Імунна система високотолерантна до власної мікрофлори, а введені чужі штами культур швидко елімінуються, не даючи помітного клінічного ефекту.

Однак достатньо перспективним є призначення пробіотиків, які вироблені на основі дріжджових грибів родини *Saccharomyces*. Позитивним є те, що використання цих препаратів можливе паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників ГКІ [32, 33]. Крім того, вони мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, заснований на природних властивостях грибів.

Одним з таких пробіотиків є ентерол-250 – препарат біологічного походження, виділений з дріжджів; містить *Saccharomyces boulardii*. Попавши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунка не діє на *S. boulardii*, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [36]. При цьому дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через декілька днів після припинення лікування [36, 37].

Лікувальні дріжджі мають пряму протимікробну дію, обумовлену антагоністичним ефектом до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Препарат підвищує місцевий імунний захист внаслідок активації продукції IgA та інших імуноглобулінів. Антисекреторний ефект за допомогою специфічного впливу на зв'язування бактерійних токсинів у рецепторах кишечника забезпечує ан-

титоксичну дію ентеролу, особливо щодо токсинів *Clostridium difficile*, а також ентеротоксинів. Механізм антитоксичної дії *Saccharomyces boulardii* може бути пов'язаний з виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини, синтезом протеїнів, що діють на мембранні рецептори, адгезією до ентероцитів, зниженням утворення цАМФ із наступним зменшенням секреції води. Препарат підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), має трофічну дію на слизову оболонку кишечника [38]. Показання до призначення препарату – рецидивні захворювання, спричинені *Clostridium difficile*, і коліти та діареї, пов'язані зі вживанням антибіотиків (ентерол знижує ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї в 2,5-4 рази [37, 38]), а також гострі інфекційні діареї.

S. boulardii, що вже протягом багатьох років широко використовуються в Західній Європі, очевидно, є відносно безпечними: протягом 10 років на фоні мільйонів призначених курсів лікування було відзначено тільки 7 добре задокументованих клінічних випадків виникнення побічного ефекту. Лікування *S. boulardii* дає хороші результати у хворих на СНІД, які добре переносять ці дріжджі [39, 40].

Література

1. Малый В.П. ВИЧ/СПИД / В.П. Малый. – М.: Эксмо, 2009. – 672 с.
2. Туберкулез, ВІЛ-інфекція/СНІД: навчальний посібник / [Р.Г. Процюк, В.Ф. Москаленко, В.І. Петренко та ін.]; за ред. В.Ф. Москаленка, Р.Г. Процюка. – К.: Медицина, 2009. – 424 с.
3. Оперативна інформація міністерства охорони здоров'я України про захворювання на ВІЛ/СНІД протягом 1987 – 1-ше липня 2012 р. : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_statdisease/
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров // Микрофлора человека и животных и ее функции. – Т. 1. – М.: ГРАНТЪ, 2008. – 288 с.
5. Петровская В.Г. Микрофлора человека в норме и патологии / В.Г. Петровская, О.П. Марко. – М.: Медицина, 2006. – 246 с.
6. Haenel H. Intestinal flora in health and disease / H. Haenel, J. Bending // Prog. Food Nutr. Sci. – 2005. – Vol. 1. – P. 21-64.
7. Дисбактериозы при острых кишечных инфекциях / [Ю.В. Лобзин, А.Л. Позняк, В.М. Добрынин и др.]. – СПб, 1997. – 79 с.
8. Дорофеев А.Е. Микробиоценоз толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом / А.Е. Дорофеев, Ю.В. Несвижский // Журн. эпидемиол. инфекц. болезней. – 2007. – № 2. – С. 26-29.
9. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, В.Г. Макарова, Е.Р. Корвякова, С.М. Захаренко. – СПб: ФОЛИАНТ, 2003. – 256 с.
10. Дисбактериоз кишечника / [О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, В.Н. Бабин и др.] // Росс. мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 40-44.
11. Simon G.L. The human intestinal microflora / G.L. Simon, S.L. Gorbach // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 31, Suppl. 9. – P. 147-162.
12. Горская Е.М. Гнотобиологические исследования в определении колонизационной резистентности кишечника / Е.М. Горская // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 34, № 3. – С. 601-606.
13. The normal human anaerobic microflora / G. Evaldson, A. Heimdahl, L. Kager, C.E. Nord // Scand. J. Infect. Dis. – 2012. – Suppl. 35. – P. 9-15.
14. Resident bacterial flora and immune system / [L. Biancone, I. Monteleone, G. Del Vecchio Blanco et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2012. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 37-43.
15. Prokesova L. Immunostimulatory effect of *Bacillus firmus* on mouse lymphocytes / L. Prokesova, P. Mickova // Folia Microbiol. Praha. – 2012. – Vol. 47, N 2. – P. 193-197.
16. Landaner M.R. Performance decrement after combined exposure to ionizing radiation and *Shigella sonnei* / M.R. Landaner // Mil. Med. – 2011. – Vol. 166, Suppl. 12. – P. 71-73.
17. Craven D. Antimicrobial therapy of bacterial nosocomial infections / D. Craven // Crit. Care Opin. – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 98-108.
18. Перетц Л.Т. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / Л.Т. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
19. Glanholm N.A. Autoimmunity, polyclonal B-cell activation and infection / N.A. Glanholm, T. Cavallo // Lupus. – 2012. – Vol. 1. – P. 63-74.
20. Lidbeck N. Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora / N. Lidbeck, C.E. Nord, J.A. Gustafsson // Eur. J. Cancer Pr. – 2012. – Vol. 1. – P. 341-353.
21. Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор / М.С. Ломакин. – М.: Медицина, 2010. – 232 с.
22. Brenchley J. Bacterial translocation and T-cell dysfunction in HIV / J. Brenchley // The 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – TUSY402.
23. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии / А.А. Шептулин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – № 3. – С. 51-55.
24. Бондаренко В.М. Динамика формирования инфекционного очага в кишечнике / В.М. Бондаренко // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2008. – № 8. – С. 23-27.
25. Лучшев В.И. Дисбактериозы у больных шигеллезами: причины развития и пути коррекции / В.И. Лучшев, В.М. Бондаренко, М.З. Шахмарданов // Росс. мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 35-38.
26. Alvarez-Olmos M.I. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy / M.I. Alvarez-Olmos, R.A. Oberhelman // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1567-1576.
27. Иммуномоделирующее действие препаратов-эубиотиков / [Т.К. Лопатина, М.С. Бляхер, В.Н. Николаенко и др.] // Вестник РАМН. – 2007. – № 3. – С. 30-34.
28. Иммуностимулирующая активность эубиотика «Био-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

флор» при дисбактеріозі кишечника різного походження / [З.И. Савченко, Н.Д. Ющук, А.Ф. Цыб и др.] // Клин. медицина. – 2010. – № 3. – С. 50-53.

29. Alleviation of lactose malabsorption from sweet acidophilus milk / F.E. McDonough, N.P. Wong, A. Hitchins, C.E. Bodwell // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 42. – P. 345-346.

30. Coronado B.E. Antibiotic-induced D-Lactic Acidosis / B.E. Coronado, S.M. Opal, D.C. Yobum // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 122. – P. 839-842.

31. Mason P.D. Metabolic acidosis due to D-lactate / P.D. Mason // Brit. Med. J. – 2006. – Vol. 292. – P. 1105-1106.

32. Altwegg M. La «biotherapie» dans la diarrhee / M. Altwegg // Der Informierte Arzt. – 2012. – Vol. 13. – P. 332-334.

33. Bergogne-Berezin E. Impact ecologique de l'antibiotherapie / E. Bergogne-Berezin // Place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques. – 2005. – Vol. 24. – P. 145-156.

34. Elmer G.W. Biotherapeutic agents and infection diseases / G.W. Elmer, L.W. McFarland, C.M. Surawicz. – New York: Human Press, 2009. – 316 p.

35. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 5-7.

36. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / C. Roffe // J. Infect. – 2006. – Vol. 32. – P. 1-10.

37. Prevention of β -lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo / [L.V. McFarland, C.M. Surawicz, R.N. Greenberg et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 90. – P. 439-448.

38. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats / R.S. Dias, E.A. Bambirra, M.E. Silva, J.R. Nicoli // Braz. J. Med. Biol. Research. – 2006. – Vol. 28. – P. 323-325.

