

4(78)2014

- ВІЛ-інфекція в Україні
- Хронічний гепатит С
- ВІЛ/HCV-коінфекція
- Токсоплазмоз
- Бешіха
- Хвороба Лайма

4(78)2014

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 (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
Л.Я. Ковальчук,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарьов,
Ю.І. Кундієв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
В. Гальота (Бидгощ, Польща),
Б.А. Герасун (Львів),
О.А. Голубовська (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
Г.М. Дубинська (Полтава),
О.К. Дуда (Київ),
В.І. Задорожна (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.З. Карімов (Сімферополь),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
І.П. Колеснікова (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
Л.В. Мороз (Вінниця),
В.Д. Москалюк (Чернівці),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
С. Маріна (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
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 друкованого 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 публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини

Журнал включено до міжнародних наукометричних баз Google Scholar та Index Copernicus

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.

Одержуван 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 № 7 від 6.10.2014 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 8.10.2014 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

CONTENTS

Пам'яті ректора Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
члена-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України,
професора *Леоніда Якимовича Ковальчука* 5

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Проблема ВІЛ-інфекції в Україні і участь лікарів
загальної практики – сімейної медицини в її ви-
рішенні

EDITORIAL

Andreychyn M.A. (Ternopil)

7 Problem of HIV-Infection in Ukraine and
Participation of General Practitioner – Family
Medicine in Its Decision

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Рябоконт Ю.Ю., Андрейчин М.А., Абрамов А.В., Іпа-
това Д.П. (Запоріжжя, Тернопіль)*

Показники функції ендотелію у хворих на хро-
нічний гепатит С з криоглобулінемією на тлі про-
тивірусного лікування

Возна Х.І. (Чернівці)

Дисфункція ендотелію при ВІЛ/HCV-коінфекції

Мамедова Е.С., Корчинський М.Ч. (Київ)

Зміни при УЗД у пацієнтів з коінфекцією ХГС/
ВІЛ залежно від рівня клітин CD4

Грижак І.Г. (Івано-Франківськ)

Ефективність лікування церебрального токсо-
плазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб з використан-
ням імуноглобулінів людини

Ліпковська І.В. (Одеса)

Гіперчутливість до антигенів *T. gondii* у хворих
на інфекційні недуги, що перебігають
на тлі латентної форми токсоплазмозу

*Ільїна Н.І., Чемич М.Д., Захлебаєва В.В., Капустян Н.О.
(Суми)*

Клінічні та епідеміологічні особливості сучас-
ної бешихи

Ніколов В.В. (Тернопіль)

Сучасна клініко-епідеміологічна характеристика
бешихи в Болгарії

Терьошин В.О., Соцька Я.А., Круглова О.В. (Луганськ)

Ефективність ентеросорбенту «Біле вугілля» в
комплексному лікуванні хворих на первинну
бешиху

Трихліб В.І. (Київ)

Шкірні прояви при хворобі Лайма

Волосовець Т.М. (Київ)

Перебіг катарального гінгівіту, генералізовано-
го пародонтиту початкового та І ступеня в осіб
різного віку на тлі персистуючої герпесвірус-
ної інфекції

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Ryabokon Yu.Yu., Andreychyn M.A., Abramov A.V.,
Ipatova D.P. (Zaporizhzhia, Ternopil)*

13 Indicators of Endothelium Function of at Patients
with Chronic Hepatitis C with Cryoglobulinemia
During Antiviral Treatment

Vozna Kh.I. (Chernivtsi)

20 Endothelial Disfunction at HIV/HCV-Coinfection

Mamedova E.S., Korchynsky M.Ch. (Kyiv)

24 Changes in Ultrasound Diagnostics in Patients
Coinfected with HCV/HIV Depending on the
Number of Cells CD4

Hryzhak I.H. (Ivano-Frankivsk)

30 The Effectiveness of Cerebral Toxoplasmosis
Treatment in HIV-Infected Persons with Human
Immunoglobulin Use

Lipkovska I.V. (Odesa)

35 Hypersensitiveness to Antigens of *T. gondii* for
Patients with Infectious Diseases Which Run
Across on Background of Toxoplasmosis Latent
Form

*Ilyina N.I., Chemych M.D., Zakhlebayeva V.V., Kapustyan N.O.
(Sumy)*

39 Clinical and Epidemiological Peculiarities of the
Modern Erysipelas

Nikolov V.V. (Ternopil)

42 Modern Clinical and Epidemiological
Characteristics of Erysipelas in Bulgaria

Tieryoshyn V.O., Sotska Ya.A., Kruhlova O.V. (Luhansk)

45 Effectivity of Enterosorbent «Bile Vuhillya» at
Complex Treatment of Patients with Primary
Erysipelas

Trykhlib V.I. (Kyiv)

49 Skin Manifestations of Lyme Disease

Volosovets T.M. (Kyiv)

52 Features Catarrhal Gingivitis Primary, Generalized
Parodontitis and I Degree, Associated with
Persistent Herpes Virus Infection in Different Age
Groups

ЗМІСТ

Кармазіна Г.М. (Львів)

Оцінка ступеня тяжкості та можливості прогнозування перебігу гострого кишкового клембсієльозу у дітей першого року життя

Андрейчин Ю.М. (Тернопіль)

Моделювання слизової оболонки верхньощелепних синусів на тлі токсичного гепатиту в експерименті

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Копча В.С., Копча Ю.В. (Тернопіль)

Патогенетичне обґрунтування лікування хворих на грип та інші ГРВІ

Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г., Федчишин Н.Ф. (Тернопіль)

Близькосхідний респіраторний синдром

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

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

Клінічні протоколи – допомога чи перешкода?

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Малий В.П., Боднар Я.Я., Губіна-Вакулік Г.І., Гололобова О.В., Абду Ж. (Харків, Тернопіль)

Випадок завезеної тропічної малярії з летальним наслідком: патоморфологічні зміни

Копча В.С., Борак В.Т. (Тернопіль)

Випадок ін'єкційного ботулізму

Ничик Н.А., Сніцаренко С.В. (Тернопіль)

Біліарна гамартома

РЕЦЕНЗІЇ

Андрейчин М. (Тернопіль)

Малый В.П., Мальцев Д.В. Острая печеночная недостаточность у больных вирусными гепатитами и герпесвирусными инфекциями. – Харьков: Вид-во ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014. – 216 с.

CONTENTS

Karmazina H.M. (Lviv)

57 Severity Assessment and Possibilities of Acute Intestinal Klebsiellosis Picture Prognosis in Children During the First Year of Life

Andreychyn Yu.M. (Ternopil)

61 Experimental Modeling of the Mucosa Maxillary Sinusitis Against on Toxic Hepatitis B

REVIEWS AND LECTURES

Kopcha V.S., Kopcha Yu.V. (Ternopil)

64 Pathogenetic Ground of Patients with Flu and Other ARVI Treatment

Nychyk N.A., Zavidnyuk N.H., Fedchyshyn N.F. (Ternopil)

71 Middle East Respiratory Syndrome

DISCUSSIONS AND THOUGHTS

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

76 Are Clinical Protocols Help or Obstacle?

BRIEF REPORTS

Maly V.P., Bodnar Ya.Ya., Hubina-Vakulik H.I., Hololobova O.V., Abdou J. (Kharkiv, Ternopil)

83 Case of Imported Falciparum Malaria with a Fatal Outcome

Kopcha V.S., Borak V.T. (Ternopil)

88 Case of Injection Botulism

Nychyk N.A., Snitsarenko S.V. (Ternopil)

90 Biliary Hamartoma

BOOK REVIEW

Andreychyn M.A. (Ternopil)

92 Maly V.P., Maltsev D.V. Acute Hepatic Insufficiency for Patients by Viral Hepatitis and herpesvirals Infections. – Kharkov: Vydavnytstvo TOV «Shchedra sadyba plius», 2014. – 216 p.

**ПАМ'ЯТІ РЕКТОРА ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА
НАМН УКРАЇНИ, ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ,
ПРОФЕСОРА ЛЕОНІДА ЯКИМОВИЧА КОВАЛЬЧУКА**



1 жовтня 2014 року викладацький та студентський колектив ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (ТДМУ) втратив свого наставника і керівника – члена-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука.

Усе своє життя він присвятив медицині, допомозі хворим та розвитку медичного університету. Народився Леонід Якимович 15 березня 1947 року в селі Тернівка Ізяславського району Хмельницької області.

Очільник ТДМУ імені І. Я. Горбачевського спершу закінчив Бережанське медичне училище (1967 р.). Спеціальність «Лікар-лікувальник» із кваліфікацією «Лікар-хірург» вже здобув у Тернопільському державному медичному інституті, отримавши диплом спеціаліста у 1973 році. Після закінчення навчання проходив інтернатуру в Тернопільській обласній клінічній лікарні. У 1974-1975 роках працював лікарем-хірургом в селі Устя-Зелене Монастирського району Тернопільської області, а у 1975-1978 роках – лікарем-хірургом, завідувачем хірургічного відділення Великодержкальської лікарні Шумського району Тернопільської області. Починаючи з цього часу, Леонід Ковальчук не обмежувався тільки лікарською

діяльністю, а коло його наукових інтересів охоплювали питання сучасних лікувальних методик і технологій. У 1977 році Л. Я. Ковальчук захистив кандидатську дисертацію на тему «Активність ряду окислювальних ферментів нейтрофілів і лімфоцитів у хворих тиреотоксикозом». Цим він започаткував на Тернопільщині знану сьогодні свою хірургічну школу, що має міцне наукове підґрунтя.

У 1978 році доля закинула його у Кіровоградську область, де Леонід Ковальчук упродовж двох років працював завідувачем хірургічного відділення Знам'янської центральної районної лікарні. У 1980 році він повернувся на Тернопільщину на посаду лікаря-хірурга Тернопільської міської лікарні № 1. Уже з 1981 по 1983 рік Леонід Якимович працював асистентом кафедри хірургії факультету вдосконалення лікарів Тернопільського медичного інституту. Згодом (1983–1987 рр.) він був головним хірургом Тернопільського облздороввідділу. У вересні 1987 року Леонід Ковальчук став завідувачем кафедри шпитальної хірургії № 1 Тернопільського медичного інституту. В 1994-1997 роках обіймав посаду проректора з лікувальної роботи цього навчального закладу.

У серпні 1997 року, зважаючи на вагомий внесок у розвиток тоді ще Тернопільської державної медичної академії (ТДМА) імені І. Я. Горбачевського, його лідерські здібності, вміння прогнозувати, колектив навчального закладу довірив Леоніду Ковальчуку керівництво.

На посаді ректора Леонід Якимович проявив новаторський підхід в організації усіх видів діяльності ТДМА імені І. Я. Горбачевського, яка під його керівництвом отримала статус університету і вийшла в число провідних вищих медичних навчальних закладів України. Його зусиллями відкрито три нові факультети: фармацевтичний, стоматологічний, іноземних студентів; чотири навчально-наукові інститути на базі теоретичних кафедр і перші в Україні Навчально-науковий інститут медсестринства та Навчально-науковий інститут післядипломної освіти.

Кардинально зміцнено матеріально-технічну базу університету, створено видавництво «Укрмедкнига» з власним поліграфічним комплексом, яке є базовим для ЦМК з ВМО МОЗ України і найбільшим сьогодні спеціалізованим медичним видавництвом в Україні, видаються обласні газети «Медична академія» та

«Університетська лікарня». Створено також навчально-оздоровчий комплекс «Червона калина» з конгрес-центром, готелем, комплексом харчування, спортивно-фізкультурною базою та студентським профілакторієм.

Ректор ТДМУ імені І. Я. Горбачевського заслужено здобув такі нагороди та почесні звання: член-кореспондент НАМН України, орден «За заслуги» III ступеня, заслужений діяч науки і техніки України. Леонід Якимович також нагороджений почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України та Міністерства охорони здоров'я, дипломом міжнародного рейтингу «Золота фортуна», його ім'я занесено у «Золоту книгу еліти України». У 2008 році удостоєний звання Почесного професора університету Південної Кароліни (США), у 2014 році – звання Почесного професора Тбіліського державного медичного університету (Грузія). Також нагороджений іменною ювілейною медаллю Братиславського медичного університету (Словаччина), відзнакою «Європейська якість» Європейської бізнес-асамблеї.

З 2009 року Л. Я. Ковальчук очолював постійну комісію Тернопільської обласної ради з питань охорони здоров'я, сім'ї, материнства і дитинства. Його особливо непокоїла необхідність змін в існуючій системі охорони здоров'я. Результатом його діяльності стала Концепція реформування галузі охорони здоров'я Тернопільської області. Леоніда Якимовича турбували також питання підготовки медичних кадрів. До вирішення цієї проблеми він підійшов нестандартно, а саме із застосуванням новітніх інноваційних методик – методики «Єдиного дня», практично орієнтованої моделі навчального процесу (Z-модель), ліній практичних навичок, ОСКІ (ОСПІ), тестових технологій оцінювання, комп'ютерних технологій, віртуальних комп'ютерних програм. Ректор ТДМУ імені І. Я. Горбачевського особливий наголос робив на здобутті студентами-медиками практичних навичок. Саме він уперше в Україні започаткував проект створення університетських лікарень на основі коопераційної моделі. Для підготовки сімейних лікарів Леонід Ковальчук ініціював створення мережі навчально-практичних центрів первинної медико-санітарної допомоги. У цьому він бачив шлях інтеграції вищої медичної освіти України в Міжнародний освітній медичний простір.

В основу нововведень покладено ґрунтовне вивчення і аналіз міжнародного досвіду, налагодження тісної співпраці з провідними закордонними університетами.

Леонід Якимович – знаний фахівець у галузі медицини із значним авторитетом серед колег та друзів,

студентів та пацієнтів. Основна наукова діяльність була пов'язана з вивченням фундаментальних проблем виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Л. Я. Ковальчук розробив оригінальні, патофізіологічно обґрунтовані органозберігаючі методи хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, що зменшило частоту рецидивів післярезекційних розладів у чотири рази. Розробив також методи підвищення безпеки та ефективності хірургічного лікування патології магистральних артерій та екстракраніальних судин, зокрема метод запобігання тромбозу сегмента реконструкції артеріальної системи.

Леонід Ковальчук є автором майже 500 наукових і навчально-методичних праць, у тому числі 8 монографій, 4 атласів оперативних втручань, 6 підручників, 5 навчальних посібників, 32 винаходів і патентів. Підготував 10 докторів і 34 кандидати наук. Він також був головним редактором науково-практичного журналу «Шпитальна хірургія» та членом редакційної ради «Издательский дом ГЭОТАР-МЕД» (Росія).

Основні наукові праці: «Вибір методів хірургічного лікування гастродуоденальних виразок» (1997 р.); «Лапароскопічна хірургія жовчних шляхів» (1997 р.); «Шпитальна хірургія» (підручник, 1999 р.); «Клінічна хірургія» (підручник, 2000 р.); «Органний кровообіг при передракових станах стравоходу та шлунка» (2001 р.); «Хірургія демпінг-синдрому» (2002 р.); «Анестезіологія, реанімація та інтенсивна терапія невідкладних станів» (2003 р.); «Атлас оперативних втручань на органах шлунково-кишкового тракту і передній черевній стінці» (2004 р.); «Хірургія поєднаних і множинних атеросклеротичних оклюзій екстракраніальних артерій та аорто-стегнового сегмента» (2005 р.); «Клінічна флебологія» (2008 р.); «Хірургія» (підручник, 2010 р.); «Венозні тромбози» (2010 р.).

Л. Я. Ковальчук з великою відповідальністю ставився до своєї роботи, намагався зберегти життя та здоров'я кожного пацієнта, працював на благо України. Ректор вірив у кожного студента і щиро радів досягненням і здобуткам своїх випускників.

У 2014 році ТДМУ імені І. Я. Горбачевського завдяки мудрому і дбайливому керуванню Леоніда Ковальчука був визнаний Міністерством охорони здоров'я України кращим університетом серед усіх медичних навчальних закладів нашої країни.

Для ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» відхід Леоніда Ковальчука є непоправною втратою. Лише з часом кожен, хто працював поряд із цією непересічною людиною, збагне всю велич постаті Леоніда Якимовича і оцінить його внесок сповна!

© Андрейчин М.А., 2014
УДК 616.98-097:578.828.6:614.254.3(477)

М.А. Андрейчин

ПРОБЛЕМА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ І УЧАСТЬ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В ЇЇ ВИРІШЕННІ*

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



Подано аналіз багаторічної захворюваності ВІЛ-інфекцією в Україні й авторське бачення прогнозу в близькому майбутньому. Наведено епідеміологічні та клінічні проблеми боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом та імовірні шляхи їх розв'язання. Відзначено роль сімейних лікарів у здійсненні відповідних медичних заходів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, захворюваність, епідеміологічні та клінічні проблеми, сімейна медицина.

На сьогодні близько 34 млн жителів нашої планети уражені СНІДом. Найбільше постраждала Африка, дещо менше – Південно-Східна Азія, Америка і Європа. Щороку заражається 2,7 млн чоловік. Всього за 30 років з моменту відкриття вірусу у світі було інфіковано 66 млн людей, з них вже померло близько 25 млн [1].

За темпами розвитку епідемії нашої державі належить сумне лідерство в Європі нарівні з Російською Федерацією та Естонією. З 1997 р. епідемія поширилась на всі адміністративні території України. Найвищі показники захворюваності, за даними дис-

пансерного обліку, зареєстровано у південно-східних регіонах країни – у Дніпропетровській, Одеській, Донецькій, Миколаївській областях і АР Крим, а також на Чернігівщині. Найнижчі показники мають західні області, Харківщина і Сумщина.

Порівняльний аналіз вказує на щорічне зростання кількості нових випадків ВІЛ-інфекції за останні 12 років. Паралельно збільшувалось число хворих на СНІД, а також число померлих протягом останніх 3 років. Подібні зміни сталися і в інших країнах Східної Європи [2].

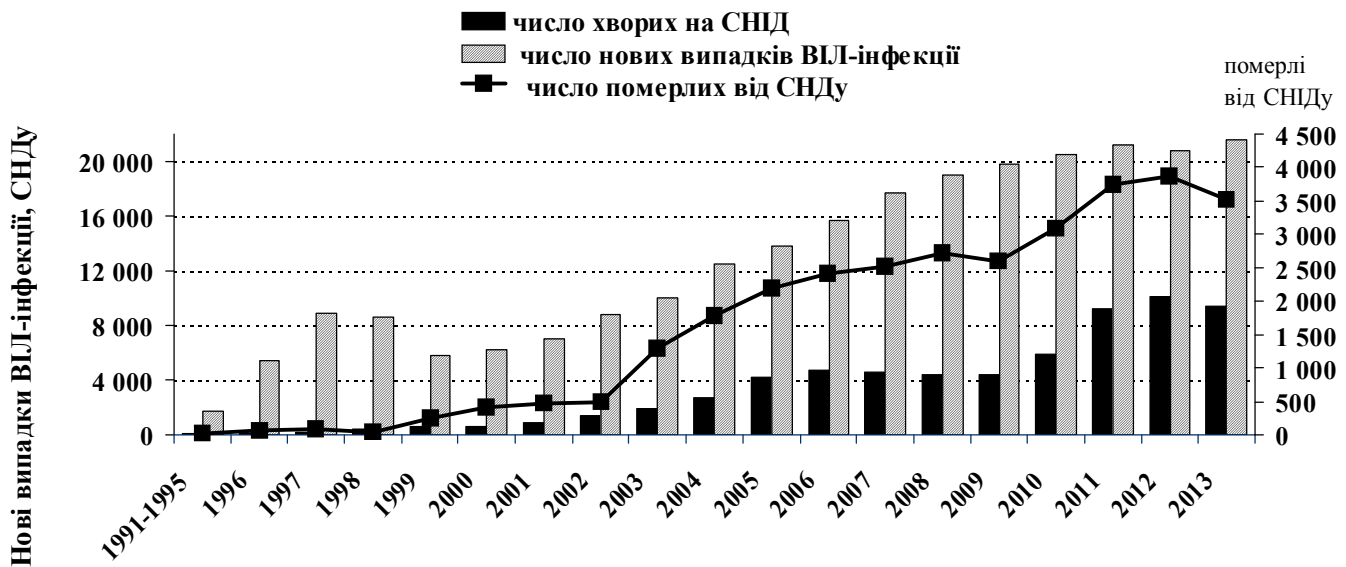
В Україні, починаючи з 2000 року, неухильно зросло число нових випадків ВІЛ-інфекції з розрахунку на 100 тисяч населення. Темп приросту був найбільший в 2001 році, склавши 26,4. У наступні роки темп приросту знижувався і в 2012 році зниження склало -1,6, що вказувало на зменшення інтенсивності епідемічного процесу. І дійсно, число зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції в 2012 році склало 45,5, тоді як у 2011 році – 46,2 на 100 тисяч населення. Відповідно пішли оптимістичні рапорти по вертикалі влади, що Україна досягла першого серйозного успіху в боротьбі з епідемією ВІЛ-інфекції. Профільні державні служби заявили, що розпочався спад епідемії і невдовзі вона припиниться. Хотілось в це повірити, але тоді оптимізму у нас не було, немає і тепер (мал.1) [2, 3].

Восени 2013 року ми зробили доповідь на розширеному засіданні Національної академії медичних наук, де висловили сумнів. Адже потрібно врахувати такі об'єктивні чинники, що можуть знівелювати офіційно зареєстровану динаміку зниження поширення ВІЛ-інфекції.

1. Зменшення числа нових випадків ВІЛ-інфекції, що відмічено в 2012 році з розрахунку на 100 тисяч населення, нижче від попереднього року лише на 0,7, тобто знаходиться в межах середньостатистичної похибки.

* – за матеріалами пленарної доповіді на Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів (15 травня 2014 року, м. Чернівці).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал.1. Багаторічна динаміка кількості нових випадків ВІЛ-інфекції, хворих і померлих від СНІДу.

2. Загальновідомо, і цього не заперечує Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ, що офіційні дані неповною мірою відображають реальний масштаб пандемії ВІЛ-інфекції в Україні.

3. Дані поглиблених досліджень свідчать про те, що лише кожен другий з людей, які живуть з ВІЛ, знає про свій ВІЛ-позитивний статус.

4. На початку 2012 р., за оціночними даними, в Україні мешкало 230 тис. людей з ВІЛ. З них лише 120 тис. перебували під медичним спостереженням у спеціалізованих закладах охорони здоров'я, тобто

на диспансерному обліку трохи більше половини уражених.

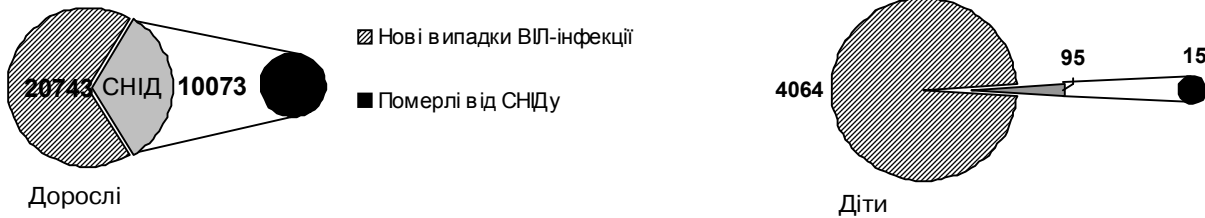
Іншими словами, більшість ВІЛ-інфікованих осіб перебуває поза полем зору відповідних медико-епідеміологічних служб і становить потенційну загрозу для населення України. Фактично це великий неконтрольований резервуар інфекції, для знешкодження якого нічого не робиться. Недавно опубліковані офіційні дані засвідчили, що кількість нових випадків у 2013 році підвищилась до 47,6 на 100 тис. населення, темп приросту збільшився з -1,6 % до +4,6 %. Отже, ріст епідемії продовжується (мал. 2) [2, 3].



Мал. 2. Динаміка офіційно зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України.

Співвідношення дорослих і дітей за 2012 рік показано на малюнку 3: заштрихований сектор – нові випадки ВІЛ-інфекції, незаштрихований – число хво-

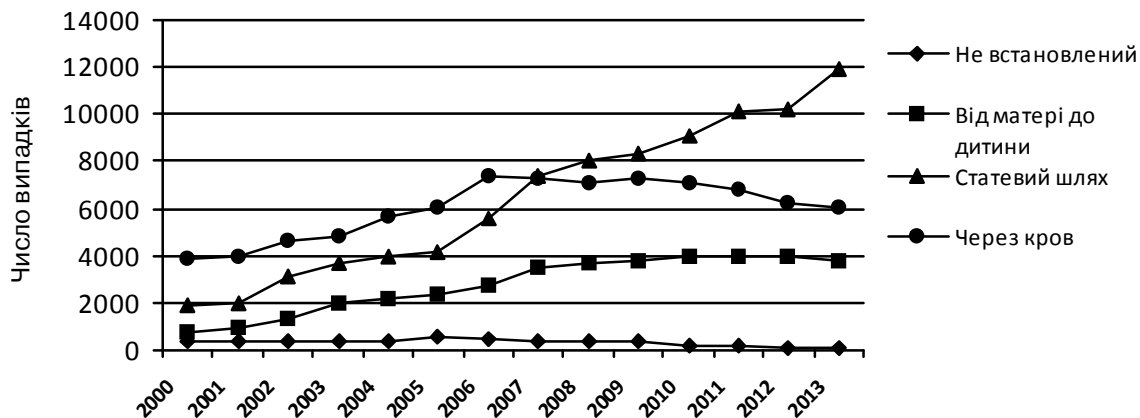
рих на СНІД, чорний колір – кількість померлих. Таким чином, ВІЛ-інфекція/СНІД роблять свій вагомий внесок у вже і так складну демографічну ситуацію.



Мал. 3. Нові випадки ВІЛ-інфекції, СНІДу і летальність від СНІДу, Україна, 2012 р.

Завдяки превентивним заходам від ВІЛ-інфікованих матерів, які під час вагітності отримували АРТ, народжуються немовлята, у яких не знаходять ВІЛ, що безперечно є великим досягненням медицини. Проте закордоном з'являється все більше повідомлень, що таких дітей не можна вважати здоровими, у них ослаблена імунна система, вони часто хворіють, підвищена смертність. В Україні перше повідомлення на цю тему в жовтні 2013 року зробив проф. І.В. Богадельніков на нашій конференції в Алушті [4]. У цих дітей вірусу імунодефіциту немає, але наявний імунодефіцитний стан з усіма можливими несприятливими наслідками. Фактично виникла нова проблема педіатрії, яку треба досліджувати і вирішувати.

Механізм передачі вірусу імунодефіциту людини реалізується головним чином парентеральним і статевим шляхами [1, 3]. Як бачимо на малюнку 4, у 2007 році вони перетнулися. З одного боку, це свідчить про те, що багаторічна протиепідемічна робота серед споживачів наркотиків дала позитивні результати, особливо серед тих, хто почав споживати наркотики недавно. З іншого боку, все частіше реалізується статевий шлях, який значно важче зробити безпечним. Зростання частоти статевого шляху передачі збільшує вірогідність дальшого неконтрольованого розповсюдження інфекції, зокрема на благополучні прошарки населення (мал. 4).



Мал. 4. Шляхи передачі ВІЛ (2000-2013 рр.).

ВІЛ-інфекція в Україні поширюється переважно серед груп людей підвищеного ризику, а саме: серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН); чоловіків, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ); працівників комерційного сексу (ПКС). На сьогодні найбільшу групу ризику складають чоловіки, які практикують секс із чоловіками. Епідемія у цій групі продовжує набирати обертів.

Потужним джерелом інфекції є працівники комерційного сексу, в основному жінки, особливо ті, які ще

й споживають наркотики. Вони є основним джерелом інфекції для клієнтів із так званого загального населення. Не секрет, що облік і обстеження працівників комерційного сексу дуже занижені. А ще є значна група людей, які споживають неін'єкційні наркотики чи мають алкогольну залежність, і група токсикоманів. Їм властива безладна неконтрольована статевая поведінка, до чого спонукає вживання психотропних препаратів. Вони, як правило, не притримуються безпечного сексу.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Серед інших груп ризику треба назвати хворих на гемофілію, реципієнтів препаратів крові, органів і тканин, дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, медичних працівників і осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі.

Відзначимо тільки безпеку донорства. Сучасна система медичної допомоги не гарантує повної безпеки донорських препаратів. Причин цьому немало: низька якість відбору донорів; збереження платного донорства, що сприяє залученню до донорства осіб з високою ймовірністю того, що вони інфіковані ВІЛ; низька якість тест-систем і застаріле обладнання; можливість використання карантинізованої плазми у разі нез'яви донора для повторного обстеження через 6 місяців після здачі крові; обмежене використання методів прямої детекції ВІЛу через їх високу вартість.

Найповніше обстежувались донори і вагітні, тому що тестування цих груп здійснювалось з державного бюджету – це понад 75 % обстежень. Решта обстежувалось за кошти місцевих бюджетів – ін'єкційні споживачі наркотиків; особи з численними незахищеними статевими контактами; особи, що позбавлені волі; особи, обстежені за клінічними показаннями; особи, які обстежені анонімно; хворі на інфекції, що передаються статевим шляхом; призовники.

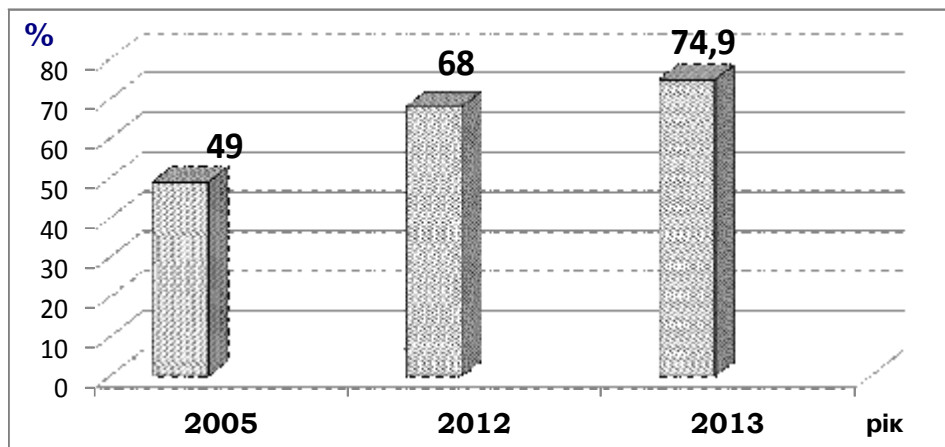
Найчастіше ВІЛ виявляли серед осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти (17,5 %) і серед позбавлених волі (до 10 %). З різних причин скринінг не проводиться серед працівників секс-бізнесу, хоча саме вони найбільше поширюють ВІЛ

серед соціально благополучних прошарків населення. Безперечно, це серйозний недолік у здійснюваній протиепідемічній роботі. Зрозуміло, що він має низьку об'єктивних і суб'єктивних причин. Проте миритися далі з таким становищем не можна. Потрібні нові форми довірливої співпраці лікарів та інших працівників з населенням, щоб успішніше виявляти носіїв вірусу та хворих на СНІД. Виконати це складне завдання можна буде лише за умови успішної реалізації програми із зниження стигматизації та дискримінації людей, які живуть з ВІЛ. Значні сподівання покладаються на сімейних лікарів.

З іншого боку, необхідно удосконалити комплекс заходів, спрямованих на захист медиків при роботі з ВІЛ-інфікованими пацієнтами. Якомога швидше слід налагодити страхування медичного персоналу.

Особу, в якій виявили ВІЛ, треба брати на диспансерний облік. Так вимагають засади сучасної епідеміології. Але з різних причин досягти цього часто не вдається. З 2005 року по 2012 рік відсоток осіб (питома частка), взятих на диспансеризацію, підвищився з 49 лише до 68. Отже, поза диспансерним обліком залишається 32 % виявлених інфікованих осіб, тобто кожна третя.

Але навіть особи, які перебувають на диспансерному обліку, часто не знають своєї імунограми. Імунологічним обстеженням охоплено лише 10–30 % пацієнтів з ВІЛ (мал. 5). Мається на увазі визначення числа лімфоцитів із CD4, що є обов'язковою передумовою призначення антиретровірусної терапії (АРТ).



Мал. 5. Частка охоплення диспансеризацією осіб з ВІЛ.

У нашій країні АРТ призначають пацієнтам, у яких лімфоцитів CD4 < 350 кл./мкл, у передових країнах – на більш ранній стадії імунодефіциту. Обговорюється доцільність початку лікування ще раніше. Якщо це

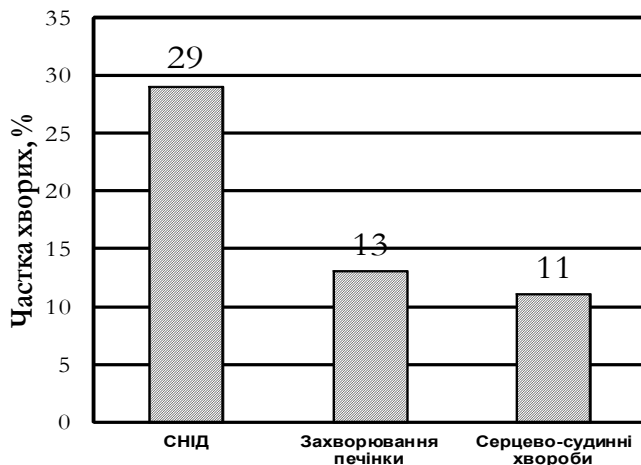
буде прийнято, то значно зросте число хворих, які потребують АРТ і відповідно фінансування такого затратного лікування (табл.1). Чи готова держава на такий крок – запитання риторичне!

Схеми лікування пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Україна		США, Англія	
Основні препарати	Рік дозволу для використання	Основні препарати	Рік дозволу для використання
AZT (зидовудин)	1987	EFV (ефавіренц)	1998
3TC (ламівудин)	1995	TDF (тенофовір)	2001
EFV (ефавіренц)	1998	ATV (атазанавір)	2003
TDF (тенофовір)	2001	DRV (дарунавір)	2006
LPV (лопінавір)	2005	RAL (ралтегравір)	2007
Вартість лікування 1 хворого на рік	300–1000 \$	Вартість лікування 1 хворого на рік	10 000–15 000 \$
Вартість фіксованої комбінації TDF/FTC /EFV (Атріпла)			
600 \$		10 000 \$	

В Україні схеми АРТ ґрунтуються на рекомендаціях ВООЗ для бідних країн. Використовуються препарати-генерики, більшість із минулого століття. В Англії та США застосовуються нові брендові препарати, що захищені патентами. Вони менш токсичні, спричиняють менше побічних реакцій і випускаються в комбінаціях, а тому одночасно хворий приймає меншу кількість таблеток.

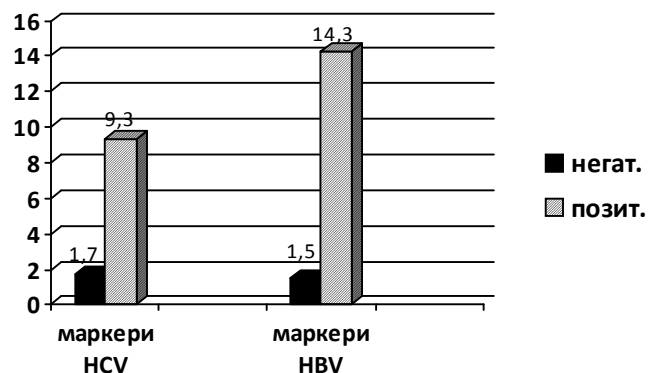
Серед основних причин смерті хворих на СНІД слід назвати захворювання печінки, насамперед гепатити В і С. Доведено, що ВІЛ-інфекція значно прискорює прогресування вірусних гепатитів, які за такого поєднання в 3 рази частіше переходять у цироз печінки. Смертність від печінкових ускладнень при коінфекції ВІЛ/НВВ в 15 разів вища, ніж у хворих на гепатит В, які не інфіковані ВІЛ (мал. 6) [5, 6].



Мал. 6. Основні причини смерті хворих з ВІЛ-інфекцією.

Як відомо, сучасні фармацевтичні препарати, що діють проти ретровірусів, збудників туберкульозу, вірусних гепатитів та герпетичних інфекцій, проявля-

ють значну токсичну дію на організм хворих, насамперед на печінку. За наявності поєднаних інфекцій токсичність цих препаратів значно зростає. Це добре видно на малюнку 7, де показана частота тяжкої гепатотоксичності при АРТ хворих на ВІЛ-інфекцію із супутніми хронічними гепатитами В і С. Висока токсичність комбінованої терапії часто заставляє відмовитися від її подальшого застосування, і такі хворі фактично приречені [7, 8].



Мал. 7. Частота тяжкої гепатотоксичності при АРТ хворих на ВІЛ-інфекцію із супутніми хронічними гепатитами В і С.

В Україні побудована доволі чітка організація служби боротьби з пандемією, яка позитивно сприймається ВООЗ. При Кабінеті Міністрів створено Державну службу протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам, а при Міністерстві охорони здоров'я – Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами. На рівні області (міста) діють департаменти / управління охорони здоров'я, яким підпорядковані регіональні (обласні, міські) центри профілактики і боротьби зі СНІДом. У всіх обласних і районних центрах створено кабінети «Довіра». Кожна структура має свої завдання і в ціло-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

му система, на нашу думку, працює злагоджено, хоча на верхньому рівні керівництва має місце дублювання керівних функцій.

Проте на рівні областей і міст, тобто в епідемічних осередках, робота менш успішна, результати досить скромні. З метою посилення її Асоціація інфекціоністів України пропонує Міністерству охорони здоров'я створити на рівні областей науково-практичні об'єднання обласних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом, обласних інфекційних лікарень (відділень) і кафедр інфекційних хвороб та епідеміології медичних університетів.

Як відомо, реформа охорони здоров'я, що здійснюється в країні, істотно розширить обов'язки сімейних лікарів у наданні допомоги інфекційним хворим. Проте ВІЛ-інфіковані та особи груп ризику часто не хочуть звертатись до місцевих лікарів, а воліють їхати у віддалене місто, де їх не знають, щоб не було витоку інформації по місцю проживання і роботи.

Недавно Інститут стратегічних досліджень МОЗ України здійснив масштабне опитування сімейних лікарів. Всі вони заявили, що не мають достовірної інформації про ВІЛ-статус обслуговуваного населення. Попри це, 88,6 % сімейних лікарів стверджували, що готові проводити профілактичну роботу. Однак лише 12,4 % опитаних володіють навичками перед- і післятестового консультування і стільки ж пройшли відповідну підготовку [9].