39. *Saccharomyces* fungemia in AIDS patients after treatment for chronic diarrhoea / [G. Force, C. Aznar, F. Marguet et al.] // The 5th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection: Abstracts. – Copenhagen, Denmark, 2005, September 26-29. – P. 136-138.

40. Fongemie a *Saccharomyces boulardii* chez un brule grave / [M. Viggiano, C. Badetti, V. Bernini et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2005. – Vol. 14. – P. 356-358.

MODERN DATA ABOUT CONNECTION OF BOWELS DYSBIOSIS AND IMMUNITY AND THEIR CORRECTION BY PROBIOTICS

I.V. Balaniuk

SUMMARY. According to the literature data, representatives of normal microflora exist in organism of a man as fixed to certain receptors microcolonies, celled in biofilm that covers mucous membranes. At HIV-infection the change of quality and quantitative composition of intestinal microflora, from one side, deepens violation of organism nocifensors, and from other side the last assist violation of bowels microecology.

Liquidation to bowels dysbiosis allows to go back to terms necessary for forming of immune system due to symbiotic bacteria. Therefore, basis of such patients' treatment is presented by means of probiotics. For today the most perspective is prescribing the probiotics, that are made on the basis of zymic fungi families of *Saccharomyces*, foremost the preparation Enterol-250.

Key words: bowels dysbiosis, immunity, HIV-infection, probiotics.

Отримано 14.08.2012 р.

© Ничик Н.А., 2012
УДК 616-001.36-02:615.9

Н.А. Ничик

СИНДРОМ ТОКСИЧНОГО ШОКУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведені сучасні наукові дані про етіологію та патогенез синдрому токсичного шоку. Розглянуто об'єктивні критерії клінічної і лабораторної діагностики, принципи раціональної етіотропно та патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії даного синдрому.

Ключові слова: синдром токсичного шоку, золотистий стафілокок, стрептокок, вагінальні тампони, лікування.

Синдром токсичного шоку (СТШ) – гостре й тяжке полісистемне захворювання, що розвивається при інфікуванні штамами стафілокока, продуцентами TSST-1 (токсин-1 синдрому токсичного шоку), рідше – ентеротоксинів В і С, стрептококом групи А; характеризується раптовим початком, високою гарячкою, міалгіями, блюванням, діареєю, дифузною десквамуючою еритродермією, ураженням багатьох органів. Захворювання може швидко прогресувати, спричиняючи гіпотензію та мультисистемну дисфункцію. У період одужання характерне лущення шкіри на пальцях, долонях і ступнях.

Код за міжнародною класифікацією хвороб МКХ-10: A41.9 Септицемія неуточнена [1].

СТШ уперше був описаний в 1978 р. J. Todd у 7 дітей з інфекцією, спричиненою золотистим стафілококом (*S. aureus*) [2]. В 1980 р. було відзначено виникнення СТШ у жінок під час місячних, а в 1981 р. загально визнано зв'язок між епідемічним спалахом СТШ і тривалим використанням гігієнічних прокладок [3, 4].

Згідно з даними Центру контролю і профілактики захворювань (CDC), у США СТШ виявляється з частотою 1-2 випадки на кожних 100 000 жінок віком 15-44 роки щорічно. У Великобританії СТШ щорічно розвивається приблизно у 20 пацієнтів, від нього помирає 3 пацієнти [5].

Етіологія

В усіх описаних випадках СТШ простежується зв'язок захворювання із *S. aureus*. Приблизно 67 % мікроорганізмів є фагами 1 типу, 25 % збудників типувати не вдається. Проте у чоловіків, дітей і жінок без місячних також може розвинути СТШ. Одна третина всіх випадків СТШ зареєстрована у чоловіків.

Для розвитку СТШ необхідно три умови: колонізація *S. aureus*; стафілокок повинен мати ендотоксин; необхідні вхідні ворота для ендотоксину в систему кровообігу.

Штами, які виробляють стафілококовий ентеротоксин С і мають специфічний ендотоксин, частіше трапляються поза менструацією й при летальних вислідах.

Деякі випадки СТШ обумовлені *Streptococcus pyogenes*. Найчастіше поширення збудника трапляється при інфекціях шкіри і призводить до тяжкої форми СТШ, ніж *S. aureus* [6, 7].

СТШ, пов'язаний з інфекцією поза піхвою, спостерігається однаково часто у жінок і чоловіків, трапляється як у немовлят, так і в людей похилого віку. Може розвиватися в будь-якій ситуації,

коли створюються сприятливі умови для розмноження *S. aureus* і продукції ним специфічного токсину: грип і подібні захворювання, ранова інфекція. Частота рецидиву може сягати 30 %, особливо за відсутності антистафілококового лікування.

Епідеміологія

У більшості випадків (97 %) даний синдром виникав у жінок білої раси (віком від 15 до 24 років), у 92 % з них – у зв'язку з менструацією; у 99 % випадків СТШ асоціювався з використанням суперабсорбуючих гігієнічних прокладок [8]. У 98 % хворих з піхви був виділений *S. aureus*, тоді як у контрольній групі носійство цього мікроорганізму виявлялося у 8-10 %. З 1980 р. частка хворих із СТШ, не пов'язаного з менструацією, збільшилася. Неменструальний СТШ спостерігався в найрізноманітніших лікувальних установах, майже в 25 % випадків синдром виникав у результаті післяпологового вагінального інфікування *S. aureus*. В інших випадках СТШ був зумовлений шкірним і підшкірним інфікуванням (опіки, садна; абсцеси тощо). Виникнення СТШ пов'язують і з носовим тампонуванням – у 20-40 % дорослого населення *S. aureus* виявляється в передніх відділах носової порожнини. До 1980 р. смертність при СТШ сягала 10 %, з 1980 р. вона суттєво знизилася – до 2,6 % у 1983 р. (згідно з ретроспективними даними CDC). Після введення чітких критеріїв оцінки СТШ точність його діагностики суттєво підвищилася.

Можливі вхідні ворота збудника при СТШ: піхва (використання суперабсорбуючих тампонів); ніс (носові тампонування); хірургічні рани; пологи; будь-які пошкодження шкіри.

Патогенез

У патогенезі СТШ важливу роль відіграє різко виражена вазодилатація з швидким переміщенням сироваткових протеїнів і рідини з внутрішньосудинного простору в позасудинний. Це проявляється швидким розвитком олігурії, гіпотензією, набряком, зниженням центрального венозного тиску, що потребує великої кількості рідини для відновлення і підтримки кров'яного тиску. Мультисистемне ураження при СТШ може бути наслідком швидкого виникнення гіпотензії і зниження перфузії або ж є результатом прямого впливу токсину (або токсинів) на паренхіму різних органів. Істинний патогенез СТШ залишається невідомим, проте наявні дані дозволяють вважати, що пірогенний токсин С і ентеротоксин F є одним типом білка, що зумовлює їх важливу роль у виникненні захворювання. Можливо, ці токсини

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

підвищують сприйнятливість тканин до нормальних і сублетальних кількостей ендотоксину і, відповідно, безпосередньо пошкоджують клітинні мембрани, активуючи коагуляцію, кінінові і простагландинові каскадні реакції.

Важлива роль належить імунній системі. Імунна реакція, що призводить до СТШ, зазвичай пов'язана з нестачею специфічних антитіл проти стрептококових або стафілококових токсинів. У молодих людей таких антитіл може не бути. Титр антитіл до стафілококового ентеротоксину F близько 1:100 виявляється приблизно у 80 % осіб контрольної групи, тоді як у хворих із СТШ – лише в 17 % випадків. Припускають зв'язок патогенезу токсичного шоку із здатністю еритрогенних бактерійних токсинів виступати в ролі суперантигенів.

Деякі різновиди стрептококів можуть викликати автоімунну реакцію, при якій імунна система атакує власні тканини. Такі реакції розвиваються, наприклад, після стрептококової ангіни і призводять до розвитку ревматизму, хореї і пошкодження нирок (гломерулонефриту).

Шляхи проникнення *S. aureus* в організм найрізноманітніші. Якщо можна виявити екзогенне джерело збудника, що проник в організм жінки у міжменструальному періоді, то для жінок у період місячних його ідентифікувати не вдається. Припускають, що жінки, в яких під час місячних виникає СТШ, були інфіковані *S. aureus* до початку менструації [9].

Клінічні прояви

СТШ варто підозрювати в кожному випадку нез'ясованої гарячки, що супроводжується еритродермією, гіпотензією та поліорганною патологією, особливо у жінок в період місячних. Як правило, він виникає між 3-м і 5-м днями менструації. Прояви післяопераційного СТШ найчастіше з'являються в перші 2 дні після оперативного втручання.

Тяжка форма СТШ має гострий початок. У деяких хворих відзначається продромальний період зі загальним нездужанням, боєм у м'язах, головним боєм, нудотою. Однак у більшості хворих спостерігаються раптова гарячка, біль голови, нудота, блювота і пронос. Раптова гарячка з ознобом з'являється за 1-4 дні до появи інших клінічних симптомів. Майже всі хворі відзначають дифузні м'язові болі, особливо в проксимальних відділах кінцівок, у передній стінці живота і в спині; а також артралгії. У 90-98 % хворих виникає профузний водянистий пронос і сильне блювання. Хворі скаржаться також на першіння в горлі, па-

рестезії, світлобоязнь, запаморочення, деякі – також на болі у животі, кашель та біль при ковтанні.

При обстеженні в 100 % випадків виявляється гіпотензія або ортостатичне зниження систолічного тиску на 15 мм рт. ст. Можуть з'являтися набряклість обличчя і кінцівок.

Пацієнти із СТШ виглядають тяжкохворими. У гострій стадії, яка зазвичай триває біля 24-48 год, можуть відзначатися загальмованість, дезорієнтація, олігурія та гіпотензія. Спостерігається еритема шкіри і слизових оболонок.

Шкірні висипання класично мають вигляд дифузної еритродермії, яка в перші 3 дні починає бліднути, згодом з'являється грубе лущення, особливо на долонях і підшвах. У деяких хворих спостерігаються плямиста еритродермія і локалізовані макулопустульозні висипання. У період між 5-м і 10-м днями госпіталізації у 25 % хворих виникає свербляча макулопапульозна висипка. У всіх хворих через 6-14 днів після початку захворювання спостерігається неглибока генералізована десквамація шкіри з більш грубим, пластинчастим лущенням на підшвах, долонях, пальцях рук і ніг. Ще через 2-3 місяці більш ніж у 50 % тяжкохворих випадає волосся і нігті. Інші симптоми захворювання – глибока м'язова слабкість і болючість м'язів, болі в животі і пальпаторна болючість черевної стінки; постійні блювота і пронос. Пронос зазвичай профузний і водянистий. У 50-75 % хворих є явища фарингіту та малиново-червоний язик, гіперемія кон'юнктиви і вагініт. При СТШ, пов'язаному з менструацією, в 25-35 % випадків відзначаються болюча набряклість зовнішніх статевих органів, дифузна гіперемія піхви, мізерні гнійні виділення з шийки матки і пальпаторно болючість придатків.

Специфічні вогнищеві неврологічні симптоми виникають рідко, однак порушення свідомості відзначається досить часто. Приблизно у 75 % хворих виявляють дифузні неврологічні прояви без ознак подразнення менингеальних оболонок. Крім того, відзначаються потьмарення свідомості, дезорієнтація, збудження, істерія, сонливість і судоми, характерні для токсичної енцефалопатії.

Лабораторні показники виявляють поліорганне ураження. Часто відзначається лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво; можливе виникнення лімфоцитопенії. При розвитку гострої ниркової недостатності спостерігаються азотемія, стерильна піурія та вилужені еритроцити. Приблизно у половини хворих виявляють порушення функції печінки (гіпербілірубінемію). Незважаючи на

збільшення протромбінового часу, часткового тромбопластинового часу та продуктів деградації фібрину в поєднанні з тромбоцитопенією, лише у 3 % хворих є клінічні прояви коагулопатії. Часто спостерігаються електролітні порушення – гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіпонатріємія і гіпокаліємія. Відзначається також метаболічний ацидоз, зумовлений гіпотензією.

Ускладненням СТШ можуть бути: гостра ниркова недостатність внаслідок гострого тубулярного некрозу, респіраторний дистрес-синдром дорослих, алопеція, ДВЗ-синдром, атаксія, токсична енцефалопатія, порушення пам'яті. Кардіоміопатія і рефрактерна гіпотензія характерні для термінального пошкодження внутрішніх органів внаслідок СТШ [7].

Перебіг і прогноз. Летальність при стафілококовому СТШ сягає 3-9 %, при стрептококовому – 30 %. Рецидиви трапляються у 10-15 % випадків [1].

Діагностика СТШ базується на врахуванні таких клінічних симптомів [10].

1. Гарячка з підвищенням температури тіла до 39 °C або більше.
2. Макулопапульозна чи макулопустульозна висипка.
3. Рясне лущення епідермісу через 1-2 тижні після початку захворювання.
4. Гіпотензія: систолічний артеріальний тиск нижчий 90 мм рт. ст. або ортостатичне синкопе.
5. Залучення трьох або більше систем:
 - травної – блювання і/або пронос,
 - м'язової – міалгії і/або високий рівень креатинфосфокінази,
 - слизових оболонок – гіперемія піхви, ротоглотки, «малиновий язик», кон'юнктивіт без гнійних виділень,
 - сечовидільної – азот крові і/або креатинін удвічі вище норми, більше 5 лейкоцитів у полі зору при мікроскопії сечі за відсутності інфекції сечових шляхів,
 - печінки – рівень загального білірубину, активність амінотрансфераз удвічі перевищують норму,
 - кровотворення – тромбоцитопенія менше 100 000/мм³,
 - центральної нервової системи – дезорієнтація або порушення свідомості без місцевої неврологічної симптоматики за відсутності гарячки і гіпотензії,
 - серцево-судинної – високий серцевий викид, низький периферичний опір, нормальний

тиск в легеневій артерії та опір у судинах легень, блокада серця II або III ступеня, міокардит,

– легеневої – синдром дихальних розладів, набряк легень.

6. Негативні результати культурального дослідження крові (крім гемокультури *S. aureus*), сечі, спинномозкової рідини й мазків зі слизових оболонок; відсутність сироваткових АТ до TSST-1, канцероємбріональних антигенів (SEA, SEB або SEC), виявлення TSST-1 або SEA-SEC в ізоляті *S. aureus*; негативні серологічні тести на лептоспіроз, краснуху і кір.

Незважаючи на тяжкі клінічні прояви, більшість пацієнтів одужують повністю.

Клініцист повинен розглядати можливість СТШ у будь-якого пацієнта з нез'ясованою гарячкою, полісистемним захворюванням, еритемою шкіри, особливо в період менструації, і є дані за наявність стафілококової інфекції.

Обов'язково проведення повного аналізу крові з оцінкою тромбоцитів і показників гемостазу, печінкових проб, визначенням вмісту електролітів, кальцію, фосфору, креатинфосфокінази, загального азоту крові, креатиніну, а також рентгенографії органів грудної порожнини й ЕКГ.

Підтвердженням діагнозу є виділення культури *S. aureus* з піхви, кон'юнктиви, ротоглотки, носа, з місцевих вогнищ інфекції, а також з крові, сечі чи спинномозкової рідини.

Стерта форма СТШ може спостерігатися у будь-якого хворого. Вона зазвичай характеризується підвищенням температури й ознобом, болем у м'язах, животі, першінням у горлі, нудотою, блюванням і проносом. Гіпотензії немає, і тому захворювання виявляється зрідка.

Лікування

1. Активна трансфузійна терапія для підтримки адекватного об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, артеріального тиску крові й перфузії життєво важливих органів: до 8-12 л/добу. Тиск в легеневій артерії повинен підтримуватися на рівні 10-12 мм рт. ст.

2. За відсутності належного ефекту трансфузійної терапії показано застосування допаміну, який в низьких дозах підвищує скоротливу активність міокарда і частоту серцевих скорочень, викликаючи розширення ниркових, мезентеріальних, коронарних і мозкових судин. Одночасно препарат звужує судини скелетної мускулатури, за рахунок чого кров переміщається з периферичного русла до життєво важливих органів. Допамін вводиться шляхом постійної внутрішньовенної

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інфузії в початковій дозі 2-5 мкг/кг/хв, далі доза поволі підвищується до досягнення необхідного перфузійного тиску (1-4 дні).