Були названі основні умови, за яких сімейні лікарі зможуть здійснювати медичні заходи з ВІЛ/СНІД. Найголовнішим є економічна мотивація, на яку вказали 96,9 % опитаних. А саме доплата за медичне обслуговування ВІЛ-інфікованих згідно з чинним законодавством (60 % до посадового окладу). Серед інших обов'язкових чинників сімейні лікарі вказали на необхідність отримати наявну інформацію про ВІЛ-інфікування населення, яке вони обслуговують (96,9 %), пройти відповідну післядипломну підготовку, мати необхідні засоби медичного призначення і медичне страхування на випадок виробничого інфікування. На жаль, ці побажання залишаються нереалізованими.

У вересні минулого року керівництво ЮНЕЙДС заявило, що світ наближається до своєї заповітної цілі – зупинити епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу до 2015 року. Україна через об'єктивні й суб'єктивні причини, на нашу думку, може тільки загальмувати епідемічний процес, але і для цього потрібні додаткові значні зусилля. Замість того, щоб займатись розв'язанням нагальних медичних і соціальних проблем, держава змушена тратити кошти, час і людські ре-

сурси на захист своєї територіальної цілості та людської гідності.

Література

1. Weber R. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study / R. Weber, M. Ruppik, M. Rickenbach // HIV Med. – 2013. – Vol. 14, N 4. – P. 195-207.
2. Центр оперативної інформації МОЗ України: електронний ресурс <http://www.moz.gov.ua/>.
3. Марієвський В.Ф. Визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції у сучасній епідемічній ситуації / В.Ф. Марієвський, С.І. Доан // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4. – С. 17-22.
4. Нова педіатрична проблема / І.В. Богадельников, Ю.В. Вьяльцева, Л.І. Прокудіна та ін. // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму інфекціоністів (3-4 жовтня 2013 р., Алушта). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2013. – С. 14-15.
5. Berenguer J. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy // J. Berenguer, B. Alejos, V. Hernando // AIDS. – 2012. – Vol. 26, N 17. – P. 2241-2246.
6. Buchasz K. Disparities in prevalence of key chronic disease by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the USA / K. Buchasz, R.K. Baker, F.J. Palella // Antivir. Ther. – 2012. – Vol. 18, N 1. – P. 65-75.
7. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy / [F.W. Wit, G.J. Weverling, J. Weel et al.] // J. Infect Dis., 2002. – N 186. – P. 23-31.
8. Мониторинг ВИЧ-инфекции в Евразии. Атлас вирусом иммунодефицита человека / Э.В. Карамов, Н.М. Гашников, И.Г. Дроздов, Г.Г. Онищенко. – Новосибирск: ЦЭРИС, 2009. – 420 с.
9. Крисько О.М. Щодо готовності сімейних лікарів до надання медичних послуг ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД / М.О. Крисько // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 1. – С. 112-115.

PROBLEM OF HIV-INFECTION IN UKRAINE AND PARTICIPATION OF GENERAL PRACTITIONER – FAMILY MEDICINE IN ITS DECISION

М.А. Andreychyn

SUMMARY. Analyze of the long-term incidence of HIV in Ukraine and the author's vision of the forecast in the near future is given. The epidemiological and clinical problems of HIV / AIDS combating and possible solutions are shown. The role of family doctors is awarded in the implementation of the relevant medical measures.

Key words: HIV-infection/AIDS disease, morbidity, epidemiological and clinical problems, family medicine.

Отримано 11.06.2014 р.

© Рябоконт Ю.Ю., Андрейчин М.А., Абрамов А.В., Іпатова Д.П., 2014
УДК 616.36-002-036.1-085.281: 616-018.74

Ю.Ю. Рябоконт, М.А. Андрейчин, А.В. Абрамов, Д.П. Іпатова

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ НА ТЛІ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ

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

Досліджено динаміку вмісту кріоглобулінів, нітритів й L-аргініну у хворих на хронічний гепатит С з клініко-біохімічними проявами кріоглобулінемії на тлі противірусного лікування. Показано, що у хворих на хронічний гепатит С з кріоглобулінемією комбінована противірусна терапія супроводжувалася формуванням ранньої вірусологічної відповіді у 57,9 % пацієнтів та нормалізацією активності аланінамінотрансферази в сироватці крові на 12-му тижні лікування у 84,2 % хворих. У хворих з ранньою вірусологічною відповіддю вміст кріоглобулінів був нижче, а вміст L-аргініну вище, ніж у пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на противірусне лікування, що поєднувалося з регресом шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

Ключові слова: хронічний гепатит С, кріоглобулінемія, ендотеліальна функція, противірусне лікування.

Особливістю хронічного гепатиту С (ХГС) є не лише високий ризик розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми, а й значна частота формування позапечінкових проявів хвороби, які підвищують ризик смертності [1, 2]. Підтвердження ролі HCV в розвитку ряду позапечінкових синдромів і захворювань обумовило доцільність застосування противірусних засобів [3, 4]. Однак хворі з позапечінковими проявами ХГС, зокрема з кріоглобулінемією, є дуже складною категорією пацієнтів для лікування, а дані сучасної літератури щодо застосування противірусного лікування у них обмежені оцінкою ефективності лікування в невеликих групах пацієнтів [5-9]. Вважають, що на ефективність противірусного лікування хворих на ХГС з кріоглобулінемією негативно впливають високий рівень кріоглобулінів і наявність клінічних ознак кріоглобулінемічного васкуліту, при цьому найбільш резистентні до такого лікування хворі

з ураженням нирок й периферичної нервової системи в рамках HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому [5, 6]. Крім того, на тлі противірусного лікування можливі загострення кріоглобулінемічного васкуліту, насамперед це стосується ураження нирок; а у хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак кріоглобулінемії можлива й маніфестація клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту [7-9]. Проте в сучасних дослідженнях чітко доведено, що досягнення вірусологічної відповіді на противірусне лікування, навіть у складних категорій хворих на ХГС, призводить до зменшення ризику смертності [10].

Виявлені в наших попередніх дослідженнях [11, 12] дані щодо ролі дисфункції ендотелію в розвитку симптомів кріоглобулінемії обумовили напрямок подальшого дослідження щодо визначення динаміки стану функції ендотелію у хворих на ХГС з кріоглобулінемією на тлі противірусного лікування.

Мета роботи – визначити вплив комбінованої противірусної терапії на динаміку ознак кріоглобулінемії та функціональний стан ендотелію у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 19 хворих на ХГС з клініко-біохімічними проявами кріоглобулінемії. Вік хворих був від 28 до 56 років. Чоловіків було 12, жінок – 7. Комбінована противірусна терапія проводилася різними препаратами інтерферону з препаратами рибавіріну за загальноприйнятими схемами. Доза пегільованого інтерферону- $\alpha 2a$ становила 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, доза пегільованого інтерферону- $\alpha 2b$ була від 80 до 120 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Стандартні інтерферони призначалися по 3 млн ОД внутрішньом'язово через день. Доза рибавіріну становила від 800 до 1200 мг на добу щоденно залежно від маси тіла хворого та генотипу вірусу. Серед хворих, лікованих проти-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вірусними засобами, більшість (16 пацієнтів) отримувала пегільовані інтерферони, 3 пацієнти – терапію стандартними інтерферонами. На 12-му тижні лікування оцінювали формування ранньої вірусологічної відповіді, про яку свідчило зниження рівня віремії більш ніж на $2 \lg \text{ IU/ml}$, порівняно зі стартовим рівнем, або негативація HCV-RNA в крові. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою.

Залежно від формування ранньої вірусологічної відповіді хворі на ХГС з криоглобулінемією були розділені на групи: 11 хворих на ХГС з криоглобулінемією, в яких сформувалася рання вірусологічна відповідь; 8 пацієнтів з ХГС з криоглобулінемією, які не відповіли на комбіноване противірусне лікування ранньою вірусологічною відповіддю.

Спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів і нітритів, хроматографічним методом – вміст L-аргініну в сироватці крові. Контрольну групу склали 30 здорових осіб. Спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження виявлено, що у всіх хворих, які лікувалися противірусними засобами, були наявні криоглобуліни в сироватці крові. Клінічні прояви криоглобулінемії відзначено у більшості пацієнтів (15 – 78,9 %): виражену загальну слабкість – у 15 (78,9 %), артралгії – у 9 (47,4 %), геморагічний криоглобулінемічний васкуліт – у 6 (31,6 %), ураження нирок з розвитком гломерулонефриту – в 1 (5,3 %). Криоглобулінемія поєднувалася з HCV-асоційованим ураженням щитоподібної залози – у 3 (15,8 %), сенсорною полінейропатією – в 1 (5,3 %), цукровим діабетом 2-го типу – в 1 (5,3 %) хворого. У всіх хворих маніфестація зазначених вище позапечінокових проявів відбулася за наявності стадій фіброзу печінки F 3-4 та активності запального процесу A 2-3.

ХГС у хворих з криоглобулінемією був обумовлений інфікуванням 1-им генотипом HCV – у 14 (73,7 %) хворих та 3-ім генотипом HCV – у 5 (26,3 %) пацієнтів. Вірусне навантаження на момент призначення комбінованого противірусного лікування у більшості хворих (15 – 78,9 %) було низьким – від $4,9 \times 10^3$ до $4,9 \times 10^5 \text{ IU/ml}$. Високе вірусне навантаження було у 4 (21,1 %) хворих в межах від $1,03 \times 10^6$ до $4,9 \times 10^6 \text{ IU/ml}$.

До призначення комбінованого противірусного лікування у всіх хворих була підвищена активність АлАТ у сироватці крові від 1,3 до $5,3 \text{ ммоль/(год} \times \text{л)}$, яка в середньому складала $(2,4 \pm 0,2) \text{ ммоль/(год} \times \text{л)}$. Рівень загального білірубіну виявився підвищеним у 2 пацієнтів, до 28,0 та $35,4 \text{ мкмоль/л}$.

Проведення комбінованого противірусного лікування супроводжувалося у всіх хворих грипоподібним синдромом на перші ін'єкції інтерферону, в одного хворого підйоми температури тіла до субфебрильного рівня зберігалися весь подальший період лікування. В більшості хворих комбіноване противірусне лікування супроводжувалося збереженням вираженої загальної слабкості (у 15; 78,9 %), артралгій (3; 15,8 %), зниженням маси тіла на 5-8 кг (4; 21,1 %). У 2 (10,5 %) пацієнтів комбіноване противірусне лікування проводилося на тлі замісної терапії L-тироксином у добовій дозі 50 мг з приводу HCV-асоційованого субклінічного гіпотиреозу. В 1 (5,3 %) пацієнтки на тлі лікування виникло загострення геморагічного криоглобулінемічного васкуліту.

Комбіноване противірусне лікування призвело до формування швидкої вірусологічної відповіді лише у кожного четвертого пацієнта (5; 26,3 %). Активність АлАТ у сироватці крові нормалізувалася протягом перших 12 тижнів лікування у 16 (84,2 %) хворих, в середньому на $(6,9 \pm 0,6)$ тижні терапії. В 1 (5,3 %) пацієнта активність АлАТ залишалася підвищеною без змін, у 2 (10,5 %) хворих відзначено зменшення активності цього ферменту в сироватці крові без нормалізації.

Протягом 12 тижнів комбінованого противірусного лікування майже у всіх хворих виникла інтерфероніндукована лейкопенія (18; 94,7 %), яка у кожного п'ятого пацієнта була нижче за $0,75 \times 10^9/\text{л}$ та обумовила у 4 (21,1 %) хворих застосування препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (нейпогену, філстиму) та зниження дози інтерферону – у 2 (10,5 %) пацієнтів. Рибавіриніндукована анемія розвинулася у 8 (42,1 %) хворих та потребувала медикаментозної корекції із застосуванням еритропоєтинів (епобіокрин) – у 4 (21,1 %) пацієнтів. Тромбоцитопенія від $63 \times 10^9/\text{л}$ до $130 \times 10^9/\text{л}$ була у 7 (36,8 %) пацієнтів.

Через 12 тижнів комбінованого противірусного лікування було відзначено відсутність ранньої вірусологічної відповіді у 8 (42,1 %) пацієнтів, з яких у 7 мало місце зниження вірусного навантаження на $1 \lg \text{ IU/ml}$, а в 1 хворого рівень віремії, навпаки, збільшився на $1 \lg \text{ IU/ml}$. Серед хворих на ХГС з криоглобулінемією, які не відповіли на комбіноване противірусне лікування, до початку терапії ознаки геморагічно-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

го кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 2 пацієнтів. У однієї хворої 36 років відбулося загострення шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. В іншій пацієнтки 54 років, незважаючи на відсутність ранньої вірусологічної відповіді на лікування, протягом перших 12 тижнів протівірус-

ної терапії відбувся регрес шкірних ознак часто рецидивного HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту із зникненням геморагічних елементів і залишенням пігментних плям на шкірі гомілок.



А



Б

Мал. 1. Динаміка шкірних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування (А) та через 12 тижнів протівірусної терапії (Б) у хворої К., 1960 р.н., яка не відповіла формуванням ранньої вірусологічної відповіді.

В 11 (57,9 %) хворих на ХГС з кріоглобулінемією було відзначено формування ранньої вірусологічної відповіді при проведенні комбінованого протівірусного лікування: у 4 хворих відбулося зниження рівня віремії більш ніж на 2 lg IU/ml, а у 7 пацієнтів – негати́вація HCV-RNA в крові. Серед хворих на ХГС з кріоглобулінемією, які відповіли на комбіноване протівірусне лікування, до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 4 пацієнтів. У всіх цих хворих було відзначено чіткий регрес шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту протягом перших тижнів лікування із зникненням геморагічних елементів висипу до 4-5-го тижня лікування та залишенням лише пігментних плям.

Наводимо клінічне спостереження.

Хворий Б., 1966 р. н. (карта стаціонарного хворого № 1048), був госпіталізований у відділення гепатологічного центру КУ ОІКЛ ЗОР 11.02.2013 р. з діагнозом «Хронічний гепатит С, HCV 1b генотип, активність АЗ, стадія F4, з позапечінковими проявами: геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт, тріада Мельтцера. HCV-асоційована тиреопатія, субклінічний гіпотиреоз» для проведення протівірусного лікування.

З анамнезу відомо, що в 2009 р. вперше на шкірі гомілок з'явилася незначна кількість елементів висипу, помірно виражена слабкість. Звернувся до терапевта, при обстеженні було виявлено позитивний ревматоїдний фактор, підвищення АлАТ у сироватці

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

крові та показника тимолової проби, проте обстеження на маркери вірусних гепатитів не було проведено. У 2012 р. кількість елементів висипу різко збільшилася, висип з'явився на шкірі стегон та тулуба, постійно турбувала виражена загальна слабкість, швидка втомлюваність, з'явилися артралгії, хворий відзначив зменшення маси тіла на 7 кг. У жовтні 2012 р. був вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів, що дало змогу діагностувати ХГС після відповідного дообстеження.

До призначення протівірусного лікування хворий скаржився на виражену загальну слабкість, біль у суглобах, висип на шкірі тулуба та ніг, іноді тяжкість в правому підребер'ї. При огляді хворого виявлені множинні елементи геморагічного висипу на шкірі ніг та тулуба діаметром від 1 до 5 мм й множинні пігментні плями, збільшення розмірів печінки на 1,5 см та селезінки на 1 см. Результати УЗД підтвердили збільшення розмірів печінки й селезінки, а також показали наявність дифузних змін паренхіми печінки та розширення селезінкової вени до 9 мм. У печінкових пробах відзначено підвищення активності АлАТ до 2,7 ммоль/(год·л), лужної фосфатази до 3054,1 нмоль/(с·л); тимолова проба 5,0 од. Дослідження загального аналізу сечі, вмісту креатиніну й сечовини в сироватці крові показало відсутність патологічних змін. Вірусне навантаження склало $2,08 \times 10^5$ IU/ml. Вміст кріоглобулінів склав 4,12 опт. од. При дослідженні показників щитоподібної залози виявлені ознаки субклінічного гіпотиреозу, що підтверджував підвищений вміст тиреотропного гормону до 5,31 mIU/l, знижений вміст вільного трийодтироніну до 1,87 pg/ml при незміненому вмісту вільного тироксину та відсутності антитіл до тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази. Хворий був консультований лікарем ендокринологом: рекомендовано L-тироксин у добовій дозі 50 мг під контролем відповідних показників на тлі протівірусного лікування.

Хворому була призначена комбінована протівірусна терапія стандартним інтерфероном- $\alpha 2b$ по 3 млн ОД внутрішньом'язово 3 рази на тиждень та рибавірином у добовій дозі 1000 мг. На перші дві ін'єкції відзначено підвищення температури тіла до 37,8 °C. Протягом перших 4 тижнів лікування відбувся виражений регрес шкірних проявів геморагічного васкуліту, а саме зникнення геморагічних елементів із залишенням лише пігментних плям. На 4-му тижні лікування відзначено зниження активності АлАТ у сироватці крові до 1,1 ммоль/(год·л), швидкої вірусологічної відповіді не було досягнуто – в крові залишалася позитивною HCV-RNA. В гемограмі з'явила-

ся помірно виражена лейкопенія – до $2,9 \times 10^9$ /л з абсолютним числом лімфоцитів $1,57 \times 10^9$ /л та анемія зі зниженням еритроцитів до $3,5 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 105 г/л. До лікування доданий нуклеїнат.

Через 12 тижнів лікування відзначено формування ранньої вірусологічної відповіді з негативацією HCV-RNA та біохімічної відповіді з нормалізацією активності АлАТ в сироватці крові. На шкірі гомілок і тулуба залишалися пігментні плями, нових елементів висипу не було. Хворий скаржився на помірно виражену постійну слабкість, періодичні артралгії, міалгії, зниження маси тіла на 5 кг. В гемограмі зберігалася лейкопенія до $3,1 \times 10^9$ /л з абсолютним числом лімфоцитів $1,44 \times 10^9$ /л та анемія зі зниженням еритроцитів до $3,4 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 102 г/л. В показниках тиреоїдного статусу без відхилень від референтних значень на тлі терапії супроводу L-тироксином. Продовжена протівірусна терапія в призначеному обсязі. Вміст кріоглобулінів склав 3,6 опт. од.

Через 24 тижні протівірусного лікування HCV-RNA в крові негативна, печінкові проби без відхилень від норми. Хворий протягом останніх 3 тижнів відзначив підсилення слабкості, зберігалися артралгії й міалгії, які виникали періодично. В гемограмі виявлено зниження еритроцитів до $2,8 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 85 г/л, анізоцитоз та пойкилоцитоз еритроцитів, зберігалася лейкопенія $3,74 \times 10^9$ /л з абсолютним числом нейтрофілів $2,07 \times 10^{12}$ /л. Для корекції анемії добова доза рибавірину була знижена до 600 мг, призначено п'ять ін'єкцій епобіокрину по 4000 ОД підшкірно. В контрольній гемограмі відзначено підвищення рівня еритроцитів до $3,8 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 112 г/л, зменшилась слабкість, після чого була відновлена добова доза рибавірину. Протягом подальшого протівірусного лікування неодноразово у зв'язку з розвитком рибавіриніндукованої анемії корегувалася доза рибавірину та проводилася відповідна терапія супроводу. Показники стану щитоподібної залози залишалися в межах референтних значень протягом всього періоду лікування на тлі замісної терапії L-тироксином без зміни добової дози.

На 36-му та на 48-му тижні лікування HCV-RNA в крові негативна, показники печінкових проб та тиреоїдного статусу без відхилення від референтних значень. На момент завершення лікування на шкірі тулуба і гомілок залишилися пігментні плями.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, комбінована протівірусна терапія у хворого на ХГС з клінічними проявами кріоглобулінемії дозволила досягти не лише вірусологічної й біохімічної відповіді, а й ремісії геморагічного кріоглобулінічного васкуліту.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



А



Б

Мал. 2. Динаміка шкірних проявів НСV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування (А) та після 12 тижнів протівірусного лікування (Б) у хворого Б., 1966 р.н., який відповів формуванням ранньої вірусологічної відповіді.