3. Питання про застосування глюкокортикоїдів у хворих із СТШ залишається відкритим.

4. В окремих дослідженнях показана ефективність налоксону, який блокує дію ендорфінів, що є у великих кількостях у хворих у стані стресу, що призводить до глибокого пригнічення серцево-судинної системи.

5. Застосування антистафілококових антибіотиків, стійких до β -лактамаз, не скорочує тривалість гострої фази СТШ і не змінює клінічних проявів захворювання в гострому періоді, але їх введення рекомендоване в комплексному лікуванні, що значно знижує частоту рецидивів. Призначають кліндаміцин (0,6–2,4 мг/добу кожні 6 год), який пригнічує вироблення токсинів і сприяє усуненню симптомів [11]. Для знищення метициліностійких штамів *S. aureus* застосовують ванкоміцин (по 500 мг кожні 6 год), даптоміцин, лінезолід або тигециклін.

6. Запобігання синдрому дихальних розладів: введення кисню через маску або носову канюлю з моніторним визначенням газів артеріальної крові. При перших ознаках дихальної недостатності необхідно розпочинати штучну вентиляцію легень у пацієнта.

7. Розлади гемокоагуляції потребують введення свіжозамороженої плазми, кріопреципітату, свіжої крові, препаратів тромбоцитів.

8. У жінок – обов'язкове видалення можливих вагінальних тампонів, діафрагм, шийкових ковпачків або губок.

9. Виявлення і лікування місцевих проявів стафілокової інфекції: розтин і дренажування абсцесів, видалення некротичних тканин.

10. Можливе введення антистафілокового імуноглобуліну, який містить високі титри антитіл до токсину (0,4 мг/кг в/в кожні 6 год).

Профілактика

1. Відмова від тривалого використання вагінальних тампонів.

2. При перших ознаках захворювання жінці необхідно видалити тампон, і негайно звернутися за медичною допомогою.

3. При СТШ в анамнезі використання тампонів протипоказано.

Література

1. Синдром токсического шока – описание, симптомы (признаки), диагностика, лечение. – http://gipocrat.ru/boleznid_id36304.phtml
2. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci / J. Todd, M. Fishaut, F. Kapral, T. Welch // Lancet. – 1978. – Vol. 2, N 810. – P. 1116-1118.
3. Davis J.P. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention / Davis J.P., Chesney P.J., Wand P.J. // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 303, N 25. – P. 1429-1435.
4. Toxic shock syndrome consecutive to the presence of vaginal tampon for menstruation regressive after early haemodynamic optimization and activated protein C infusion / [E. Ellies, F. Vallee, A. Mari et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2009. – Vol. 28, N 1. – P. 91-95.
5. Синдром токсического шока. – <http://medstates.ru/read/sindrom-toksicheskogo-shoka/>
6. Cone L.A. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes* / L.A. Cone, D.R. Woodard, P.M. Schlievert // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317, N 3. – P. 146-149.
7. Stevens D.L. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A / D.L. Stevens, M.H. Tanner, J. Winship // N. Engl. J. Med. – 1989. – V. 321, N 1. – P. 1-7.
8. Синдром токсического шока. – <http://diseases.academic.ru/999>
9. Hanrahan S. Historical review of menstrual toxic shock syndrome / S. Hanrahan // Women Health. – 1994. – V. 21, N 2-3. – P. 141-165.
10. Toxic Shock Syndrome. – http://www.emedicinehealth.com/toxic_shock_syndrome-health/article_em.htm.
11. Zimbelman J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection / J. Zimbelman, A. Palmer, J. Todd // Ped. Infect. Dis. J. – 1999. – V. 18, N. 12. – P. 1096-1100.

TOXIC SHOCK SYNDROME

N.A. Nychyk

SUMMARY. *Modern scientific information about etiology and pathogenesis of toxic shock syndrome is presented in the article. The objective criteria of clinical and laboratory diagnostics are considered, principles of rational etiotropic and nosotropic grounded intensive therapy of this syndrome.*

Key words: *toxic shock syndrome, Staphylococcus aureus, streptococcus, vaginal tampons, treatment.*

Отримано 1.11.2012 р.

© Бондаренко А.М., 2012
УДК 619(045)(049.32)

А.М. Бондаренко

«БАГАТО РЕЧЕЙ НАМ НЕЗРОЗУМЛІ НЕ ТОМУ, ЩО НАШІ УЯВЛЕННЯ СЛАБКІ; АЛЕ ТОМУ, ЩО ЦІ РЕЧІ НЕ ВХОДЯТЬ У КОЛО НАШИХ ПОНЯТЬ»

Козьма Прутков

Центр діагностики і терапії інфекційних хвороб, ОКЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1»,
м. Кривий Ріг Дніпропетровської обл.

На роздуми мене підштовхнула стаття проф. І.В. Богадельнікова із співавторами «Мікробіота – другий мозок людини?», опублікована у № 4(66)'2011 журналу «Інфекційні хвороби». Дійсно, саму суть роботи прийняти і зрозуміти складно. Найкоротшим і найвагомішим контраргументом для автора будуть реально і штучно існуючі люди-гнотобіоти. У них немає мікробів взагалі, але відсутність 2-го і «головного мозку» їм не шкодить. Але не варто викидати з цієї роботи і позитивні моменти.

Так, з мозком професор «загнув», але може це така наукова метафора. Назви він цю складну мікробну асоціацію не «мозком», а по-іншому, зберігши суть – можливість для мікробних «колективів» «ухвалювати рішення» (що вже доведено, у тому числі й у «соціальних» тварин – бджіл, мурашок, москітів, сарани, колективів собак, вовків та ін.) і не принизивши «САМОЇ ЛЮДИНИ!», що так зачепило наукову громадськість, передусім наше підсвідоме «Я» – стаття проф. І.В. Богадельнікова пройшла б як стаття доброго дивака. Але він «образив» ЛЮДИНУ, САМОГО ВІНЦЯ природи (для ЧОЛОВІКА природа тільки з маленької букви).

Дуже позитивний ефект цієї статті – вона сколихнула інертні наукові маси. Назвімо статтю І.В. Богадельнікова науковою фантазією на вільну тему, і це все поставить на свої місця. Адже кожен з нас має право висловити свою думку, нехай вона і божевільна, сьогодні. Адже скільки божевільних від науки ми знаємо! Я не хочу переконувати наукову громадськість. Просто наведу приклад зі своєї наукової діяльності.

Будучи ще студентом, а це було більше 25 років тому, з групою таких же, як і я «божевільних», які

начиталися наукової фантастики, прийшли до доцента кафедри фізіології, який займався нейрофізіологією, з пропозицією провести дослідження стосовно керування ПОГЛЯДОМ, тоді ще званими електронними кібернетичними системами. Природно, він нас послав за адресою в довільній, але ввічливій формі й категорично відмовив нам. Наша група з 3 осіб (не приховую, в ній було 2 моїх однокурсники, в яких згодом була діагностована шизофренія) зверталася і до інших «учених». Але ті тільки крутили пальцем біля скроні. Ми розчарувалися в нейрофізіології і я згодом серйозно захопився мікробіологією та інфекційними хворобами, що і стало потім однією з моїх професій. Минуло 20 років і сьогодні вже стало буденним управління ПОГЛЯДОМ за допомогою комп'ютерного монітора, обладнаного камерами топографічного стеження за положенням зіниць користувача. «Дурість» 20-річної давності стала ПОБУТОВОЮ реальністю. Я знайшов колишнього доцента, тепер уже старого, навченого досвідом й обтяженого знаннями маститого професора і знову розповів йому цю колишню історію, нагадавши про «божевільних» студентів, одним з яких був я. Професор трохи, але тільки трохи, зніяковів, але не зізнався у своїй неправоті, хоча реальні наведені вище факти не давали йому навіть шансу на виправдання.

Я не захищаю професора І.В. Богадельнікова, але хто знає, може в його роботі і є приховане значення, яке нам стане доступним у майбутньому?

Отримано 2.04.2012 р.

М.С. Суременко НЕ ПЕРЕКОНАЛИ

Дніпропетровська державна медична академія

У науково-практичному медичному журналі «Інфекційні хвороби» [№ 4(66)'2011] опублікована стаття вельмишановного проф. І.В. Богадельнікова із співавторами з дискусійним питанням: «Мікробіота – другий мозок людини?».

Коли необхідно чимось розважитися, мимоволі хочеться подискутувати на віддалену, але оригінальну тему. Відомо, що істина завжди конкретна (Ф. Бекон). Тому питання з другим мозком людини слід розглядати з позицій визначеності, а не абстрагованості й фантазування.

Автори розглядають мікробіоту як подібне до тварин і людей соціальне співтовариство, уникаючи терміну суспільство, яке ясніше вказує на єдність схожих суб'єктів за рядом визначальних ознак. Іншими словами, співтовариство – це взаємозв'язок і взаємовплив декількох громад або груп, які об'єднані за деякими ознаками. В такому випадку, якщо мікробіота – це співтовариство, то з чим собі подібним вона взаємозв'язана?

Відмінність суспільства або співтовариства людей – носіїв психічних, інтелектуальних, моральних, етичних, естетичних та інших ознак – від інших біологічних видів тваринного світу і полягає саме в наявності вищезгаданих ознак тільки в людському соціумі.

Коли ми говоримо про повсюдно поширений термін «соціальний» і безпідставно переносимо його на весь тваринний світ, необхідно відзначити ряд ознак, можливо спірних, які визначають його значення.

По-перше, це наявність ієрархії. Немає ієрархії – немає суспільства, колективу, групи і т. д. Первісна сукупність людей перетворилася на примітивне суспільство із соціальними ознаками тільки при виникненні й розвитку ієрархії. Але це тільки передумови для соціальних відносин.

По-друге, кожен член соціуму виконує певну роль. Автори порівнюють людський соціум з мікробним. Ще в 70-ті роки минулого сторіччя відомий соціолог проф. А.С. Кон у монографії «Социология личности» ясно вказав на це. Наприклад, людина постійно вільно або мимоволі, свідомо або

несвідомо виступає в різних ролях відносно оточуючих осіб. Це може бути роль батьків, дітей, начальників, підлеглих, вчителів, учнів, водіїв, пішоходів і т. д. Усі ці ролі формуються соціальними детермінантами.

По-третє, при підході до цього питання з позицій метафізичних аналогій (скільки їх можна знайти в нашому світі?) можна відшукати схожі ієрархічні й призначені моменти у тварин (взаємостосунки самців, самок, дитинчат тощо). Проте, життя тварин навіть з відносно розвиненою нервовою системою, наприклад ряду савців, регулюється на інстинктивному рівні виживання і розмноження, а не соціальному. Тому порівняння авторів людського соціуму з т. з. мікробним є чисто схоластичним.

Це стосується й оригінальних міркувань авторів про альтруїзм мікроорганізмів. Альтруїзм – це одна з форм саме людських відносин. Це, перш за все, духовна, а не біологічна потреба людини як «вінця природи» задовольнити своє відчуття сорому, співпереживання за інших. Це безкорислива спроба якоюсь мірою вирівняти бракувальні потреби і можливості членів людського соціуму. Це право на справедливість через совість.

Аргументація авторів про взаємодію старших і молодших колоній мікроорганізмів, тим більше, імперативні дії між ними через приклад апоптозу, «запрограмовану загибель окремих клітин на користь всієї популяції» (цит. за авт.), суперечить суті цього явища. Апоптоз клітин – це саме запрограмований процес на генному рівні, а не через вплив (наказ) інших, старших клітин.

Біологічні особливості поведінки незрілих і зрілих мікробних клітин, які діють в автономному, запрограмованому режимі, залежать від рівня і періоду дозрівання мікробної клітини, а не від «альтруїстичних» і «егоїстичних» устремлінь мікробної популяції. Приклад із взаємостосунком бактеріофага T4 і *E. coli*, швидше за все, вказує на ступінь авідності *E. coli*, який може бути різним в одній популяції, а не на «споріднений альтруїзм». У тваринному світі на будь-якій стадії розвитку го-

ловне інстинкт виживання, а не соціальні взаємини, яких там просто немає.

Далі автори нагадують, що органами і клітинами організму людини управляє мозок. Але ж мозок, хоча і найголовніша, але частина нервової системи людини, в яку входять й інші складники з регулюючою, трофічною, відновною, імпульсною ... функціями. При дефекті цих структур мозок не може повною мірою виконувати свої генетично запрограмовані функції.

На думку авторів, мікробіоту можна розглядати як аналог нервової системи людини за рядом критеріїв. Розглянемо деякі з них.

1. Наявність контактів між мікробними клітинами, які нібито схожі із синапсами нервових клітин людини, дозволяє припустити, що це елементи нервової системи мікробіоти. Проте правильно було відзначено, що вони тільки схожі і не більше. Якщо розлити воду на лаковану поверхню або подивитися в чашку з кавовою гущею, то можна розгледіти і острови, і перешийки, і судженого, і рідженого, і навіть аксони нервових клітин.

2. Згідно із законом діалектики про перехід кількості в якість і враховуючи, що мікробів у людському організмі, як відзначають автори, набагато більше, ніж нервових клітин, слід припустити, що насправді мікробіота людини на порядок більш розвинена, ніж її мозок. А з урахуванням того, що світ мікроорганізмів сформований раніше від появи людини як біологічного виду, напрошується сакраментальний висновок, що насправді людиною керує не її мозок, а мікробіота. Звідси відразу зрозумілі й пояснені всі проблеми і нещастя людства. Хоча, з іншого боку, чим більший мікробний спектр в організмі людини, тим він розвиненіший? Значить, розвиток цивілізації також залежить від мікробіоти, а не від людського розуму. Дякуємо тобі, мікробіото.

3. Наявність загальних для людини і мікробіоти специфічних рецепторів, малих молекул, а також стимуляції бактерій нейромедіаторами людини через еволюційну адаптацію, на думку авторів статті, служить доказом схожості (добре хоч не ідентичності) мозку людини і мікробіоти як другого мозку мікроорганізмів. Тим часом еволюційна адаптація включає не тільки пристосованість, виживання, але й розвиток. Тобто оскільки мікроорганізми з'явилися раніше від людини, то в процесі еволюції їх «нервова система» має бути досконалішою від людської?! Шкода, що цього не сталося.

4. Не зовсім зрозуміла теза авторів у контексті саме цієї статті про вплив біологічних чинників на соціальну поведінку людей. Якщо мати на увазі (думка авторів), що мікробіота через медіатори або іншим шляхом впливає, а якщо у неї є нервова система, то, значить, і визначає соціальну поведінку людей, тоді дійсно з'ясовано багато вчинків людей! Психологи, відпочивайте!

Насамкінець хотілося б відзначити, що мікробіота – це примітивна сукупність клітин, що діє в автономному режимі з метою виживання через розмноження. Ніяка мікробіота, навіть з ефемерною суперрозвиненою нервовою системою, не змогла б досягти рівня фантастики, запропонованої людським мозком.

І, незважаючи на те, що ряд фантастичних припущень надалі підтвердилися, все ж ця стаття поступається роману С. Лема «Солярис», в якому нежива субстанція океану також володіла мозком. Куди там нашій мікробіоті. Проте все у нас ще попереду!

Отримано 28.02.2012 р.

І.В. Богадельніков

«ХТО В ОКЕАНІ БАЧИТЬ ТІЛЬКИ ВОДУ, ТОЙ НА ЗЕМЛІ НЕ ПОМІЧАЄ ГІР»

В. Висоцький

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Суперечки про роль і місце людини серед інших представників тваринного світу були й раніше та не припиняються досі. При цьому більшість учених і філософів ще в старовині погодилися з Гомером, який говорив, що «між всіляких істот, які дихають і ходять, тут, на нашій землі, людина найбільш жалюгідна» [1]. Пізніше великий Луї Пастер сказав: «Панове, останнє слово буде за мікробами!» Сьогодні, для еволюціоністів, такий погляд є альфою і омегою.

Тому немає необхідності повторювати широко відомі дані відносно представництва мікробної частини в геномі суперорганізму (менше 1 %!), тривалості життя цих об'єктів, кількісних співвідношень мікробного та тілесного, швидкості розмноження та інших характеристик мікроорганізмів і людини. Вони всі не на користь людини. Проте важливий один момент – всі ці переваги виявляються в тимчасовому аспекті, що розтягується на сотні, тисячі й мільйони років.