Зменшення клінічних проявів кріоглобулінемії у хворих на тлі комбінованого протівірусного лікування поєднувалося зі зниженням кількісного вмісту кріоглобулінів у сироватці крові на 18,4 % ($p=0,0007$) через 12 тижнів лікування, однак цей показник залишався вищим в 1,7 разу порівняно зі здоровими людьми. На тлі протівірусного лікування відзначено

збільшення ($p=0,001$) вмісту L-аргініну в сироватці крові майже в 2 рази, який через 12 тижнів лікування статистично не відрізнявся ($p>0,05$) від показника здорових людей. Проте вміст нітритів у сироватці крові в цей термін лікування мав лише тенденцію ($p=0,48$) до підвищення та залишався нижчим ($p<0,01$) за відповідний показник здорових (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту кріоглобулінів, нітритів та L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС з кріоглобулінемією на тлі комбінованого протівірусного лікування, Ме ($Q_{25} - Q_{75}$)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС з кріоглобулінемією (n=19)	
		до лікування	через 12 тижнів лікування
Кріоглобуліни, опт.од.	<2,5	5,10 (4,89–6,56)	4,16 (4,02–4,32)***
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34–13,12)	5,97 (5,64–7,63)*	6,97 (5,97–8,62)*
L-аргінін, мкмоль/л	255,1 (156,6–303,0)	127,27 (96,97–158,59)*	249,49 (214,9–290,91)**

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p<0,01$). Обчислено за критерієм Манна-Уїтні; ** – порівняно з хворими до лікування ($p=0,0007-0,001$). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

Порівняння зазначених вище параметрів у хворих на ХГС з кріоглобулінемією через 12 тижнів комбінованого протівірусного лікування у зв'язку з фор-

муванням ранньої вірусологічної відповіді показало, що у пацієнтів з ранньою вірусологічною відповіддю на лікування в сироватці крові вміст кріоглобулінів

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

виявився нижче на 6,3 % ($p=0,013$), а вміст L-аргініну вище на 56,0 % ($p=0,005$) за відповідні показники пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на комбіноване протівірусне лікування. При цьому вміст нітритів у сироватці крові хво-

рих на ХГС з криоглобулінемією через 12 тижнів комбінованого протівірусного лікування не мав статистично значущого зв'язку з досягненням ранньої вірусологічної відповіді (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння вмісту криоглобулінів, нітритів та L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді, Me ($Q_{25} - Q_{75}$)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС з криоглобулінемією через 12 тижнів лікування (n=19)	
		з ранньою вірусологічною відповіддю (n=11)	без ранньої вірусологічної відповіді (n=8)
Криоглобуліни, опт.од.	<2,5	4,13 (3,90–4,19)	4,41 (4,27–4,50)*
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34–13,12)	7,30 (6,30–9,95)*	6,47 (5,31–7,14)*
L-аргінін, мкмоль/л	255,1 (156,6–303,0)	261,62 (240,40–301,51)	167,68 (142,42–214,9)**

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p<0,01$); ** – різниця достовірна порівняно з хворими з ранньою вірусологічною відповіддю ($p=0,005-0,013$). Обчислено за критерієм Манна-Уїтні.

У сучасній медичній літературі нами не знайдено даних щодо оцінки змін функції ендотелію у хворих на ХГС з криоглобулінемією на тлі протівірусного лікування. Проте результати поодиноких досліджень [13, 14] демонструють зменшення біохімічних ознак дисфункції ендотелію у хворих на ХГС, які відповіли на лікування протівірусними засобами. Так, показано [14], що при проведенні комбінованого протівірусного лікування зменшуються такі ознаки дисфункції ендотелію, як кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів та функціональна активність фактора Віллебранда. Крім того, за результатами дослідження [15] запропоновано визначення в динаміці терапії вмісту в крові тромбомодуліну як маркера ендотеліальної дисфункції, а висновок про ефективність лікування робити за критерієм зниження концентрації тромбомодуліну у процесі лікування.

Висновки

1. У хворих на ХГС з криоглобулінемією комбінована протівірусна терапія супроводжувалася формуванням ранньої вірусологічної відповіді у 57,9 % пацієнтів та нормалізацією активності АлАТ в сироватці крові на 12-му тижні лікування у 84,2 % хворих.

2. В динаміці лікування у хворих на ХГС з криоглобулінемією зменшувався вміст криоглобулінів на 18,4 % ($p=0,0007$), підвищувався вміст L-аргініну в 2 рази без змін вмісту нітритів у сироватці крові до 12-го тижня комбінованої протівірусної терапії.

3. У хворих з ранньою вірусологічною відповіддю вміст криоглобулінів був нижче ($p=0,013$), а вміст

L-аргініну вище ($p=0,005$), ніж у пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на протівірусне лікування, що поєднувало з регресом шкірних проявів геморагічного криоглобулінемічного васкуліту.

Література

1. Голубовська О.А. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С / О.А. Голубовська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 1-3.
2. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study / [M.-H. Lee, Yang Hwai-I., Lu Sheng-Nan et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206. – P. 469-477.
3. Esra A. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection / A. Esra, D. Murat, H. Kenan // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2008. – Vol. 74, N 1. – P. 60-62.
4. Pegylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia: a long-term study / [F. Dammacco, F.A. Tucci, G. Lauletta et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. 343-353.
5. Cacoub P. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / P. Cacoub, O. Lidove, T. Maisonneuve // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 3317-3326.
6. Della Rossa A. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia / A. Della Rossa, A. Tavoni, C. Baldini // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 13. – P. 231-237.
7. Batisse D. Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon-alfa / D. Batisse, M. Karmochkine // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 701-703.
8. Beuthien W. Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and

review of the literature / W. Beuthien, H.U. Mellinghoff // Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 30. – P. 369-371.

9. Kimyai-Asadi A. Mixed cryoglobulinemia secondary to interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature / A. Kimyai-Asadi, K. Gohar, P. Kang // J. Drugs. Dermatol. – 2002. – Vol. 1. – P. 72-75.

10. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / [A.J. Van der Meer, B.J. Veldt, J.J. Feld et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – P. 2584-2593.

11. Рябоконь Ю.Ю. Роль дисфункции эндотелия в прогрессировании фиброза печени и манифестации криоглобулинемического синдрома при хроническом гепатите С / Ю.Ю. Рябоконь // Georgian Medical News. – 2013. – № 7-8 (220-221). – С. 34-38.

12. Рябоконь Ю.Ю. Вміст нітритів у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Ю.Ю. Рябоконь, М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3 (65). – С. 15-17.

13. Булатова И.А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, В.В. Щекотов, А.П. Щекотова // РЖГГК. – 2009. – № 3. – С. 42-48.

14. Kukla M. sPECAM-1 and sVCAM-1: Role on pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy / M. Kukla // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 2, N 2. – P. 79-90.

15. Патент на корисну модель 60251. Україна, МПК (2011.01). Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С / Андрейчин М.А., Копча В.С., Ніколаєв В.Г., Дем'яненко В.В. – № u201015240; Заявл. 17.12.2010; Опубл. 10.06.2011. – Бюл. № 11.

INDICATORS OF ENDOTHELIUM FUNCTION OF AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH CRYOGLOBULINEMIA DURING ANTIVIRAL TREATMENT

Yu.Yu. Ryabokon, M.A. Andreychyn, A.V. Abramov,
D.P. Ipatova

SUMMARY. *In work dynamics of the maintenance of cryoglobulins, nitrites and a L-arginine at patients with chronic hepatitis C with clinic-biochemical implications of a cryoglobulinemia during antiviral treatment is investigated. It is shown that at patients with chronic hepatitis C with a cryoglobulinemia the combined antiviral therapy was accompanied by formation of the early virologic answer at 57,9 % of patients and normalization of activity of an alaninaminotranspherase at 84,2 % of patients. At patients with the early virologic answer the maintenance of cryoglobulins was lower, and level of a L-arginine was higher, than at patients who didn't answer with formation of the early virologic answer to antiviral treatment that was combined with retrogress of dermal implications of a hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis.*

Key words: *chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, endothelial function, antiviral treatment.*

Отримано 19.09.2014 р.

Х.І. Возна

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ВІЛ/НСV-КОІНФЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет

Обстежено 47 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД у вигляді моно- і коінфекції. В осіб із супутнім хронічним гепатитом С (ХГС) відзначається тенденція до істотного зменшення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і Т-хелперів.

Під впливом вірусу гепатиту С змінюється рівень досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції: зростає – ендотеліну-1 та падає – оксиду азоту, причому порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію/СНІД, в яких супутньої патології не виявлено, ці зміни були статистично достовірними. При інших супутніх інфекційних недугах (герпетичній інфекції у фазі реактивації, рецидивних бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, урогенітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, інших ураженнях шкіри і слизових оболонок) фактори дисфункції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, імунологічні показники, ендотелін-1, оксид азоту, ВІЛ/НСV-коінфекція.

За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків для багатьох країн, створила загрозу особистій і громадській безпеці. Більша частина захворюваності припадає на країни, що розвиваються [1]. Її досі не знижуються, а подекуди значно зростають темпи розповсюдження ВІЛ-інфекції і смертність від СНІДу. За експертними оцінками, кількість ВІЛ-інфікованих у світі дорівнює не менше 35-40 млн [2, 3]. І у більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років збіглої століття, відзначається стійке зростання захворюваності.

Епідемією ВІЛ-інфекції/СНІДу охоплені всі адміністративні території України. Починаючи з 1995 р., відбувається надзвичайно швидке зростання чисельності ВІЛ-інфікованих. Наша країна перебуває в епіцентрі епідемії ВІЛ у Східній Європі: кількість зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфікування майже вдвічі перевищує відповідний показник для Західної і майже в 14 разів – Центральної Європи.

В Україні інфекційні й паразитарні хвороби, передусім СНІД і туберкульоз, в останні роки посіда-

ють друге місце у структурі смертності працездатної молоді, що викликає серйозне занепокоєння [4]. Щодня вірус імунодефіциту людини набувають 50 мешканців України [5].

Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що у поєднанні з імунодефіцитом обумовлюють тяжкість перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології [6]. Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

Пацієнти і методи

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції на фоні ВІЛ-інфікування обстежили 47 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Серед зазначених пацієнтів було 23 (48,9 %) чоловіки і 24 (51,1 %) жінки віком від 19 до 42 років. Серед обстежених було 16 (34,1 %) хворих у I клінічній стадії, 14 (29,8 %) – у II, 12 (25,5 %) – у III, 5 (10,6 %) – в IV клінічній стадії. Усіх пацієнтів розділили на 2 групи: до першої увійшли 30 осіб з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції, до другої – 17 хворих з III і IV стадією.

Діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних даних і підтверджений виявленням специфічних антитіл до ВІЛ у реакції імуноферментного аналізу (ІФА) і реакції імуноного блотингу.

При встановленні діагнозу брали до уваги результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4⁺-лімфоцитів). Рівень CD4⁺-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше як через 4 тижні). Досліджували 2 маркери ендотеліальної дисфункції – найбільш потужний вазоконстриктор ендотелін-1 та, певною мірою, його антагоніст – оксид азоту. Кількісне їх визначення в сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного набору ЗАТ «БиоХимМак» (Росія).

Групу порівняння склали 30 здорових осіб, які за статтю й віком були цілком зіставні з представниками досліджуваних груп.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Поряд зі змінами деяких імунологічних показників залежно від глибини імунодефіциту, простежується ще одна важлива особливість (табл. 1). Так, у хворих із супутнім ХГС у межах груп обстежуваних пацієнтів,

попри відсутність достовірної різниці, відзначається тенденція до істотного зменшення загальної кількості лейкоцитів, порівняно з ХГВ: ($4,79 \pm 0,38$) проти ($5,14 \pm 0,46$) Г/л у I досліджуваній групі та ($3,66 \pm 0,64$) проти ($4,22 \pm 0,85$) Г/л – у II ($p > 0,05$).

Очевидно, це можна пояснити тенденцією до зниження загальної кількості лейкоцитів у хворих на вірусні гепатити. Можливо, при ВІЛ-інфекції/СНІДі HCV додатково накладає свій відбиток у формування лейкопенії в цілому.

Таблиця 1

Деякі імунологічні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми недугами ($M \pm m$)

Показник	Група						
	Контроль-на (здорові особи), n=30	I (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=30			II (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу), n=17		
		Супутній ХГС, n=16	Хронічна HBV-інфекція, n=4	Супутньої патології не виявлено, n=10	Супутній ХГС, n=8	Хронічна HBV-інфекція, n=4	Супутньої патології не виявлено, n=5
Лейкоцити, Г/л	$5,80 \pm 0,35$	$4,79 \pm 0,38$	$5,14 \pm 0,46$	$5,26 \pm 0,80$	$3,66 \pm 0,64$	$4,22 \pm 0,85$	$4,96 \pm 0,50$
Лімфоцити, %	$32,85 \pm 1,70$	$31,87 \pm 2,54$	$30,22 \pm 3,29$	$29,60 \pm 3,79$	$24,40 \pm 1,55$	$26,32 \pm 2,30$	$28,20 \pm 3,30$
Т-лімф.	абс.	2000-2850	$1689,2 \pm 147,6$	$1487,9 \pm 138,3$	$1552,1 \pm 231,5$	$1432,0 \pm 150,0$	$1396,5 \pm 192,3$
	%	52-88	$75,19 \pm 1,29$	$74,56 \pm 2,27$	$75,33 \pm 3,16$	$71,05 \pm 1,75$	$73,44 \pm 1,45$
Т-хелп.	абс.	400-1600	$361,88 \pm 36,18$	$375,31 \pm 39,28$	$388,10 \pm 45,10$	$198,60 \pm 26,30$	$209,21 \pm 18,33$
	%	33-60	$21,96 \pm 1,32$	$26,11 \pm 1,72$	$28,64 \pm 2,42$	$15,50 \pm 1,50$	$16,11 \pm 1,64$

Інша тенденція простежується в концентрації лімфоцитів і рівні загальних Т-лімфоцитів. Зокрема, у хворих I групи із супутнім ХГС рівень лімфоцитів становив ($31,87 \pm 2,54$) % – дещо вищий порівняно з особами, які мали ХГВ – ($30,22 \pm 3,29$) % ($p > 0,05$). Протилежна тенденція відзначається і в II групі хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД: ($24,40 \pm 1,55$) % при супутньому ХГС і ($26,32 \pm 2,30$) % при ХГВ ($p > 0,05$). Очевидно, HCV впливав і на Т-ланку лімфоцитів, оскільки при ХГС їх кількість і відносний склад дещо зростає: ($1689,2 \pm 147,6$) кл./л проти ($1487,9 \pm 138,3$) у I групі обстежуваних пацієнтів і ($1432,0 \pm 150,0$) проти ($1396,5 \pm 192,3$) кл./л – у II ($p > 0,05$).

При цьому абсолютний і відносний вміст Т-хелперів зазнавав тенденції до зміни іншої спрямованості. При I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції із супутнім ХГС їх абсолютний ($361,88 \pm 36,18$) кл./л і відносний ($21,96 \pm 1,32$) % вміст був дещо меншим, порівняно з особами, які мали ХГВ – відповідно ($375,31 \pm 39,28$) кл./л і ($26,11 \pm 1,72$) % ($p > 0,05$). Ця ж особливість простежується і в II підгрупі хворих: ($198,60 \pm 26,30$) кл./л або ($15,50 \pm 1,50$) % при супутньому ХГС проти ($209,21 \pm 18,33$) кл./л і ($16,11 \pm 1,64$) %

при ХГВ ($p > 0,05$). Проаналізовані показники імунограми осіб, в яких супутньої патології виявлено не було, порівняно з іншими підгрупами пацієнтів суттєво не відрізнялися (табл. 1).

Важливо, що й показники ендотеліальної дисфункції зазнавали певних змін під впливом захворювань, які супроводжували ВІЛ-інфекцію/СНІД. Так, попри відсутність достовірної різниці, варто звернути увагу на дещо вищий рівень ендотеліну-1 при супутньому ХГС – ($6,11 \pm 0,61$) проти 4,80 і 5,16 пмоль/л при ХГВ при I та (8,09±0,81) проти 6,12 і 7,54 пмоль/л при ХГВ при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Протилежною тенденцією характеризується рівень оксиду азоту – ($17,28 \pm 0,84$) мкмоль/л при I і ($14,24 \pm 1,11$) – при II стадії недуги. Ці показники у хворих із супутньою HBV-інфекцією коливалися в діапазоні (18,70-20,40) і (16,43-17,18) мкмоль/л відповідно (табл. 2).

Примітно, що за відсутності супутньої патології при I стадії ВІЛ-інфекції рівень ендотеліну-1 був достовірно нижчим – ($4,14 \pm 0,68$) пмоль/л, а оксиду азоту – суттєво вищим – ($23,59 \pm 1,26$) мкмоль/л, порівняно з хворими із супутнім ХГС ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники ендотеліальної функції у хворих на ВІЛ-інфекцію у I і II клінічних стадіях із супутніми недугами ($M \pm m$)

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Ендотелін-1, пмоль/л				Оксид азоту, мкмоль/л			
	Здорові особи, n=30	Супутній ХГС	Супутній ХГВ	Супутньої патології не виявлено	Здорові особи, n=30	Супутній ХГС	Супутній ХГВ	Супутньої патології не виявлено
I (n=16)	3,35±0,12	6,11±0,61	4,80; 5,16	4,14±0,68*	19,40±0,68	17,28±0,84	18,70; 20,40	23,59±1,26*
II (n=14)		8,09±0,81	6,12; 7,54	5,05±0,87*		14,24±1,11	16,43; 17,18	17,63±1,24*
III (n=12)		9,08±0,87	7,55; 8,02	6,90±0,89*		10,53±1,23	11,20; 13,15	14,35±0,97*
IV (n=5)		11,19±0,93	7,42; 10,17	–		8,17±1,42	10,23; 11,86	–
Число хворих у межах відповідної клінічної стадії ВІЛ-інфекції		8, 8, 5, 3	2, 2, 2, 2	6, 4, 5, –		8, 8, 5, 3	2, 2, 2, 2	6, 4, 5, –

Примітка (тут і в табл. 3). * – достовірна різниця порівняно з особами, хворими на ХГС, у межах відповідної клінічної стадії ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

Така ж динаміка була притаманна і для хворих у II клінічній стадії. За наявності супутнього ХГС рівень ендотеліну-1 виявився достовірно вищим, а оксиду азоту – суттєво нижчим, ніж в осіб без діагностованих супутніх недуг, становлячи ($8,09 \pm 0,81$) проти ($5,05 \pm 0,87$) пмоль/л та ($14,24 \pm 1,11$) проти ($17,63 \pm 1,24$) мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$, табл. 2).

Зазначена закономірність була ще яскравішою при III клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Зокрема, рівень ендотеліну-1 при ВІЛ-НСV-коінфекції був максимально високим – ($9,08 \pm 0,87$) пмоль/л, а оксиду азоту – найнижчим – ($10,53 \pm 1,23$) мкмоль/л, статистично вагомо відрізняючись від показників у тих ВІЛ-інфікованих, у кого супутньої патології не було виявлено – ($6,90 \pm 0,89$) пмоль/л і ($14,35 \pm 0,97$) мкмоль/л відповідно (табл. 3, $p < 0,05$).