Перш, ніж відповідати опонентам, хотілося б уточнити сам предмет обговорення. На жаль, більшість лікарів і науковців в нашій країні, у тому числі й опоненти, ототожнюють з мікробіотою не чітке і складноутворене структурне співтовариство мікроорганізмів, які поєднані між собою, створюючи біоплівку, що покриває всі слизові оболонки й шкіру (як рука в рукавичці), весь людський організм, що сьогодні у всьому світі позначається як невидимий орган людського організму. А те, від чого щодня звільняється людина (відходи, шлаки, у тому числі і відпрацьовані і такі, що втратили свою активність і значущість для організму різні фекальні мікроорганізми, перероблені продукти харчування), що носить сумарну назву фекалії. При цьому бактеріологічне дослідження фекальної мікрофлори і малою мірою не відображає процесів, що відбуваються не тільки в біоплівці, але й в самих фекаліях [2-5], а самі бактеріологічні дослідження калу, на думку авторитетних учених,

є «дорогими... трудомісткими дослідженнями з невисокою (якщо не з нульовою) віддачею» [3, 4]. Але, збочена і стійка мікробіологічна ейфорія в нашому співтоваристві, відносна простота методу бактеріологічного дослідження фекалій і мода на цей вид обстеження, його прибутковість (ще римський імператор Веспасіан вважав, що гроші не пахнуть), а об'єднані статистикою такі дослідження ще приносять дослідникам наукові звання, незважаючи на їх низьку інформативність (з більш, ніж 600 видів, визначають тільки 10-15), примушують повсюдно шукати саме у фекаліях причину всіх бід людства. Ні в Європі, ні в Північній Америці таких досліджень не проводять, оскільки це просто смішно. В цьому випадку повністю згоден з опонентами, якщо фекалії порівняти з людським мозком, то стає сумно. Але ви не з тим порівнюєте, панове!

Завжди дуже приємно, коли твоїм роботам приділяють увагу. Тому з великим задоволенням прочитав рецензію д.мед.н. Бондаренко А.М. (на жаль, особисто не знайомий) і доц. Суремченко М.С. (знайомий особисто). Обидві рецензії критичні. І в основу своєї критики автори поклали презумпцію переваги Людини над рештою всього біологічного життя на Землі. І що найбільше образило рецензентів, так це порівняння людського мозку з мікробіотою.

Д.мед.н. Бондаренко А.М. в цілому підтримав роботу. Більше того, з урахуванням того, що вона «...так зачепила наукову громадськість...» виступив у мій захист, привівши свій особистий досвід стосовно висловлювання нестандартних ідей. Написав все це Бондаренко А.М. інтелігентно й дуже тактовно, угледівши в роботі «Дуже позитивний ефект цієї статті – вона сколихнула інертні наукові маси» і навіть припустив можливість майбутнього у цих ідей «але хто знає, може в його роботі і є приховане значення, яке нам стане доступним у майбутньому?». Велике спасибі. Що стосується

зауваження відносно людей-гнотобіотів, які «реально і штучно існуючі...» то тут, Ви, шановний добродію, використовуючи Вашу термінологію, «загнули». Таких у принципі немає, так само, як не може бути людей без ДНК і так далі. Є літературний образ у творах Джека Лондона, Пушкіна, Лермонтова та ін., де цей вираз має на увазі наявність у людей відхилень (як збиткових, так і видатних) від загальноприйнятих норм, явищ і так далі. Але це вже інша історія.

Навпаки, доц. Сурененко М.С. піддав роботу суворій критиці, використавши такі терміни, як метафізика і схоластика. Але мені важко дискутувати з доц. Сурененком М.С. навіть не тому, що зауваження є емоційними на кшталт: цього не може бути, тому, що бути не може. Мені уявляється, що сьогодні, в 21 столітті, спростовувати вислови типу «Значить розвиток цивілізації також залежить від мікробіоти, а не від людського розуму. Дякуємо тобі, мікробіото.», і далі висновок «Насамкінець хотілося б відзначити, що мікробіота – це примітивна сукупність клітин, що діє в автономному режимі з метою виживання через розмноження», навряд чи ефективно. Для посилення висловів опонента не вистачає тільки цитат класиків марксизму-ленінізму про перевагу комуністичного мозку над останніми. Всі відповіді на сумніви опонента широко і доступно, вже не менше 50 років, викладені в літературі (див. бібліографію).

Щоб доповнити свої відповіді, хочу навести наступні дані. Мікроорганізми, що виникли 3,4 мільярди років тому, в результаті своєї еволюції, безперервного розмноження, селекції (виживає сильний, тобто більш пристосований) і відбору кращих, весь цей час, живучи в природі, в організмах тварин і ранніх людей, нарешті, створили ідеальне для себе місце існування у вигляді *Homo sapiens*. Але чому саме *Homo sapiens*? Та тому, що він націлений передусім на активне добування їжі, забезпечує її різноманітність, динамічно пересувається, створює комфортний температурний режим (термостат) і проживання. Надання цьому середовищу (*Homo sapiens*) здатності мислити, думати, трудитися, спілкуватися і так далі було тим еволюційним кроком, яким мікроорганізми наділили всіх *Homo*, але не в нагороду, а для свого «спокійного» існування, зумовлюючи його (та і свої) переваги в природі на подальші сторіччя над всіма іншими біологічними організмами. І як не сумно буде знати шановному Миколі Степановичеві, *Homo sapiens* був далеко не перший, а тільки

сьомий з роду *Homo*. І дійсно, адже був австралопітек (ця тупикова гілка розуму виродилась близько 2 млн років тому), була «людина уміла» (вимерла 1,5 млн років тому), одночасно з нею співіснувала «людина прямостояча» і яка ще не зникла, коли з'явилася «людина розумна» (200 тис. років тому). Наші предки співіснували з різновидом прямостоячої людини – неандертальцем, який вимер тільки 25 тис. років тому. Одночасно відбувалося й вдосконалення людини: 60 тис. років тому з'явилася популяція, яка має релігію, 30 тис. років тому – яка володіє мистецтвом і майстерністю полювання на великих тварин [6]. Так ким же і як скеровується еволюційний процес? Невже, як вважає доц. Сурененко М.С., зусиллям мозкової діяльності? Ні, він скеровувався мікроорганізмами. Про можливість такого розвитку подій, які обумовлюють еволюційне поліпшення роду *Homo*, свідчать наявні дані про кількість ретроелементів (попередників ретровірусів) у людському геномі, які, як доводить відомий російський учений М.В. Супотницький [7] додають виду здатність до багатоваріантності еволюційних відповідей на зміни довкілля. Крім того, завдяки надмірності створюваного ендегенними ретроелементами генетичного матеріалу, під тиском природного відбору відбувалося ускладнення виду (анагенез) і/або його «розщеплення» на дочірні види (кладогенез). Початкові види, які в умовах мінливого середовища стали неадаптивними, вимерли. Що ми й маємо сьогодні. Тут природне запитання: чому «примітивні» прокаріоти (без'ядерні клітини, тобто бактерії) не втратили свого значення після утворення досконаліших, таких, що володіють високою пристосованістю еукаріот (ядерних клітин). Означає прокаріоти потрібні і без них не можна!?

Цікаву відповідь на це запитання дав академік Г.А. Заварзін: «Фокус полягає в тому, що новий організм може встановити себе тільки в тому випадку, якщо він відповідає існуючому співтовариству. Якщо він не відповідає цьому співтовариству, він в нього вписатися не може. Звідси випливає, що старе має бути збережене як необхідна попередня умова для стійкого існування нового. За великою шкалою еволюція відбувається не шляхом заміни, але адитивно, оскільки нові члени виживають тільки в тому випадку, якщо вони відповідають існуючим співтовариствам. Нове накладається на старе, і старе має бути збережене як попередня умова для існування нового. При цьому функціональна структура не змінюється, незважаючи на часткові субституції... мікроби залиша-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

ються базисом планетарної системи підтримки життя» [8-10].

Література

1. Тарантул В.З. Геном человека. Энциклопедия, написанная четырьмя буквами / В.З. Тарантул // Языки славянской культуры, 2003. – 396 с.
2. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.С. Иконников. – М., 2004. – 234 с.
3. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность / А.Н. Маянский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – N 2. – С. 61-64.
4. Осипов Г. Невидимый орган – микрофлора человека. – <http://www.rusmedserv.com/microbdia/invisibleorgan.htm#b6>.
5. Ширококов В.П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / В.П. Ширококов. – К., 2011. – 1000 с.
6. Что такое? Электронный словарь. – <http://www.chtotakoe.info>
7. Супотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов / М.В. Супотницкий. – М.: Вузовская книга, 2009. – 400 с.
8. Заварзин Г.А. Особенности эволюции прокариот / Г.А. Заварзин. – М.: Наука, 1987. – С. 144-158.
9. Заварзин Г.А. Развитие микробных сообществ в истории Земли / Г.А. Заварзин. – М.: Наука, 1993. – С. 212-222.
10. Заварзин Г.А. Эволюция микробных сообществ (Доклад, прочитанный на теоретическом семинаре геологов и биологов «Происхождение живых систем». 15-20 августа 2003 г., Горный Алтай, стационар «Денисова Пещера»). – <http://www.evolbiol.ru/zavarzindok.htm>

Р.С. Окреме спасибі хочу сказати головному редакторові журналу, член-кореспонденту НАМН України, професору Андрейчину М.А. за можливість публікації в журналі й участь у дискусіях на спірні й цікаві наукові теми.

Отримано 29.11.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 61(092)

ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА ОЛЬГИ МИКОЛАЇВНИ ДОМАШЕНКО



Улітку цього року професор кафедри інфекційних хвороб і епідеміології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького Ольга Миколаївна Домашенко отримала багато привітань з нагоди славного ювілею.

О.М. Домашенко народилась у м. Макіївка, що на Донеччині. Після закінчення з відзнакою Донецького державного медичного інституту та інтернатури за спеціальністю інфекційні хвороби розпочала трудову діяльність у медико-санітарній частині шахтоуправління «Восход» м. Сніжне Донецької області на посаді ординатора інфекційного відділення. Згодом навчалась в аспірантурі на кафедрі інфекційних хвороб Донецького медичного інституту. У 1983 р. під керівництвом професора Зої Всеволодівни Крюкової захистила кандидатську дисертацію на тему «Прогностичне і діагностичне значення дослідження функціональної активності нейтрофілів крові і реакції імунотаксису при вірусному гепатиті-мікст». Довгий час працювала на цій же кафедрі на посаді асистента і доцента.

Наполегливо виконуючи педагогічну і навчально-методичну роботу, Ольга Миколаївна успішно займалась лікувальною і консультативною справою, проводила наукові дослідження, узагальнювала свій науково-практичний досвід.

Неодноразово брала участь у ліквідації епідемічних спалахів гострих кишкових інфекцій, у тому числі черевного тифу, псевдотуберкульозу, ерсініозу, холери в Донецькій області. Працюючи в 90-х роках збіглого століття на спалахах псевдотуберкульозу, вирішила поглиблено дослідити псевдотуберкульоз та ерсініоз у Донецькому регіоні й наладила зв'язки з цієї проблеми з російськими науково-дослідними центрами (професори Ценьова Г.Я., Гурлева Г.Г., Карбишев Г.Л.). Зав-

дяки цілеспрямованості та за підтримки тодішнього завідувача кафедри інфекційних хвороб професора Лева Самуїловича Бондарева впровадила клінічну і лабораторну діагностику псевдотуберкульозу та ерсініозу, експрес-методи виявлення цих захворювань. Багатий клінічний і дослідницький матеріал узагальнила у докторській дисертації на тему «Генералізовані форми ерсініозу і псевдотуберкульозу, клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості, оптимізація лікування», яку блискуче захистила у 2009 р. Через два роки Ользі Миколаївні було присвоєне вчене звання професора кафедри інфекційних хвороб.

Основними напрямками наукової діяльності Ольги Миколаївни є проблеми природно-осередкових інфекційних хвороб і хронічних вірусних гепатитів у Донецькому регіоні. Завдяки її зусиллям у Донецькій області вперше діагностовано гарячку Західного Нілу.

З 2005 р. Ольга Миколаївна Домашенко успішно за сумісництвом виконує обов'язки головного позаштатного спеціаліста з інфекційних хвороб Управління охорони здоров'я Донецької області, робить вагомий внесок у розвиток інфекційної служби області, активно працює консультантом обласного гепатологічного центру.

Професор О.М. Домашенко є автором понад 180 наукових праць, 2 винаходів, 6 навчально-методичних посібників, співавтором національного підручника з інфекційних хвороб. Ольга Миколаївна – активний член Асоціації інфекціоністів України, учасник майже всіх науково-практичних конференцій і з'їздів інфекціоністів України. Ця вродлива, привітна й інтелігентна жінка вирізняється самовідданою працею на ниві підготовки лікарів і допомоги інфекційним хворим, користується великим авторитетом серед колег, студентів і пацієнтів. За внесок у розвиток інфекційної служби Донецької області має грамоти Міністерства охорони здоров'я України, Головного управління охорони здоров'я Донецької області.

Щиро зичимо ювілярці доброго здоров'я, особистого щастя, нових творчих успіхів на ниві науки, в лікувально-консультативній роботі та у вихованні молодого покоління лікарів.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб і епідеміології
Донецького національного медичного університету
ім. М. Горького, друзі, колеги.*

Отримано 3.12.2012 р.

ДОБРО ПАМ'ЯТАЄТЬСЯ



Минуло 95 літ з дня народження відомого інфекціоніста професора Людмили Іванівни Богачик, а через рік сповниться 30 літ, як її не стало.

Старше покоління лікарів, насамперед інфекціоністів, добре пам'ятає цю вродливу, статечну, високоосвічену жінку, її змістовні лекції та повчальні клінічні обходи хворих, а ще лагідний голос і вишукану українську мову.

Народилась Людмила Іванівна 1917 р. в селі Стефанівці Томашпільського району, що на Вінничині. Лікарську освіту здобула в Київському медичному інституті (нині – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця). Опісля навчалась в аспірантурі при кафедрі патологічної фізіології цього ж інституту, але на заваді стала війна.



У трагічні воєнні роки трудилась дільничним лікарем, очолювала інфекційну лікарню в рідній області. Згодом викладала у фельдшерсько-акушерській школі, працювала в музеї-садибі М.І. Пирогова. Проте не полишала мрію повернутись до наукової роботи, і 1949 р., маючи практичний досвід лікаря-інфекціоніста, вступила до аспірантури при Київському науково-дослідному інституті інфекційних хвороб.

Згодом успішно захистила кандидатську (1955 р.) і докторську (1967 р.) дисертації, присвячені тогочасній проблемі висипного тифу. Дуже пишалась своїм науковим керівником і консультантом видатним епідеміологом, академіком Л.В. Громашевським, неодноразово висловлювала йому вдячність за освоєння методології наукових досліджень і за вироблене уміння до епідеміологічного мислення. Надалі вміло застосовувала клінічні та епідеміологічні методи в поєднанні, що допомагало у складних ситуаціях розпізнати інфекційне захворювання і вчасно надати кваліфіковану допомогу пацієнтові.

Деякий час працювала асистентом на кафедрі інфекційних хвороб Запорізького інституту вдосконалення лікарів, а з 1963 р. по 1981 р. – в Тернопільському державному медичному інституті (тепер – медуніверситет ім. І.Я. Горбачевського) на посаді завідувача кафедри інфекційних хвороб і епідеміології, наступні 1,5 року – професором цієї ж кафедри, аж до виходу на пенсію за станом здоров'я. Всі ці роки очолювала обласне науково-медичне товариство інфекціоністів, брала активну участь у конференціях і з'їздах республіканського товариства.

У характері цієї людини скромність поєднувалась із почуттям власної гідності, що спонукало співробітників вести себе ввічливо, своєчасно й якісно виконувати всі доручення.