Оцінити обговорювану закономірність при IV клінічній стадії імунodefіциту не вдалося через відсутність таких хворих на СНІД, у кого не було б супутньої інфекційної патології. Однак можна стверджувати, що тільки при супутньому ХГС у таких осіб рівень ендотеліну максимально високий – ($11,19 \pm 0,93$) пмоль/л, а оксиду азоту – найнижчий – ($8,17 \pm 1,42$) мкмоль/л.

Важливо, що при інших супутніх недугах (герпетичній інфекції у фазі реактивації, рецидивних бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, уrogenітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, інших ураженнях шкіри і слизових оболонок тощо) фактори дисфункції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

Отже, збільшення концентрації ендотеліну-1 та зниження рівня оксиду азоту у крові хворих, ймовірно, спричинене ВІЛ-індукованим ураженням судин-

ної стінки, вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок ВІЛ-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр та взаємодію імункомпетентних клітин із судинною стінкою. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [8].

Відомо, що й НCV та НВV є одними з патогенетичних факторів, які також сприяють дисфункції ендотелію. Виявлений в обстежених хворих факт зміни рівня зазначених маркерів ендотеліальної дисфункції, ймовірно, пов'язаний з тим, що кожен з вірусів (ВІЛ, НВV і НCV) накладає свій відбиток на дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, а також вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з другого боку, і супроводжується підвищенням тону судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінкового тромбоутворення [9]. Важливо, що інші супутні інфекційні недуги (герпетична інфекція у фазі реактивації, рецидивні бактерійні інфекції верхніх дихальних шляхів, уrogenітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, інші ураження шкіри і слизових оболонок тощо) значно меншою мірою модифікують ступінь дисфункції ендотелію.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію із супутнім ХГС відзначається тенденція до зменшення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і Т-хелперів.

2. Під впливом вірусу гепатиту С змінюється рівень досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції: зростає рівень ендотеліну-1 та падає – оксиду азоту, причому порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію/СНІД, в яких супутньої патології не виявляли, ці зміни були статистично достовірними.

3. При інших супутніх інфекційних недугах (герпетичній інфекції у фазі реактивації, рецидивних бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, уrogenітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, інших ураженнях шкіри і слизових оболонок) фактори функції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

Література

1. Змушко Е.И. ВІС-інфекція (руководство для врачей) / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні: кількість заражень серед жінок зростає найшвидше. – 01.10.2010: <http://www.dw-world.de/dw/article/0,,6064080,00.html?maca=ukr-rss-ukrnet-ukr-all-3816-xml>
3. Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам. Захворювання на ВІЛ/СНІД: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_statdisease/
4. Оперативна інформація міністерства охорони здоров'я України про захворювання на ВІЛ/СНІД протягом 1987 – 1 березня 2014 р. : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_statdisease/
5. Україна – лідер в Європі за темпами прогресування ВІЛ-СНІДу // Перший український інформаційний. – 1.12.2010. – <http://5.ua/newsline/184/0/70586/>
6. Norris Ph.J. Cellular immune response to human immunodeficiency virus / Ph.J. Norris, E.S. Rosenberg // AIDS. – 2011. – V. 15, Suppl. 2. – P. S16-S21.
7. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>

8. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4-38.

9. Influence of HIV infection and hepatitis C on endothelial function / [A. Solages, D. Thornton, P. Ray et al.] // Conf. Retrovir. Opportunistic Infect. – 2004, Feb 8-11 ; 11 : (abstract N 730).

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT HIV/HCV-COINFECTION

Kh.I. Vozna

SUMMARY. By inspection of 47 patients with HIV-infection/AIDS in a kind mono- and coinfection set the following. For persons with concomitant chronic hepatitis C within the limits of inspected patients groups a tendency is marked to the substantial diminishing of leucocytes, lymphocytes and T-helpers general amount.

Under act of hepatitis C virus the level of endothelial dysfunction probed markers changes a similar rank: the level of endothelin-1 grows and falls – to the nitrogen oxide, thus by comparison to patients with HIV-infection/AIDS, which it was not found out concomitant pathology in, these changes had been statistically reliable.

At other concomitant infectious diseases (to the herpetic infection in the reactivation phase, recurrent bacillosiss of overhead respiratory tracts, urogenital chlamydiosis, oral candidosis, other defeats of skin and mucus shells) the factors of endothelial dysfunction did not test reliable changes statistically.

Key words: HIV/AIDS, immunological indexes, endothelin-1, nitrogen oxide, HIV/HCV-coinfection.

Отримано 8.08.2014 р.

Е.С. Мамедова, М.Ч. Корчинський

ЗМІНИ ПРИ УЗД У ПАЦІЄНТІВ З КОІНФЕКЦІЄЮ ХГС/ВІЛ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ КЛІТИН CD4

Київська міська клінічна лікарня № 5, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Проаналізовано зміни показників, що виявляються при ультразвуковому дослідженні у пацієнтів з коінфекцією ХГС/ВІЛ залежно від рівня клітин CD4. Було показано, що у коінфікованих хворих частіше виявлялися і були більш вираженими гепато- і спленомегалія, ознаки портальної гіпертензії (розширення ворітної і селезінкової вени, зниження середньої лінійної швидкості портального кровотоку). Частота збільшення селезінки і лімфатичних вузлів корелювала з рівнем клітин CD4. При визначенні стадії фіброзу печінки також відзначалося достовірне збільшення ступеня його проявів при зменшенні кількості CD4.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, коінфекція, ультразвукова діагностика, кількість CD4, доплерографія, середня лінійна швидкість портального кровотоку, фіброз печінки.

Згідно з даними ВООЗ, понад 2 млрд осіб у світі інфіковані або перехворіли на вірусні гепатити різної етіології. На хронічний гепатит С страждає біля 150 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С. Захворюваність й летальність внаслідок гепатитів В і С прогресивно збільшується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2015-2020 рр. Вже зараз загальна кількість хворих на гепатити у світі в 14-15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити у 50-100 разів є більш заразними, ніж ВІЛ [1, 2].

За оціночними даними ВООЗ, 57 % випадків цирозу печінки і 78 % випадків первинного раку печінки зумовлено впливом вірусів гепатиту В або С. Близько 130-170 млн осіб хронічно інфіковані вірусом гепатиту С (HCV) та 2-3 млн вперше інфікуються щорічно. Річний рівень смертності від хронічного гепатиту С (ХГС) у США становить приблизно 8-10 тис. осіб [1, 3, 4]. Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю гепатиту С – приблизно 3 % громадян є інфікованими, що складає ~1 170 000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп

ризик, рівень інфікування вірусом гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40-60 % [1, 3].

Актуальність ХГС визначається темпами його поширення, особливостями клінічного перебігу, що призводять до пізнього розпізнавання захворювання, часто вже на термінальних стадіях, коли відвернути летальні наслідки уже неможливо [3-5]. Загалом, глобальна поширеність гепатотропних вірусів свідчить про пандемію, котра за своїми масштабами та кількістю інфікованих у 5 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції. Одночасно серед хворих на ВІЛ-інфекцію інфікованість ХГС сягає високих показників – 60 % [6-8].

За останні роки змінюється спектр патології, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією. Принципового значення набувають ті захворювання, що раніше не відігравали істотної ролі. Серед таких захворювань важливе місце займають вірусні ураження печінки, зокрема ХГС. ВІЛ та синдром набутого імунodefіциту витісняли в тінь проблему гепатиту С протягом багатьох років. Проте на даний час ХГС все більше і більше визначає перебіг хвороби та смертність у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [8-12].

Коінфекція HCV та ВІЛ є досить поширеною, головним чином тому, що вони мають спільні шляхи передачі. За даними різних авторів, поширеність HCV-інфекції серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів коливається від 33 до 60 %, а в осіб, що вживають внутрішньовенно різні наркотичні речовини, може перевищувати 80 % [8, 11, 13].

В результаті взаємного впливу ВІЛ та HCV один на одного у коінфікованих пацієнтів спостерігаються серйозні клінічні наслідки. Насамперед, є відомості, згідно з якими HCV-інфекція є несприятливим чинником для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, прискорюючи зниження рівня клітин CD4 [8, 14]. Нещодавно проведені дослідження дозволяють передбачити, що HCV може прискорювати прогресію ВІЛ-інфекції і збільшує ризик летального наслідку від СНІДу [11, 15].

Мета дослідження – на підставі аналізу даних ультразвукового дослідження вивчити особливості перебігу ко-інфекції ХГС/ВІЛ залежно від кількості клітин CD4.

Пацієнти і методи

У дослідження увійшло 145 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та в Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Серед них 34 хворих на моноінфекцію ХГС (контрольна група) і 111 пацієнтів із ко-інфекцією ХГС/ВІЛ. Залежно від рівнів клітин CD4 всі пацієнти дослідної групи були розподілені на підгрупи таким чином: I група – 44 хворих з ВІЛ-інфекцією та ХГС з рівнем клітин CD4 > 500 кл./мкл крові; II група – 35 хворих з ВІЛ-інфекцією та ХГС з рівнем клітин CD4 350–499 кл./мкл крові; III група – 32 хворих з ВІЛ-інфекцією та ХГС з рівнем клітин CD4 250–349 кл./мкл крові.

Серед всіх обстежених пацієнтів чоловіків було 91 (62,6 %), жінок 54 (37,4 %).

Вік обстежених хворих коливався від 23 до 53 років, у середньому склав $(31,5 \pm 6,3)$ роки. У віковій структурі переважали хворі молодого працездатного віку, більшість з яких (85,1 %) складали особи до 39 років. Документована тривалість захворювання коливалась від 1 до 20 років, а в середньому становила $(7,0 \pm 2,4)$ року.

Усім хворим з перелічених груп проводилось повне клініко-лабораторне обстеження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) і нирок з метою оцінки стадії хвороби, ступеня виразності фіброзу печінки, позапечінкових уражень. УЗД проводилось у звичайному режимі з оцінкою стандартного зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при скануванні у режимі 3D в поєднанні з енергетичною доплерографією (PD). Дослідження проводили за стандартними методиками на апараті ультразвукової діагностики експерт-класу Voluson 730 Expert з використанням датчиків з перемінною частотою 3–7,5 МГц, а також енергетичної та кольорової доплерографії. Визначали такі параметри: ступінь збільшення печінки (передньо-задній розмір правої долі, вертикальний розмір лівої долі); акустичну щільність та однорідність паренхіми печінки. За допомогою кольорової доплерографії визначали основні показники портального кровотоку (середню лінійну швидкість портального кровотоку – MnV та ін.). Визначали вертикальний розмір і товщину селезінки, її об'єм ($V \text{ см}^3$) та максимальну площу ($S_{\text{max}} \text{ см}^2$). Ступінь фіброзу печінки визначали при її дослідженні у режимі 3D+PD-візуалізації згідно оригінальної методики, розробленої на кафедрі інфекційних хвороб Національно-

го медичного університету ім. О.О. Богомольця проф. О.А. Голубовською [16, 17].

Отримані при УЗД дані були зіставлені з клініко-лабораторними показниками. Результати представляли у вигляді: n – кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m). Для оцінки статистичної ймовірної різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовували критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Етіологічно діагноз ХГС підтверджували виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core Ag) та не структурних (NS_{3-5}) білків вірусу гепатиту С, а також RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR) у крові з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Обстеження хворих на ХГС проводили відповідно до Уніфікованого Клінічного Протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, вірусний гепатит С, МОЗ України, 2013 р. [1], а також відповідно до практичних клінічних рекомендацій EASL, 2013 р. [5]. Лікування хворим як на моноінфекцію ХГС, так і на ко-інфекцію ВІЛ+ХГС проводили згідно загальноновизнаних протоколів [1, 18] з врахуванням останніх нових доповнень, рекомендацій та настанов [5, 8, 11, 19]. Одноразово, перед початком АРТ, проводилось серологічне обстеження методом імуноферментного аналізу з визначенням специфічних IgM, IgG до цитомегаловірусів, вірусів простого герпесу, до токсоплазм, сифілісу; обстеження на туберкульоз, а також інші необхідні дослідження згідно Клінічного Протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків МОЗ України від 12.07. 2010 р. [18]. Також всі хворі були обстежені на маркери вірусного гепатиту В (HBsAg, anti-HBcAg IgG, IgM) та А (anti-HAV IgM). Маркери ГА і ГВ були негативними у всіх хворих, що увійшли у дослідження.

Згідно відомих рекомендацій [8, 18], виявлення антитіл до ВІЛ здійснювалось за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з подальшим підтвердженням їх специфічності в реакції імуноблотингу («Profi Blot48»). Кількість клітин CD4 визначалась методом проточної цитофлюориметрії (Epics XL C «Becton Coulter» Eggi 500 «Becton Coulter»). Абсолютна кількість клітин CD4 виявлялась після мічення лімфоцитів флуоресціюючими моноклональними антитілами анти-CD45, анти-CD3, анти-CD4 та постановкою відповідних ізотипових контролів.

Результати досліджень та їх обговорення

Частота виявлення основних змін показників УЗД органів черевної порожнини у ко- та моноінфікованих пацієнтів наведена у таблиці 1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники УЗД ОЧП у хворих на ХГС у поєднанні із ко-інфекцією ВІЛ та без неї

Показники УЗД	Коінфіковані ХГС/ВІЛ (n=111)	Моноінфіковані ХГС (n=34)
Збільшення розміру печінки	104 (93,7 %)	28 (82,4 %)
Збільшення площі селезінки ($S > 75 \text{ см}^2$)	56 (50,5 %)	7 (20,6 %)
Збільшення лімфатичних вузлів черевної порожнини	57 (51,4 %)	4 (11,8 %)
Розширення <i>v. portae</i> ($> 1,3 \text{ см}$)	94 (84,7 %)	22 (64,7 %)
Розширення <i>v. lienalis</i> ($> 0,8 \text{ см}$)	64 (57,6 %)	10 (29,4 %)
Дифузні зміни підшлункової залози	66 (59,5 %)	11 (32,4 %)
Хронічний холецистит	23 (20,7 %)	6 (17,6 %)

При оцінці розмірів печінки за даними УЗД встановлено, що серед пацієнтів із ко-інфекцією гепатомегалія відзначалась у 93,7 % (104 хворих), а серед моноінфікованих хворих вона була достовірно ($p=0,01$) рідшою – лише у 82,4 % (28 хворих). У хворих із ко-інфекцією ХГС/ВІЛ передньо-задній розмір правої долі печінки був достовірно ($p<0,05$) більшим, ніж у хворих контрольної групи: ($16,4 \pm 1,6$) та ($14,8 \pm 0,8$) см відповідно. Також була достовірною ($p<0,05$) різниця у вертикальних розмірах лівої долі печінки в обох групах, що становили: ($8,9 \pm 0,7$) та ($7,7 \pm 0,4$) см відповідно у групі ко-інфікованих та моноінфікованих.

Збільшення розмірів печінки виявлялось у 39 (96,8 %) хворих III групи та у 28 (82,4 %) – контрольної групи. Таким чином, гепатомегалія була найчастішою знахідкою серед усіх груп пацієнтів, однак не корелювала із рівнем клітин CD4 у крові. Середні значення передньо-заднього розміру правої та вертикального розміру лівої долі печінки були достовірно ($p<0,05$) вищими серед хворих III групи – як у порівнянні із хворими I, так і групи контролю та суттєво не відрізнялись від таких у II групі. Значення в см передньо-заднього розміру правої долі печінки для I, II, III та контрольної груп становили: $15,1 \pm 0,7$, $16,8 \pm 1,8$, $17,1 \pm 0,7$ та $14,8 \pm 0,8$ відповідно. Середні значення вертикального розміру лівої долі печінки склали: $7,8 \pm 1,2$, $8,2 \pm 0,6$, $8,8 \pm 0,6$ та $7,7 \pm 0,4$ см відповідно для I, II, III та контрольної груп. У той же час, I та контрольна групи істотно не відрізнялись ($p>0,05$) між собою за розмірами правої ($p=0,284$) та лівої долі печінки.

При оцінці розмірів селезінки було встановлено, що спленомегалія достовірно частіше ($p<0,05$) виявлялась серед пацієнтів із ко-інфекцією ХГС/ВІЛ порівняно з моноінфікованими хворими: у 56 (50,5 %) та у 7 (20,6 %) осіб відповідно. Середні значення площі селезінки були вірогідно більшими ($p<0,05$) серед ко-інфікованих хворих порівняно із групою

моноінфікованих, та склали відповідно ($81,2 \pm 9,1$) та ($61,3 \pm 8,2$) см^2 .

Спленомегалія також вірогідно частіше виявлялась серед хворих III групи – у 22 (68,8 %), порівняно як із I групою – 13 (29,5 %, $p<0,01$), так і з контрольною групою – у 7 (20,6 %, $p<0,01$) хворих відповідно. Пацієнти III та II групи суттєво ($p=0,788$) не відрізнялись між собою за частотою виявлення спленомегалії. Середні значення площі селезінки також були вірогідно ($p<0,05$) більшими серед хворих III групи – ($85 \pm 9,3$) см^2 порівняно із I та контрольною групами – ($61,3 \pm 8,2$) см^2 .

У більшості пацієнтів визначалось підвищення ехогенності паренхіми селезінки, більше того, воно було пропорційно до зниження вмісту клітин CD4 у крові. Однак дана знахідка не була статистично значущою ($p=0,108$). Інші зміни з боку селезінки включали 2 (1,8 %) випадки виявлення гіперехогенних вогнищевих утворень, які виявлялись лише у групі із вираженим імунodefіцитом клітин CD4 (250-349 кл./мкл крові) та були віднесені до гранульом.

Серед пацієнтів з ко-інфекцією ХГС/ВІЛ більш вираженими були ознаки портальної гіпертензії. Так, середні розміри ворітної вени серед хворих даної групи становили ($1,50 \pm 0,12$) см, в той час як у групі пацієнтів із моноінфекцією відповідний показник склав ($1,25 \pm 0,11$) см ($p<0,05$). Середні значення розмірів селезінкової вени також були вірогідно ($p<0,05$) більшими у хворих із ко-інфекцією порівняно з моноінфікованими пацієнтами: ($1,1 \pm 0,2$) проти ($0,75 \pm 0,10$) см.

Середня лінійна швидкість портального кровотоку (СЛШПК) була вірогідно ($p<0,05$) нижчою серед хворих із ко-інфекцією порівняно із моноінфікованими пацієнтами та склала ($12,3 \pm 1,4$) та ($15,6 \pm 1,6$) см/с відповідно.

Показники середньої лінійної швидкості портального кровотоку були найнижчими серед хворих III групи порівняно як із II ($p<0,05$), так і контрольною групою ($p<0,05$), що ймовірно обумовлено найбіль-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шою кількістю пацієнтів із вираженим фіброзом печінки у даній дослідній групі. Значення СЛШПК серед пацієнтів II групи займали проміжне значення. Також для пацієнтів III групи характерним було достовірно ($p<0,05$) більш виражене розширення ворітної вени, діаметр якої становив ($1,7\pm0,2$) см у хворих III групи, ($1,52\pm0,11$) см – II групи, проти ($1,31\pm0,13$) та

($1,25\pm0,11$) см у I та у контрольній групі відповідно. В той же час I та контрольна групи істотно ($p=0,06$) не відрізнялись за даним параметром. Таким чином, більш виражені ознаки портальної гіпертензії були характерними саме для пацієнтів III групи, а також II групи. Середні значення показників УЗД у хворих на ко-інфекцію ХГС/ВІЛ наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Середні значення показників УЗД у хворих ХГС та ВІЛ-інфекцією залежно від рівня клітин CD4 у крові

Показники, М $\pm$ т	I група (n=44)	II група (n=35)	III група (n=32)	Контрольна група (n=34)
Передньо-задній розмір правої долі печінки, см	15,1 $\pm$ 0,7	16,8 $\pm$ 1,8	17,1 $\pm$ 0,7*	14,8 $\pm$ 0,8
Вертикальний розмір лівої долі печінки, см	7,8 $\pm$ 1,2	8,2 $\pm$ 0,6	8,8 $\pm$ 0,6*	7,7 $\pm$ 0,4
Площа селезінки, см ²	67,0 $\pm$ 7,2	78,1 $\pm$ 6,4*	85,0 $\pm$ 9,3*	61,3 $\pm$ 8,2
Середня лінійна швидкість портального кровотоку, см/с	15,3 $\pm$ 0,6	13,4 $\pm$ 0,5*	12,4 $\pm$ 1,3*	15,6 $\pm$ 1,6

Примітка. * – Міжгрупове значення показників достовірно відрізняється від контрольної групи, $p<0,05$.

Частою знахідкою серед ко-інфікованих пацієнтів було виявлення збільшених лімфатичних вузлів черевної порожнини, що корелювало з абсолютною кількістю клітин CD4. Збільшені лімфатичні вузли виявлялись у 57 (51,4 %) пацієнтів із ХГС, поєднаним з ВІЛ-інфекцією, на противагу 4 (11,7 %) хворим з моноінфекцією ХГС. Серед пацієнтів I групи, при рівні CD4>500 кл./мкл крові, збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини виявлялись у 16 (36,4 %) хворих. У пацієнтів II групи, при рівні CD4 350-499 кл./мкл крові, частота виявлення збільшених лімфатичних вузлів черевної порожнини становила 51,4 % (18 хворих). У хворих III групи, при вмісті CD4 250-349 кл./мкл крові, вона становила 71,9 % (23 хворих) відповідно. В той же час серед пацієнтів контрольної групи збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини виявлялись вірогідно рідше – у 4 (11,7 %) хворих порівняно з хворими I ($p<0,05$) та II і III груп ($p<0,01$). Середній діаметр лімфатичних вузлів становив 1,9 см, мінімальний – 0,6 см, а максимальний 2,7 см. Збільшені лімфатичні вузли виявлялись в ділянці воріт печінки – у 73,7 %, парааортальні лімфатичні вузли – у 68,4 %, у воротах селезінки – у 15,8 % випадків.

Збільшення нирок відмічалось у 18,7 % пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ+ХГС та у жодного – з моноінфекцією HCV. Водночас не було виявлено кореляції між реномегалією та рівнем клітин CD4. Нормальна ехогенність паренхіми нирок виявлялась у 62,7 % ко-інфікованих пацієнтів, в той час як 37,3 % хворих мали різні ступені підвищення ехогенності ниркової паренхіми. Пацієнти із значно зниженим рівнем клітин CD4 характеризувались вищою частотою підвищеної ехогенності ниркової паренхіми.

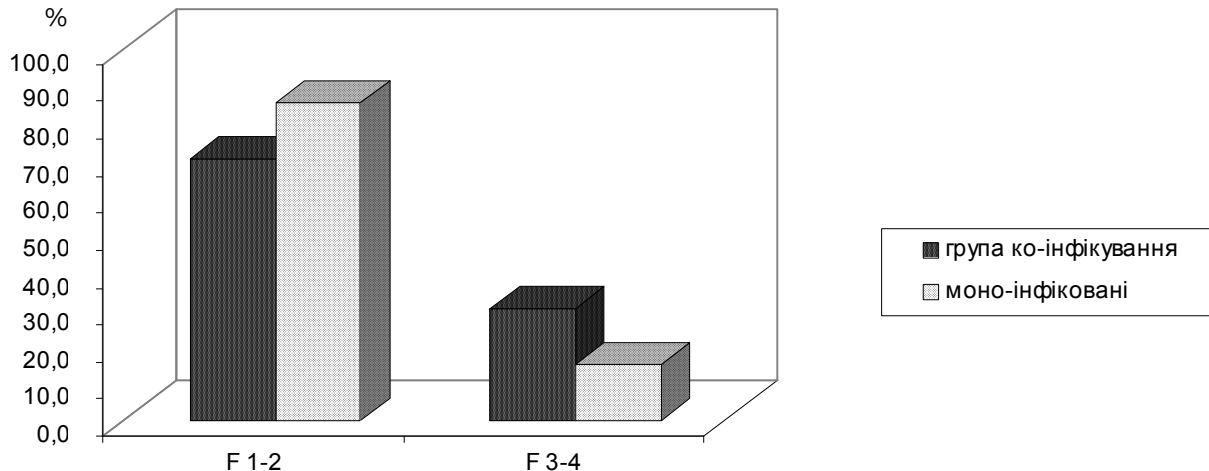
Дифузні зміни підшлункової залози у вигляді підвищення ехогенності, «розмитості» паренхіми залози, наявності гіперехогенних лінійних включень (фіброзні розростання), нерівності, зазубреності контурів залози найчастіше виявлялись серед хворих із ко-інфекцією ХГС+ВІЛ.

Досить часто при УЗД виявляли ознаки стеатозу печінки, як у групі моно-, так і в групі ко-інфікованих пацієнтів. На користь стеатозу печінки свідчили розмитість її паренхіми, збіднення судинного малюнку, зниження ехогенності стінок портальної вени та її периферичних гілок, погіршення візуалізації капсули печінки та діафрагми, а також наявність дистального затухання ультразвуку. Ступінь стеатозу печінки оцінювали в режимі 3D+PD її візуалізації за оригінальною методикою, розробленою на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця [3, 20]. Згідно неї здійснювалась візуальна оцінка поширення жирової інфільтрації, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області порівняно з показниками середньої акустичної щільності у сірій шкалі. На основі отриманих даних оцінювався ступінь стеатозу печінки за 3-хступеневою шкалою [3, 20]. Так, стеатоз печінки в групі ко-інфікованих виявлявся у 57 (51,3 %) хворих, а у групі моноінфікованих – у 16 (47,0 %). Висока частота виявлення стеатозу печінки у нашому дослідженні ймовірно обумовлена великою часткою пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом ВГС, який на разі асоціюється із розвитком вірус-асоційованого стеатозу печінки у хворих на ХГС [3]. Крім цього, висока частота виявлення стеатозу печінки у групі ко-інфікованих може бути обумовлена й токсичним впливом, в тому числі й медикаментозних препаратів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ступінь фіброзу печінки оцінювали в режимі 3D+PD її візуалізації [16, 17] з врахуванням також показників портального кровотоку. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки у хворих, що увійшли у дослідження. Хворі кожної дослідної групи, залежно від стадії фіброзу печінки, були розділені на підгрупи зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 та F 3-4 (Згідно з METAVIR).

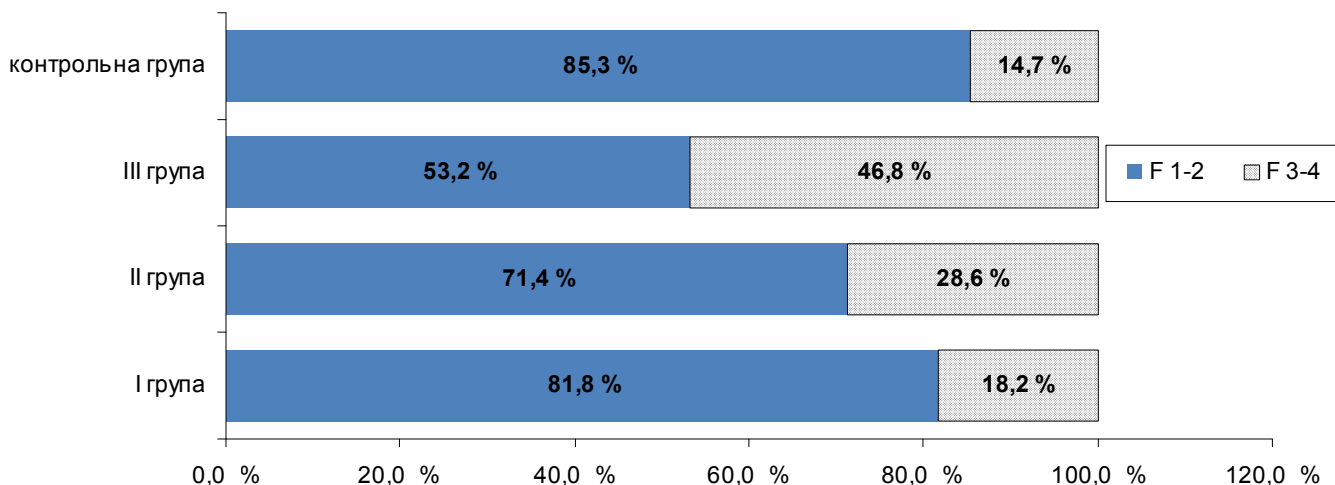
У результаті комплексного ультразвукового дослідження встановлено, що ступінь виразності фіброзу печінки був достовірно ($p < 0,05$) вищим серед коінфікованих хворих порівняно із моноінфікованими пацієнтами. У хворих даної групи частіше реєструвався тяжкий фіброз F 3-4 – у 33 (29,7 %) проти 8 (18,2 %) моноінфікованих хворих (мал. 1).



Мал. 1. Порівняння ступенів виразності фіброзу печінки у хворих на ХГС у поєднанні із коінфекцією ВІЛ та без неї.

При розподілі пацієнтів із ХГС та поєднаною ВІЛ-інфекцією на підгрупи залежно від рівня клітин CD4 встановлено, що у хворих III групи достовірно ($p < 0,01$) частіше реєструвався тяжкий фіброз із трансформацією в цироз печінки (F 3-4) – у 15 (46,8 %) хворих порівняно як із контрольною групою – у 5 (14,7 %) хворих, так і з I групою – у 8 (18,2 %) хворих ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи виражений фіброз виявлявся у 10

(28,6 %) хворих. Крім того, серед хворих I групи початкові стадії фіброзу визначались вірогідно ($p < 0,01$) частіше, аніж у хворих III групи – у 81,8 та 53,2 % відповідно (мал. 2). При проведенні статистичного аналізу істотної різниці між ступенями виразності фіброзу печінки у I та контрольній групі виявлено не було. Відмічалась тенденція до зростання частоти тяжкого фіброзу у II групі порівняно із контрольною



Мал. 2. Виразність фіброзу печінки у хворих на ХГС та з поєднаною ВІЛ-інфекцією залежно від рівня Т-клітин CD4+.

групою, різниця в частоті виявлення тяжкого фіброзу у III групі хворих порівняно із контрольною групою була значною.

Таким чином, у пацієнтів, ко-інфікованих ВІЛ та ВГС, переважають більш виражені процеси фіброзу в печінці порівняно із моноінфікованими ВГС хворими, що посилюються із поглибленням імунodefіциту. Окрім того, встановлено, що ступінь виразності фіброзу печінки зростає із поглибленням імунodefіциту у ко-інфікованих ВІЛ/ХГС; найвищим він був при рівні CD4 250-349 кл./мкл крові. Динаміка вмісту цих клітин є найбільш надійним маркером як прогресування патологічного процесу у ВІЛ – інфікованих, так і ефективності АРТ [19, 21].

Висновки

1. Для хворих на ХГС із поєднаною ВІЛ-інфекцією характерними були більш виражені зміни показників УЗД. Частіше виявлялись і більш вираженими серед хворих даної групи були гепато- та спленомегалія, а також були більш вираженими ознаки портальної гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК). Спленомегалія виявлялась у 87,8 % серед всіх ко-інфікованих пацієнтів і мала виражену кореляцію з рівнем клітин CD4.

2. Частою знахідкою були збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини, які виявлялись у 51,4 % коінфікованих пацієнтів. Частота їх виявлення зворотно корелювала з рівнем клітин CD4 у крові пацієнтів.

3. Ступінь виразності фіброзу печінки був вищим серед ко-інфікованих хворих порівняно із моноінфікованими. Так, у хворих даної групи частіше реєструвався виражений фіброз (F 3-4) – у 33 (29,7 %) проти 8 (18,2 %) моноінфікованих хворих. При розподілі пацієнтів із ХГС та поєднаною ВІЛ-інфекцією на підгрупи залежно від рівня клітин CD4 у крові було встановлено, що ступінь виразності фіброзу печінки зростає із зниженням вмісту їх в крові у ко-інфікованих ВІЛ/ХГС.

Література

1. Уніфікований Клінічний Протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С. – МОЗ України, 2013 р.
2. World Health Organization. Hepatitis C – global surveillance update // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2000. – Vol. 75. – P. 17-28.
3. Голубовська О.А. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення / О.А. Голубовська, Х.О. Пронюк // *Сучасна гастроентерологія.* – 2012. – № 5. – С. 102-110.
4. Pawlotsky S. Standards of therapy of viral hepatitis C / S. Pawlotsky // *Advances in Pharmacology.* – 2013. – Vol. 676. – P. 169-203.
5. Практические клинические рекомендации ЕАИП (EASL): ведение пациентов с вирусным гепатитом С // *Терапия – ге-*

патология. Спецвыпуск. – 2013. – С. 3-22.

6. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. / M.J. Alter // *J. Hepatol.* – 2006. – N 44 (Suppl. 1). – P. 6-9.

7. Matthews G. The epidemiology of HIV and viral hepatitis coinfection / G. Matthews, G. Dore // *Coinfection HIV & viral Hepatitis. A guide for clinical management.* – Australian Society for HIV Medicine Inc, 2005. – 510 p.

8. World Health Organization. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: краткий обзор основных особенностей и рекомендаций // *WHO/HIV/2013.7* – Geneva, WHO, 2013. – 16 с. – www.who.int/hiv.

9. Вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции / [И.В. Карагольцева, Е.А. Москвина, М.А. Белопольская и др.] // *Актуальные инфекции начала XXI века.* – СПб: «СЗС», 2001. – С. 63-67.

10. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine / *Infectious Diseases, in 1995 and 1997* / [R. Cacoub, L. Geffray, E. Rosenthal et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1207-1214.

11. HCV and HIV: Similarities, Differences, and Treatment of Co-infection / By Rodger D. MacArthur, MD. – 22 серпня 2013 р. – <http://www.consultantlive.com/aids/content/article/10162/2155104>

12. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A:D study / [R. Weber, C.A. Sabin, N. Friis-Moller et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 1632-1641.

13. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study / [V. Di Martino, P. Rufat, N. Boyer et al.] // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34. – P. 1193.

14. Babik J.M. Impact of highly active antiretroviral therapy and immunologic status on hepatitis C virus quasispecies diversity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients / J.M. Babik, M. Holodnyi // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 1940-1950.

15. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus co-infection: the Swiss HIV Cohort Study / [G. Greub, B. Ledergerber, M. Battegay et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 356. – P. 1800-1805.

16. Возианова Ж.И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследования печени у больных вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // *Журнал АМН України.* – 2008. – № 3 (14) – С. 484-495.

17. Патент України на корисну модель №35695, МПК (2006) А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень кровообігу у дрібних судинах печінки при її дифузних захворюваннях / Возианова Ж.І., Голубовська О.А.; заявник та патентовласник – НМУ імені О.О. Богомольця. – u200808977; заявл. 09.07.2008; опубл. 25.09.2008, Бюл. № 18, 2008.

18. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – МОЗ України, Наказ № 551 від 12.07. 2010 р.

19. World Health Organization. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения. Июнь 2013 г. Обновленный

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

перевод, апрель 2014 г. – Geneva, WHO, 2014. – 313 с. – www.who.int/hiv.

20. Патент України на корисну модель № 69886, МПК (2012.01) A61B 8/00. Спосіб визначення наявності стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Голубовська О.А., Пронюк Х.О. – u201200978. Опубліковано 10.05.2012, бюл. № 9.

21. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy / [N. Ford, G. Meintjes, A. Pozniak et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Published Online, November 19, 2014. – S. 1473-1480. – <http://dx.doi.org/10.1016/>

CHANGES IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV/HIV DEPENDING ON THE NUMBER OF CELLS CD4

E.S. Mamedova, M.Ch. Korchynsky

SUMMARY. *The paper analyzes the changes in the indicators identified by ultrasound in patients*

coinfected with HCV/HIV depending on the number of cells CD4 . It has been shown that in co-infected patients hepato- and splenomegaly, signs of portal hypertension (portal and expansion of the splenic vein, reducing the average linear velocity of portal blood flow) are often identified and are more severe. The detection rate of splenomegaly and enlarged lymph nodes correlated with the level of cells CD 4 in blood. In determining the stage of liver fibrosis also noted a significant increase in its frequency with a decrease in the number of cells CD4 in blood.

Key words: HIV infection, chronic hepatitis C, coinfection, ultrasound diagnostics, the average linear velocity of portal blood flow, Doppler, fibrosis, steatosis, level of CD4 cells.

Отримано 2.10.2014 р.

© Грижак І.Г., 2014

УДК 616-08+616.993.192.1+616.98:578.828+615.37

І.Г. Грижак

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ЛЮДИНИ

Івано-Франківський національний медичний університет

*Під спостереженням перебували 60 ВІЛ-інфікованих пацієнтів в ІV клінічній стадії із підтвердженим токсоплазмозним енцефалітом, які отримували лікування кліндамицином по 600 мг 4 рази на день протягом 28 днів, з них 30 осіб – додатково специфічний імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* та нормальний імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Встановлено, що обидві схеми лікування були ефективними, однак, у пацієнтів, які отримали імуноглобуліни, загально-мозкові симптоми та інтоксикація зникали на 4-5 днів швидше, у більших об'ємах відновлювалися функції парезованих кінцівок, зменшувалася летальність, скорочувався час перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальном у стаціонарі.*

Ключові слова: токсоплазмозний енцефаліт, ВІЛ-інфекція, кліндамицин, імуноглобуліни, лікування.

Реактивація персистуючих бразидіоїтів у псевдоцистах при латентному токсоплазмозі може відбутися з причин імунологічного дисбалансу, а у ВІЛ-інфікованих тоді, коли кількість CD4+Т-лімфоцитів знижується нижче 100 в 1 мкл крові. Проте, можливе й первинне зараження токсоплазмами хворого на СНІД, що буде супроводжуватися розвитком тяжких форм захворювання. Про значну поширеність токсоплазмозу мозку у хворих на СНІД свідчить те, що він діагностується у 50-70 % пацієнтів з ознаками ураження нервової системи. Переважно токсоплазмозний енцефаліт має вогнищевий характер, але інколи роз-

вивається гострий дифузний паненцефаліт, який здебільшого завершується летально. Крім церебральних форм, токсоплазмоз може набувати септичного перебігу з поліорганными ураженнями: очей, легень, печінки, серця, кишечнику, яєчок тощо [1-3].

Лікування церебрального токсоплазмозу здійснюється згідно із клінічним протоколом [4]. Застосовують препарати першого ряду – це піриметамін та сульфадіазин. Препаратами другого ряду визнано кліндаміцин, кларитроміцин, азитроміцин, які рекомендовано поєднувати або із сульфаніламідними препаратами, або з піриметаміном [4, 5]. Труднощі у виборі схеми лікування виникають через відсутність державної фармакологічної реєстрації препаратів піриметаміну та сульфадіазину і, відповідно, ними користуватися не дозволено. Доступними є препарати тільки другого ряду. Для лікування багатьох хронічних інфекційних захворювань, у т.ч. й токсоплазмозу, використовуються препарати імуноглобулінів людини з високою ефективністю, а тому невинновано вважати етіотропною терапією тільки хіміотерапевтичні протипаразитарні та антибіотичні засоби [6]. Насправді, до етіотропного лікування належить і той метод впливу, який ґрунтується на використанні специфічних імуноглобулінів – антитіл до антигенних детермінант інфекційних і паразитарних агентів. Імуноглобулінотерапія токсоплазмозу є незамінною при в'ялій імунологічній відповіді, пригніченні синтезу антитіл та може служити ад'ювантною терапією, яка посилює ефект хіміопрепаратів [7-10].