Саме на тернопільський період припав розквіт творчої діяльності Людмили Іванівни Богачик. Щедро ділилась своїми знаннями і досвідом з молодими лікарями, сприяла їх професійному і творчому зростанню. Так, навчаючись у клінічній ординатурі, я отримав доручення розробити диференційну діагностику найважливіших інфекційних хвороб, щоразу двох інших нозологічних форм за єдиною схемою: спільні клінічні ознаки, що диктують необхідність розмежування; епідеміологічні та клінічні відмінності; лабораторне підтвердження. Опорні та вирішальні ознаки кожної хвороби треба було



підкреслити кольоровим олівцем. Складені диференційно-діагностичні таблиці професор ретельно обговорювала зі мною, вказуючи на допущені неточності. Під кінець навчання я мав декілька товстих зошитів, списаних такими таблицями. Щомісяця проводились клінічні та за потреби – патанатомічні конференції, на яких виступали не тільки досвідчені лікарі, а й обов'язково молоді. Користуючись складеними таблицями, мені пропонувалось дати своє обґрунтування діагнозу, а також висловити міркування про здійснені лікувальні заходи.

Така методика діагностики в той час була найбільш раціональна, адже лікар спирався переважно на клініко-епідеміологічні дані, тому що рівень лабораторних й інструментальних обстежень був відносно низький. Це зараз, за допомогою ІФА, ПЛР, УЗД, КТ і МРТ, можна швидко і непомильно підтвердити або заперечити гадану етіологічну природу захворювання.

Професор Л.І. Богачик була хорошим діагностом, у складних клінічних випадках їй допомагала інтуїція як наслідок багаторічних спостережень і клінічних роздумів. Для лікування хворих відбирала мінімум необхідних препаратів, рішуче виступала проти поліпрагмазії. До пацієнтів ставилась із особливою шаною, можна сказати – з благоговінням. Була абсолютно безкорисливою, що нечасто має місце сьогодні, в період дикої комерціалізації медицини. Через багато років можна було зустріти літніх людей, які тепло згадували професора-жінку «в окулярах», що врятувала їх у молоді роки.

За ініціативи завідувачки кафедри було проаналізовано тисячі історій хвороб, опубліковано сотні статей в наукових журналах і збірниках. Значного успіху досягнуто в оптимізації патогенетичної терапії вірусних гепатитів і гострих кишкових інфекцій. Отримані результати доповідались на багатьох наукових форумах. Видано ряд методичних рекомендацій, які впроваджено в широку лікарську практику.

Маючи солідний багаж професійних знань, Людмила Іванівна все ж серйозно готувалась до кожної лекції чи практичного заняття зі студентами. Виробила оригінальну методику викладання інфекційних хвороб, у якій акцент робився на відбір найважливіших даних і їх максимальне унаочнення. Неодноразово нагадувала нам, що із всіх видів пам'яті найміцніша зорова, а тому викладач повинен найбільше залучати зоровий аналізатор студента. У навчальному процесі широко використовувались таблиці, малюнки, муляжі та інші наглядні засоби, більшість із них виготовлялись нами самотужки. Звичайно, вони серйозно уступали теперішній комп'ютерній технології, але й мали важливу перевагу: викладач був більше наближений до студента.

Із плином часу багато чого вивітряється з пам'яті, але творці добра, до яких належала Людмила Іванівна Богачик, не забуваються.

М. Андрейчин, професор

ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОЇ ЛЮДИНИ



24 жовтня 2012 р. пішов із життя Валерій Митрофанович Фролов – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ДЗ «Луганський державний медичний університет», зав. відділом екологічної генетики та імунології Українського наукового центру медичної генетики НАМН України.

Видатний вчений народився 14 серпня 1950 р. у м. Олексіївка Воронежської (нині Білогородської) області Росії. Закінчив із золотою медаллю Олексіївську середню школу № 1 ім. М.С. Ольмінського, з відзнакою – Воронежський державний медичний інститут ім. акад. М.Н. Бурденка (1973 р.), клінічну ординатуру та аспірантуру на кафедрі інфекційних хвороб і епідеміології своєї Alma mater.

В 1979 р. у спеціалізованій Раді при ІІ Московському державному медичному інституті ім. М.І. Пирогова захистив кандидатську дисертацію, присвячену клінічній імунології та імунореабілітації хворих на вірусні гепатити. У той час ця наукова тема була новою і потребувала нових методологічних підходів, тому значна частина роботи виконана в м. Ризі, у Латвійському гепатологічному центрі, під керівництвом видатного імунолога Х.М. Векслера. Тоді ж почалися багаторічні експериментальні і клінічні дослідження імунорегуляторної ролі та патогенетичного значення природного інгібіруючого фактора (ПІФ) в системі імунологічного гомеостазу, які проводились В.М. Фроловим сумісно з автором відкриття цього феномену Н.В. Журавльовою. Отримані результати стали фундаментом створення імунометаболічної концепції патогенезу інфекційних хвороб, яка повною

мірою була розкрита на моделі бешихової інфекції у докторській дисертації В.М. Фролова (1986 р.).

На 1973-80 рр. припав цикл досліджень імуномодуляційних властивостей кумису з коров'ячого молока, різноманітних фітопрепаратів. За матеріалами цих досліджень, які були представлені на ВДНГ (м. Москва), автор нагороджений срібною медаллю.

З 1978 по 1986 рр. займав посаду асистента, потім доцента кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Воронежського державного медичного інституту ім. акад. М.Н. Бурденка. У 1986 р. очолив кафедру інфекційних хвороб та епідеміології Луганського державного медичного інституту (нині університету), якою керував протягом 26 років. У 1988 р. отримав вчене звання професора.

У наступні 15 років В.М. Фролов зосередився на вивченні проблем екологічної імунології промислового регіону Донбасу, розробці раціональних підходів до імунокорекції та імунореабілітації хворих з хронічними інфекційними процесами (рецидивна бешиха, повторні ангіни, хронічні вірусні гепатити В і С). Кафедра була клінічною базою Фармкомітету СРСР.

У 1993 р. обраний дійсним членом Нью-Йоркської Академії наук, в 1995 – почесним професором Луганського державного медичного університету, нагороджений золотою медаллю Польської Академії наук. Указом Президента України присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (2008 р.).

У 1993-1999 рр. проф. В.М. Фролов був експертом ВАК України за спеціальністю «Інфекційні хвороби», а з 1995 р. – за спеціальністю «Клінічна імунологія».

В 1999 р. кафедра, яку очолював проф. В.М. Фролов, стала клінічною базою Державного Фармакологічного центру МОЗ України. Головна увага приділялась розробці раціональних підходів до імунореабілітації хворих на основі оптимальних комбінацій імуноактивних препаратів природного походження і фітокомпозицій.

З 1998 р. очолював відділ екологічної імунології і генетики Українського наукового центру медичної генетики. Проведено значний обсяг досліджень впливу екологічно несприятливих факторів довкілля на імунний статус і цитогенетичні показники, описано синдром екологічного імунодефіциту (разом з проф. Г.М. Дранником), розроблено імунореабілітацію хворих із синдромами підвищеної і хронічної втоми, хронічним гепатитом С.

За допомогою проф. В.М. Фролова захищено понад 100 докторських і кандидатських дисертацій. Він був членом редакційних колегій та редакційних рад журналів «Імунологія та алергологія», «Український медичний альманах», «Сучасна гастроентерологія», «Сучасні інфекції», «Інфекційні хвороби», «Фітотерапія», а також замісником головного редактора наукового збірника «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології».

Проф. В.М. Фроловим – автор (співавтор) більше 20 монографій та підручників, 1000 статей, 250 патентів, авторських свідоцтв і раціоналізаторських пропозицій.

Мав вищу лікарську категорію зі спеціальностей «Інфекційні хвороби» та «Клінічна імунологія». Брав активну участь у ліквідації епідемії дизентерії у м. Луганську і Лутугинському районі (1989), черевного тифу в м. Луганську (1992 р.), вірусних гепатитів А та Е у м. Кіровську (1995 р.) і гепатиту А в м. Суходольську (2003 р.).

У зв'язку з багаторічною творчою лікарською та організаційною роботою нагороджений почесними грамотами Луганської обласної держадміністрації, медаллю Луганської обласної ради «За заслуги перед Луганщиною». Був лауреатом Всеукраїнського конкурсу «Золота фортуна».

Численні учні, друзі та колеги глибоко сумують з приводу передчасної смерті професора Валерія Митрофановича Фролова і висловлюють співчуття рідним.

*Правління Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив кафедри інфекційних хвороб та епідеміології
Луганського державного медичного університету.*

Отримано 3.11.2012 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.

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 (СИ).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають «та ін.» («и др.», «et al.»), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До усіх статей додається резюме (до 1/3 сторінки) та ключові слова українською й англійською мовами.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF). 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