Мета роботи – вивчити ефективність комплексної терапії церебрального токсоплазмозу із застосуванням кліндаміцину та препаратів донорських імуноглобулінів специфічного й неспецифічного характеру.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебували 60 ВІЛ-інфікованих осіб в IV стадії (СНІД) із проявами токсоплазмозного енцефаліту. Кожен випадок захворювання підтверджений нейровізуальною картиною характерних вогнищ на комп'ютерній або магнітно-резонансній томографії (МРТ) та серологічними маркерами токсоплазмозу. Пацієнтів також обстежували на наявність антитіл до TORCH-інфекцій у сироватці крові (анти-HSV IgG, IgM; анти-CMV IgG, IgM; анти-Тохо IgG, IgM) з використанням тест-систем DiaprofMed. У цереброспінальній рідині (ЦСР) визначали наявність ДНК Епштейна-Барр вірусу, цитомегаловірусу, герпесвірусів 1/2 типу, токсоплазми, мікобактерії туберкульозу. Для серологічного підтвердження токсоплазмозу мозку додатково визначали наявність анти-токсоплазмозових IgG у ЦСР [11].

Перша група пацієнтів у складі 30 ВІЛ-інфікованих осіб зі встановленим діагнозом церебрального токсоплазмозу отримувала тільки кліндаміцин у дозі 600 мг 4 рази на день 28 днів (21 день парентерально і 7 днів – усередину). Для посилення протипаразитарного ефекту лікування друга група пацієнтів з 30 ВІЛ-інфікованих осіб отримувала кліндаміцин як у першій групі та додатково імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* в дозі 4,5 мл внутрішньом'язово через день № 5, а також імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення в дозі 50,0 мл через день № 3 [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Усі пацієнти були обстежені на предмет рівня імунітету та вірусного навантаження ВІЛ. Кількість CD4+Т-лімфоцитів була в межах 13-102 кл./мкл крові (в середньому $47,90 \pm 12,06$), а вірусне навантаження 150 тис. – 1,3 млн РНК копій ВІЛ в 1 мл крові (в середньому $760000,00 \pm 249,86$ РНК копій/мл).

В обстежених пацієнтів (табл. 1) виявлено неспецифічний симптомокомплекс інфекційного ураження нервової системи: підвищення температури тіла ($37,8-39,5$ °C) у всіх осіб (100,0 %), упертий біль голови різної інтенсивності (96,7 %), порушення стану притомності – ступор, сопор, кома (93,3 %), утруднення мови – часткова моторна афазія (48,3 %), паралічі кінцівок типу геміпарезу (46,7 %), одночасно спостерігалися судоми (13,3 %); у деяких осіб був односторонній парез окорухового нерву і сфінктера зіниці (13,3 %); м'язові болі (31,7 %), хоріоретиніт (10,0 %), часом у поєднанні з дистрофією зорового нерву та звуженням полів зору (6,7 %); пневмонія (3,3 %), орхіт (1,7 %). Летальний наслідок захворювання спостерігали у 5 осіб (8,3 %). За допомогою методів нейровізуалізації у речовині мозку виявлено від 1 до 3 характерних вогнищ (вогнищевий енцефаліт) – у 57 хворих (98,3 %), а множинні нечітко окреслені вогнища у двох півкулях головного мозку і мозочку з масивною навколишньою інфільтрацією – у 3 (5,0 %), яким діагностовано дифузний енцефаліт. Встановлено, що рівні антитоксо-IgG у хворих були різноманітні: >200 МО/мл – у 27 (45,0 %); 100-200 МО/мл – у 20 (33,3 %); <100 МО/мл – у 12 осіб (20,0 %), причому у 8 пацієнтів (13,3 %) у межах 50-100 МО/мл, у 4 (6,7 %) – <50 МО/мл. Антитіла до токсоплазм класу IgG в ЦСР виявлено у 59 хворих. В однієї пацієнтки (1,7 %), що мала характерну томографічну картину токсоплазмозних вогнищ, антитіла до токсоплазм класу IgM, IgG в крові та IgG в лікворі були відсутні, що дало підставу встановити діагноз серонегативного токсоплазмозу. У всіх пацієнтів у ЦСР виявлено

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

підвищений рівень білка (0,033-0,066 г/л) та помірний нейтрофільно-лімфоцитарний плеоцитоз –

20-67 в 1 мкл. У 19 осіб (31,7%) тест ПЛР на присутність ДНК токсоплазм у ЦСР виявився позитивним.

Таблиця 1

Клінічні прояви церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб

Симптом	Кількість пацієнтів, n=60	(M±m), %
Гарячка фебрильна	60	100,0±0,00
Біль голови	58	96,67±2,30
Порушення притомності (ступор, сопор, кома)	56	93,33±3,20
Часткова моторна афазія	29	48,33±6,50
Периферичні паралічі кінцівок	28	46,67±6,40
М'язові болі	19	31,67±6,00
Судоми	8	13,33±4,40
Парез окорухових м'язів та сфінктера зіниці односторонній	8	13,33±4,40
Звуження полів зору	6	10,0±3,90
Хоріоретиніт	6	10,0±3,90
Дистрофія зорового нерву	4	6,67±3,20
Пневмонія	2	3,33±2,30
Орхіт	1	1,67±1,70
Вогнищевий енцефаліт	57	95,00±6,90
Дифузний менінгоенцефаліт	3	5,00±2,80
Смерть	5	8,33±3,60

Після лікування в обох групах хворих спостерігалася покращення загального стану. Відбувся лізис температурної кривої, відновлювався стан свідомості до повної притомності, зникала моторна афазія, поступово покращувалася функція парезованих кінцівок, хоча й не у повному об'ємі тощо. Однак у пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні кліндаміцин і препарати імуноглобулінів, реконвалесценція відбувалася більш динамічно (табл. 2). Це стосувалося зникнення ознак загальної інтоксикації та лізису температурної кривої, що завершувалося на 4,2 дня раніше, ніж у групі порівняння ($p<0,05$). Важливим проявом запального процесу у речовині мозку та набряку є стан свідомості. У хворих, які отримували тільки кліндаміцин, ясна притомність відновлювалася на (7,8±0,5)-й день, тоді як в осіб, які отримували імуноглобуліни – на 3,5 дня раніше ($p<0,01$). Покращення загального стану пацієнта і стабілізація його життєвоважливих функцій дозволили скоротити тривалість перебування його у реанімаційному відділенні на 4,6 дня ($p<0,05$).

В обох групах пацієнтів у подальшому відбувалися позитивні зміни в стані здоров'я – зникала моторна афазія, відновлювалася функція парезованих кінцівок. Проте це стосувалося тільки частини пацієнтів. У групі хворих, які отримували препарати імуноглобулінів, виражені стійкі парези спостерігалися в однієї особи – (3,3±2,3) %, а в тих, які отримували тільки хіміотерапевтичний засіб – у 4

(13,3±4,4)%, $p<0,05$. Більш повноцінне відновлення функцій кінцівок у хворих, які отримували імуноглобуліни, свідчило про те, що відбувається запобігання деструкції нервової тканини шляхом більш швидкого припинення руйнівної дії тахізоїтів та усунення запальних явищ. Підтвердити припущення допомогла контрольна МРТ, проведена на 12-15-й день лікування. Так, у групі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні імуноглобуліни, спостерігалася різко позитивна динаміка із повним розсмоктуванням запальних вогнищ, а в іншій групі – позитивна динаміка на час обстеження полягала у зникненні кільцеподібного накопичення контрасту та вираженим зменшенням розмірів навколишньої інфільтрації мозкової тканини. Залишкові кистоподібні та рубцеві утворення спостерігалися в 11 пацієнтів, які не отримували імуноглобулінів. У 2 з них, згідно з катамнезом, виникла епілепсія на ґрунті органічних змін головного мозку.

У групі хворих, які перебували під спостереженням і отримували тільки кліндаміцин, померли 4 пацієнти – (13,3±4,4) %; з них тільки один помер від важкого токсоплазмозу мозку дифузного характеру з поширеними ураженнями обох півкуль головного мозку на 8-ий день лікування, а інші троє – вже після завершення протитоксоплазмозового лікування та періоду покращення самопочуття та повного розсмоктування токсоплазмозних вогнищ у мозковій речовині, що підтверджено на МРТ за життя та патоморфологічно на автопсії. У них фатальний наслідок на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5-8-му тижні перебування в стаціонарі був пов'язаний із активізацією інших опортуністів та повторним розвитком тяжкого менінгоенцефаліту різноманітної природи: криптококового (2), криптококового та Епштейна-Барр вірусного (1), цитомегаловірусного (1), туберкульозного (1). У тих, кому діагностовано криптококовий менінгіт, летальний наслідок був зумовлений абсолютною резистентністю виділеного штаму *Cryptococcus neoformans* до флуконазолу та амфотерицину. В однієї пацієнтки повторний розвиток менінгоенцефаліту (Епштейна-Барр вірусний та криптококовий) був спричинений тяжким синдромом відновлення імунної системи, що розвинувся на 17-й день прийому антиретровірусної терапії. У неї самопочуття прогресуюче погіршувалося, виникла нейро-сенсорна приглухуватість III-IV ступеня, а потім непритомність. В іншого хворого відбулася реактивація цитомегаловірусної інфекції зі септичним

перебігом та явищами енцефаліту, однобічним хоріоретинітом зі сліпотою, пульмонітом і кардитом. Безпосередньою причиною смерті цих пацієнтів було порушення функції дихання та серцево-судинної діяльності внаслідок наростаючого набряку та дислокації головного мозку. Таким чином, тільки в одного з цих пацієнтів несприятливий наслідок був пов'язаний з токсоплазмозом мозку. Припускаємо, що вже перед початком лікування ураження мозку мали настільки масивний і незворотний характер, що антитоксоплазмозова терапія не могла бути ефективною. Патогістологічне дослідження мозку цього пацієнта виявило велику кількість псевдоцист із тахізоїтами токсоплазм. Натомість, інші 3 пацієнти з групи, яка отримувала тільки кліндаміцин, померли від інших опортуністичних інфекцій. У всіх 4 померлих спостерігався критично низький рівень імунітету (показники CD4+Т-лімфоцитів були в межах 16-57 кл./мкл крові).

Таблиця 2

Ефективність лікування церебрального токсоплазмозу з використанням препаратів імуноглобулінів

Симптом	Тривалість симптомів, дні (M±m)		Достовірність різниці показників
	Пацієнти, які отримували кліндаміцин і імуноглобуліни n=30	Пацієнти, які отримували тільки кліндаміцин n=30	
Гарячка	4,3±1,0	8,5±1,1	t=2,14 p<0,05
Біль голови	4,3±1,3	6,0±1,5	
Часткова моторна афазія	6,9±0,8	9,7±1,2	
Порушення притомності (ступор, сопор, кома)	4,3±0,6	7,8±0,5	3,5 t=2,85 p<0,01
Перебування у реанімаційному відділенні	6,1±0,6	10,7±1,5	4,6 t=2,85 p<0,01
Перебування на стаціонарному лікуванні	34,2±2,2	42,1±2,7	8,1 t=2,30 p<0,05

Серед пацієнтів, які отримували поєднану терапію кліндаміцином та імуноглобулінами, померла одна хвора (3,3±2,1) %. Смерть наступила раптово, на 59-й день лікування. В анамнезі у хворої був лікований легеневий туберкульоз дворічної давнини, а на час поступлення фтизіатр діагностував тільки залишкові зміни туберкульозу верхньої долі лівої легені і призначив профілактичне вживання ізоніазиду. На розтині померлої виявлено активний туберкульоз легень і туберкульозний менінгоенцефаліт, що не був діагностований за життя. Токсоплазмозних вогнищ на гістологічних зрізах мозкової речовини не було виявлено. Швидке прогресування туберкульозного генералізованого процесу у неї стало можливим на тлі

тяжкого імунодефіциту (показник CD4+Т-лімфоцитів становив 13 кл./мкл крові).

Препарат імуноглобуліну для внутрішньовенного введення, що виготовляється з плазми крові тисяч донорів, містить практично повний спектр антитіл до різноманітних патогенів, з якими зустрічається людська популяція [10], тому при його застосуванні підвищується загальна резистентність імунодефіцитного організму. Антитіла блокують адгезію збудників до епітелію, запобігають їх пенетрації в клітини, що призупиняє розвиток інфекційного процесу, головним чином герпесвірусної та паразитарної природи. Ефективність препаратів специфічного імуноглобуліну у хворих на СНІД зумовлена поповненням вмісту ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сокоафінних алотипічних інактивуючих та опсонізуючих антитіл різноманітних підкласів, що сприяють ефективній нейтралізації токсоплазм, які знаходяться у позаклітинному просторі [6, 10]. Власні антитіла організму ВІЛ-інфікованої особи часом не можуть бути достатнім захистом на тлі вираженого імунодефіциту, зниженої продукції антитіл, можливо, низьким їх афінітетом, наявністю антиідіотипічних антитіл та розвитку імунологічної толерантності до мікроорганізмів-опортуністів. Донорські антитіла беруть участь у механізмах антитілозалежної клітинної цитотоксичності макрофагів та лімфоцитів, сприяють руйнуванню атипичних, інфікованих клітин, мікроорганізмів і паразитів. Крім того, імуноглобуліни мають виражену детоксикаційну дію, що позитивно впливає як на стан ЦНС, так і інших внутрішніх органів. Проте здатність донорських антитіл до нейтралізації опортуністів є обмеженою, оскільки циркулюють в крові не довше 3 тижнів, а визначальними факторами захисту є все-таки клітинні механізми, які різко пригнічені в організмі ВІЛ-позитивної людини в стадії СНІДу.

Висновки

1. Застосування кліндаміцину як монотерапії церебрального токсоплазмозу має посередню ефективність стосовно прогнозу життя і відновлення працездатності. Стійкі парези кінцівок залишалися у 13,3 % пацієнтів і летальність становила 13,3 %.

2. Застосування специфічного протитоксоплазмозового імуноглобуліну та імуноглобуліну для внутрішньовенного введення у поєднанні із кліндаміцином підвищує ефективність лікування церебрального токсоплазмозу: скорочуються терміни і повнота відновлення мозкових функцій, зменшується летальність (3,3 %), тривалість лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії й перебування в стаціонарі.

3. Поєднання протипаразитарного хіміопрепарату кліндаміцину зі специфічним імуноглобуліном можна розглядати як ефективну альтернативну схему лікування токсоплазмозу у хворих на СНІД.

Література

1. Алгоритм діагностики токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку та лікувальна тактика / [І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин та ін.] //Профілактична медицина. – 2012. – № 1. – С. 27-30.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: навчальний посібник [для студ. вищ. мед. навч. закл.] в 3 т. / Ж.І. Возіанова. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 3. – 2002. – С. 285-315.
3. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєв [2-ге вид., перероб. і доп.]. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
4. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуні-

стичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків / Затверджено наказом МОЗ України 13.04.2007. – № 182. – 46 с.

5. Церебральный токсоплазмоз // Лечение ВИЧ-инфекции, 2005 г. / под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокстро, Б.С. Кампса. – 2005. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.HIVMedicine.com>.

6. Бодня Е.И. Иммуноглобулин против *Toxoplasma gondii* человека: перспективы применения в комплексном лечении токсоплазмоза / Е.И. Бодня, С.С. Коцына, О.В. Боброва. – Харьков, 2011. – 64 с.

7. Марков І.С. Лікування і профілактика токсоплазмозу препаратом токсобін – специфічним імуноглобуліном людини проти токсоплазм / І.С. Марков // Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоц. інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р., Тернопіль). – Тернопіль, 2004. – С. 268-272.

8. Писарева С.П. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза у беременных / С.П. Писарева, С.Н. Толкач, С.К. Литвинов // Здоровье женщины. – 2004. – № 3 (19). – С. 1-5.

9. Возіанова Ж.І. Токсоплазмоз у вагітних: особливості діагностики та лікування / Ж.І. Возіанова, Л.М. Вовк // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 237-240.

10. Казмирчук В.Е. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – К.: Феникс, 2010. – 207 с.

11. Пат. на винахід 106190 Україна МПК (2014.01) A61B 10/00, G01N33/48 (2006.01). Спосіб діагностики токсоплазмозової інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб та визначення терапевтичної тактики за допомогою діагностичної таблиці / Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк та ін.; заявник патентовласник ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». – № у 2012 12029, заявл. 19.10.2012; опубл. 25.07.2014, Бюл. №14.

THE EFFECTIVENESS OF CEREBRAL TOXOPLASMOSIS TREATMENT IN HIV-INFECTED PERSONS WITH HUMAN IMMUNOGLOBULIN USE

I.H. Hryzhak

SUMMARY. *The 60 HIV-infected patients in clinical stage IV with confirmed toxoplasmosis encephalitis treated with clindamycin 600 mg 4 times a day – 28 days, the 30 persons of which additionally have specific human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii* and normal immunoglobulin G for intravenous. Established that both treatment regimens were effective, however, in patients who received immunoglobulins general brain symptoms and intoxication disappeared in 4-5 days faster in larger quantities recovered function paralyzed limbs, mortality decreased, time spent in the intensive care units and general time spent in the hospital were also decreased.*

Key words: *Toxoplasmosis encephalitis, HIV-infection, clindamycin, immunoglobulins, treatment.*

Отримано 4.10.2014 р.

І.В. Ліпковська

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИГЕНІВ *T. GONDII* У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНІ НЕДУГИ, ЩО ПЕРЕБІГАЮТЬ НА ТЛІ ЛАТЕНТНОЇ ФОРМИ ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Одеський обласний протитоксоплазмозний центр

Більш ніж у половини обстежених з латентною формою хронічного токсоплазмозу (ЛФ ХТ) відзначається місцева позитивна реакція на внутрішньошкірне введення токсоплазміну без супутнього регіонарного лімфаденіту і погіршення загального стану. Проте розвиток досить виражених реакцій (варіант 3) відмічено у (16,5±2,6) % пацієнтів, причому цей показник обумовлений найвищою частотою такої реакції у хворих на інфекційні недуги і значно рідше – при дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖШ).

Ймовірно, отримані дані можуть відображати певну близькість у патогенезі хронічних форм захворювань абсолютно різної етіології (віруси, бактерії, найпростіші), для збудників яких характерна здатність до тривалої персистенції в макроорганізмі.

Ключові слова: латентна форма хронічної стадії токсоплазмозу, супутні інфекційні хвороби, внутрішньошкірна проба з токсоплазміном.

Токсоплазмоз – зоонозне протозойне захворювання, спричинене внутрішньоклітинним паразитом *Toxoplasma gondii*, яке характеризується поліморфізмом клінічних проявів з переважним ураженням нервової, лімфатичної систем, очей, скелетних м'язів і міокарда.

Актуальність проблеми токсоплазмозу зумовлена сукупністю взаємозв'язаних чинників мікроорганізму, макроорганізму і довкілля. Контролювати й кардинально впливати на поширення токсоплазмозу важко, оскільки розповсюдження його у природі відбувається в організмі більше 300 видів ссавців і 100 видів птахів, причому людина у цьому участі не бере. За різними даними літератури, інфікованість дорослого населення земної кулі токсоплазмами складає від 30 до 80 %, у деяких регіонах наближається до 90 % і вище.

Зараження відбувається легко і в більшості випадків захворювання перебігає латентно. Особливо небезпечний токсоплазмоз для людей з імунodefі-

цитом як первинного, так і вторинного характеру, у тому числі для вагітних, в яких стан природного вторинного імунodefіциту поєднується з можливістю безпосереднього патологічного впливу збудника на плід. Украй тяжко токсоплазмоз перебігає у хворих на СНІД, набуваючи характеру агресивної інвазії з летальним вислідом. Незважаючи на різноманітність етіотропних засобів, терапія токсоплазмозу досі залишається проблематичною [1].

Домінуючою є латентна форма токсоплазмозу, що не супроводжується видимими проявами, які погіршували б якість життя пацієнта. Значення цієї форми паразитозу в патології людини неоднозначне. Однак досі не отримано даних про її вплив на тривалість життя пацієнтів без СНІДу, хоча значна роль реактивації саме латентного токсоплазмозу в генезі результатів ВІЛ-інфекції не береться під сумнів [2-5].

На сьогодні для діагностики інфікування токсоплазмами передусім вдаються до серологічного обстеження (виявлення протитоксоплазмозних імунoglobulінів). Однак досі практичне застосування не втратила внутрішньошкірна алергічна проба з токсоплазміном, спрямована на виявлення гіперчутливості сповільненого типу до антигенів токсоплазм. Зазначену пробу уперше застосував J. Frenkel в 1948 р. Він встановив, що гіперчутливість до антигенів *T. gondii* в 96 % випадків корелює з тестом Себіна-Фельдмана (*dye test*, тест «з барвником»), який незмінно є референсним на наявність IgG до *T. gondii* [6].

Мета роботи – оцінити частоту різних варіантів внутрішньошкірної проби з токсоплазміном у хворих на інфекційні недуги, що перебігають на тлі ЛФ ХТ.

Пацієнти і методи

Обстежили 323 особи, інфіковані токсоплазмами. За відсутності в анамнезі маніфестних форм захворювання, IgM-tox та/або IgA-tox менше 0,200 і 0,400 од. екст. відповідно, при виявленні IgG-tox у концентраціях

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

більше 10 МО/мл з авідністю понад 50 % при обов'язковому негативному результаті внутрішньошкірної проби з розведеним токсоплазміном (ВШП-tox-1) документували латентну форму хронічного токсоплазмозу.

ЛФ ХТ встановили у 83 пацієнтів, які вважають себе практично здоровими; у 82 – латентну форму хронічного токсоплазмозу як супутнє захворювання у хворих на хронічні гепатити В (15) і С (67); у 26 – на виразкову хворобу шлунка; у 18 – на дискінезії жовчовивідних шляхів; у 85 – на хронічні недуги жіночої статеві сфери (аднексит, міома матки, ендометріоз, полікістоз яєчників), у 29 людей – на нефрологічну патологію (хронічний пієлонефрит, нирково-кам'яна хвороба).

Виявляли наявність гіперчутливості сповільненого типу до антигенів токсоплазм (ГЧСТ-tox) шляхом виконання ВШП-tox-1 з токсоплазміном (виробництво фірми «Біопром-Одеса»), розведенням у співвідношенні 1 мл нативного токсоплазміну в 9 мл 0,85 % розчину хлориду натрію. Отриманий розчин вводили внутрішньошкірно у верхню третину передпліччя в об'ємі 0,1 мл (за J. Frenkel, 1948), при цьому кількість введеного препарату відповідала комплексу антигенів приблизно від 20 тис. токсоплазм. При оцінці результатів позитивною вважали пробу, коли в місці введення препарату через 24 год визначалася наявність папули і зони гіперемії не менше 5 мм в діаметрі, що не зникала через 48 год від

моменту постановки проби [7]. У випадках, коли, крім позитивної місцевої проби, визначалася болючість чи збільшення регіонарних лімфатичних вузлів або з'являлися «загальні» реакції у вигляді підвищення температури тіла, погіршення загального стану, артралгії, міалгії, ознаки мезаденіту, пробу вважали різко позитивною.

Хворим з ХТ доцільне проведення ВШП-tox-1, оскільки ці особи інфіковані токсоплазмами і внутрішньошкірна проба з нерозведеним (нативним) токсоплазміном у них буде позитивною, що зменшує цінність вивчення особливостей реакції на введення специфічного алергену. Якщо у пацієнта є хоріоретиніт, то введення нативного алергену може призвести до загострення процесу на очному дні, що потребуватиме проведення складних терапевтичних заходів. При цьому введення нативного алергену може бути нераціональним у плані перспективи терапії токсоплазміном.

Результати досліджень та їх обговорення

Внутрішньошкірна проба з токсоплазміном, розведеним у 10 разів 0,85 % розчином хлориду натрію, у всіх пацієнтів з ЛФ ХТ була негативною, з нативним токсоплазміном – позитивною.

Результати ВШП-tox-N у хворих на хронічні гепатити В і С представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти позитивних результатів ВШП-tox-N у хворих на ХВГ

Характер реакції	Частота					
	Всього (n=82)		ХГВ (n=15)		ХГС (n=67)	
	абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %
Варіант 1	49	59,8±5,4	9	60,0±12,6	41	61,2±6,0
Варіант 2	19	23,2±4,7	1	6,7±6,5	20	29,9±5,6
Варіант 3	14	17,0±4,2	5	33,3±12,2	6	9,0±3,6
Всього	82	100,0	15	100,0	67	100,0

При ХГС, що перебігає на тлі латентного токсоплазмозу, частіше спостерігаються значніші реакції. Так, поєднання місцевої реакції зі збільшенням і незначною болючістю регіонарних лімфатичних вузлів зареєстроване у 20 з 67 – (29,9±5,6) % пацієнтів (при ХГВ – у 6,7 %, $p < 0,01$). Можна припускати, що при ХГС на фоні ЛФ ХТ має місце значніша ГЧСТ до антигенів токсоплазм.

Привертає увагу висока частота поєднання місцевої позитивної проби з реакцією регіонарних лімфатичних вузлів (варіант 2) і «загальними» реакціями (варіант 3 ВШП) у хворих на ХВГ – по (23,2±4,7) та (17,0±4,2) % випадків відповідно.

Очевидно, що набутий токсоплазмоз частіше є первинним відносно захворювання на ХВГ. При

оцінці анамнезу пацієнтів не вдається виявити ознак перенесеної гострої стадії токсоплазмозу або клінічної маніфестації ХТ. У той же час в частини пацієнтів можна встановити орієнтовну давність інфікування гепатотропними вірусами. Тобто, ХВГ розвивається на тлі вже досягнутої певної рівноваги процесу взаємодії «паразит – хазяїн». Оскільки не спостерігається маніфестних форм ХТ після розвитку ХВГ, можна припускати, що інфікування гепатотропними вірусами не призводить до декомпенсації внутрішньоклітинного паразитизму токсоплазм і руйнування цист.

Результати постановки ВШП-tox-N у хворих на ДЖШ залежно від ступеня тяжкості представлені в таблиці 2.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Розподіл результатів ВШП-тох-N у хворих на дискінезії жовчовивідних шляхів з ЛФ ХТ

Варіант ВШП	Всього (n=21)		Ступінь тяжкості			
			Легкий (n=8)		Середній (n=13)	
	абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %
1	14	66,7±10,3	8	100,0	6	46,1±13,8
2	5	23,8±9,3	0	0,0	5	38,5±13,5
3	2	9,5±6,4	0	0,0	2	15,4±10,0
Разом	21	100,0	8	100,0	13	100,0

Порівняння отриманих даних з аналогічними у хворих на ХВГ показує, що частота варіантів реакцій у цілому відрізняється. Так, при ДЖШ найчастіше реєстрували тільки місцеву реакцію на введення нативного токсоплазміну, а варіант 3 – тільки у 2 –

(9,5±6,4) % хворих із середнім ступенем тяжкості цієї хвороби.

Деякі закономірності проявів ГЧСТ до антигенів *T. gondii* у хворих на актуальні інфекційні недуги простежуються при аналізі загальних даних (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна частота варіантів ВШП-тох-N у хворих на хронічні вірусні гепатити, ДЖШ, виразкову хворобу шлунку, хронічний аднексит і хронічний пієлонефрит, що перебігають на фоні ЛФ ХТ

Нозологія	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3	
	абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %
ХВГ (n=82)	49	59,8±5,4	19	23,2±4,7	14	17,1±4,2
ДЖШ (n=21)	14	66,7±10,3	5	23,8±9,3	2	9,5±6,4
Виразкова хвороба шлунку (n=26)	18	69,2±9,1	4	15,4±7,1	4	15,4±7,1
Хронічний аднексит (n=49)	26	53,1±7,1	15	30,6±6,6	8	16,3±5,3
Хронічний пієлонефрит (n=22)	9	40,9±10,5	8	36,4±10,3	5	22,7±8,9
Всього (n=200)	116	58,0±3,5	51	25,5±3,1	33	16,5±2,6

Примітка. Відсотки визначені усередині нозологічної форми основного діагнозу.

Так, у хворих з Нр-позитивною виразкою шлунку, інфікованих токсоплазмами, характерною реакцією на внутрішньошкірне введення 0,1 мл нативного токсоплазміну є наявність тільки місцевої реакції у 18 з 26 – (69,2±9,1) %. У (15,4±7,1) % випадків реєстрували ще й невелике збільшення і болючість регіонарних лімфатичних вузлів й так само рідко – «загальні» реакції на токсоплазмін.

При хронічному аднекситі та хронічному пієлонефриті також домінував варіант 1 ВШП-тох-N – у (53,1±7,1) і (40,9±10,5) % випадків відповідно, відносно рідше реєстрували помірні реакції (варіант 2) і ще рідше – варіант 3.

У цілому з 200 пацієнтів із різними інфекційними недугами та ДЖШ на тлі ЛФ ХТ у (58,0±3,5) % була тільки місцева позитивна реакція на внутрішньошкірне введення токсоплазміну без супутнього регіонарного лімфаденіту і погіршення загального стану, в (25,5±3,1) % реєстрували ще й невелике збільшення і болючість регіонарних лімфатичних вузлів (варіант 2). Проте розвиток досить виражених реакцій (варіант 3) відмічено у (16,5±2,6) % пацієнтів, причому

цей показник обумовлений найвищою частотою такої реакції у хворих на інфекційні недуги і значно рідше – при ДЖШ.

Цей факт може відображати відносну нестійкість системи «паразит-хазяїн» при ЛФ ХТ. Імуносупресія, зумовлена збудниками ВГ, *H. pylori* та інших неспецифічних інфекційних агентів хронічних аднекситів і пієлонефритів, хоча й не призводить до реактивації паразитозу, усе ж певною мірою впливає на вже сформовану толерантність макроорганізму до *T. gondii*. Проникнення патогенів у макроорганізм призводить не тільки до специфічної, але й поліклональної активації ефекторної ланки імунної системи. Це, у свою чергу, веде до зриву толерантності та посилення проявів реакції ГЧСТ, що клінічно проявляється в більшій яскравості реакцій на внутрішньошкірне введення специфічних антигенів.

Можливо, отримані дані можуть відображати певну близькість у патогенезі хронічних форм захворювань абсолютно різної етіології (віруси, бактерії, найпростіші), для збудників яких характерна здатність до тривалої персистенції в макроорганізмі.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновок

Більш ніж у половини обстежених з ЛФ ХТ відзначається місцева позитивна реакція на внутрішньошкірне введення токсоплазміну без супутнього регіонарного лімфаденіту і погіршення загального стану. Проте розвиток досить виражених реакцій (варіант 3) відмічено у $(16,5 \pm 2,6)$ % пацієнтів, причому цей показник обумовлений найвищою частотою такої реакції у хворих на інфекційні недуги і значно рідше – при ДЖШ.

Література

1. Токсоплазмоз. – <http://www.dovidnyk.org/dir/27/156/1679.html>
2. A preliminary study of the frequency of focal neurological deficits in HIV/AIDS patients seropositive for *Toxoplasma gondii* IgG in Lagos, Nigeria / O.O. Oshinaike, N.U. Okubadejo, F.I. Ojini, M.A. Danesi // Nig. Q. J. Hosp. Med. – 2010. – Vol. 20, N 3. – P. 104-107.
3. Unusual manifestation of cutaneous toxoplasmosis in a HIV-positive patient / [M.Y. Fong, K.T. Wong, M. Rohela et al.] // Trop. Biomed. – 2010. – Vol. 27, N 3. – P. 447-450.
4. Tawfeek G.M. Prophylactic efficacy of recombinant IL-12, clindamycin alone or in combination against experimental reactivated toxoplasmosis / G.M. Tawfeek, N.M. Oteifa, M.A. Mustafa // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2011. – Vol. 31, N 3. – P. 853-866.
5. Cerebellar toxoplasmosis in HIV/AIDS infant: case report and review of the literature / [K. Ibebuikwe, L. Mantanga, O. Emereole et al.] // Neurol. Sci. – 2012. – Vol. 6. – P. 41-61.
6. Боброва О.В. Особенности патогенеза токсоплазменной инфекции / О.В. Боброва // Междунар. мед. журнал. – 2009. – № 3. – С. 129-134.
7. Казанцев А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1990. – 170 с.

HYPERSENSITIVENESS TO ANTIGENS OF *T. GONDII* FOR PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES WHICH RUN ACROSS ON BACKGROUND OF TOXOPLASMOSIS LATENT FORM

I.V. Lipkovska

SUMMARY. More than in the halves of inspected with the latent form of the chronic stage of toxoplasmosis a local positive reaction is marked on endermic introduction of toxoplasmin without concomitant regional lymphadenitis and worsening of general. However development the enough expressed reactions (variant 3) are marked in $(16,5 \pm 2,6)$ % patients, thus this index is conditioned by the greatest frequency of such reaction for patients with infectious diseases and considerably rarer – at biliary dyskinesia.

Probably, finding can represent a certain closeness in pathogeny of chronic forms of diseases of absolutely different etiology (viruses, bacteria, the simplest), for the causative agents of which characteristic capacity for protracted persistence in a macroorganism.

Key words: *latent form of the chronic stage of toxoplasmosis, associated infectious diseases, endermic test from toxoplasmin.*

Отримано 16.09.2014 р.

Н.І. Ільїна, М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва, Н.О. Капустян

КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ
БЕШИХИ

Сумський державний університет, медичний інститут

Проаналізовано клінічні особливості перебігу бешихи. Встановлено, що на бешиху частіше хворіють жінки старші 40 років. Спостерігається зростання частоти первинної бешихи і зниження відсотка рецидивної. У структурі захворювання переважає еритематозна форма недуги. Основною локалізацією місцевого запального процесу є нижні кінцівки. Реєструється зниження розвитку ускладнень бешихи.

Ключові слова: бешиха, клініка, особливості.

Проблема мінливості інфекційних хвороб – одна із важливих в інфектології. Це не випадковий, а закономірний процес, що виникає при взаємодії організму хворого і зовнішнього середовища. Він пов'язаний з безконтрольним застосуванням антибактерійних препаратів, зміною біологічних властивостей збудника, зсувами в імунній системі організму людини під впливом природних і соціальних факторів.

Крім тенденції до зниження летальності, частоти ускладнень, збільшення випадків середньотяжкого і легкого перебігу інфекційних хвороб, характерним став хронічний і затяжний перебіг захворювань [1]. Ці зміни не обійшли і бешиху. Протягом багатьох років її вважали тяжкою епідемічною хворобою з небезпечними ускладненнями і значною летальністю. У наш час існуючі уявлення про хворобу суттєво змінилися. Бешиха стала спорадичною малоконтагіозною хворобою [2].

Еволюція відбулась і в клінічному перебігу. У середині 70-80-х років минулого століття домінували геморагічні форми бешихи, збільшилась частота захворювань з тривалою гарячкою, повільною репарацією у вогнищі запалення. Причиною цих процесів, крім імунологічних змін в організмі хворого, було формування нових клонів стрептококу, що підтверджувалось зростанням захворюваності на тяжкі інвазивні форми стрептококових інфекцій, появою нових форм – синдрому токсичного шоку, некротичного міозиту тощо. Відмічалось зростання захворюваності на скарлатину, ревматизм, стрептококовий фарингіт [3-5]. З початку третього тисячоліття спостерігається

тенденція до зменшення геморагічних форм бешихи та збільшення числа первинних. За поширеністю і захворюваністю недуга посідає четверте місце серед інфекційної патології [6]. Розвиток рецидивів, ускладнень, що призводять до тривалої непрацездатності, в окремих випадках до інвалідизації, зростання захворюваності серед осіб працездатного віку свідчать про те, що ця хвороба не втрачає своєї актуальності і сьогодні.

Мета роботи – вивчити особливості епідеміології і клінічного перебігу сучасної бешихи.

Матеріали і методи

Проведений аналіз епідеміологічних особливостей, структури клінічних форм, преморбідного фону, перебігу бешихи у хворих, що перебували на лікуванні у Сумській інфекційній клінічній лікарні ім. З.Й. Красовицького у 2004-2013 рр. Обстежено 483 особи загальноприйнятими клінічними та лабораторними методами дослідження, які заносили в «Електронну карту досліджень». Результати клінічних спостережень і досліджень були піддані статистичній обробці з використанням програми Microsoft Excel. Вірогідною вважали різницю $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів, госпіталізованих з бешихою, переважали жінки (59,2 %) старші 40 років (67,3 %), що збігається з дослідженнями інших авторів [7, 8]. Ймовірно, що переважання у віковій структурі осіб старшого віку зумовлено повторною сенсibiliзацією гемолітичним стрептококом протягом життя та наявністю інших патологічних станів [9, 10].

Аналізуючи перебіг бешихи за кратністю, встановлено, що найбільше було первинних форм недуги (табл. 1), які з 2004 р. зросли вдвічі – з 33,1 до 66,1 %.

Тяжкість перебігу у 2/3 осіб був середнього ступеня, у 30,7 % – тяжкого. Останній з однаковою частотою реєструвався як при первинній (16,2 %), так і рецидивній бешихі (13,7 %).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Залежність тяжкості перебігу бешихи від кратності

Кратність перебігу бешихи	Кількість хворих (абс./%)	Ступінь тяжкості (абс./%)		
		Легкий	Середній	Тяжкий
Первинна	319/66,1	14/2,9	227/47,0	78/16,2
Рецидивна	133/27,5	6/1,2	61/12,6	66/13,7
Повторна	31/6,4	2/0,4	25/5,2	4/0,8
Разом	483/100,0	22/4,5	313/64,8	148/30,7

З клінічних форм у половини пацієнтів (241 особа, 49,9 %) діагностовано еритематозну, бульозна (28,6 %) і геморагічна (19,9 %) форми реєструвались рідше (в 1,7 і 2,3 разу відповідно).

Місцевий процес переважно локалізувався на нижніх кінцівках – 299 (61,9 %), з меншою частотою

на обличчі – 114 (23,6 %), на верхніх кінцівках і тулубі – 66 (13,7 %), інша локалізація була у 4 (0,8 %) хворих. Рецидиви хвороби та повторна бешиха найчастіше спостерігались також на нижніх кінцівках (табл. 2).

Таблиця 2

Локалізація запальних змін при бешихі

Клінічна форма бешихи за кратністю	Локалізація процесу (абс./ %)			
	Нижні кінцівки	Верхні кінцівки і тулуб	Обличчя	Інша
Первинна	154/31,9	55/11,4	106/22	4/0,8
Рецидивна	118/24,4	11/2,3	4/0,8	-
Повторна	27/5,6	-	4/0,8	-
Разом	299/61,9	66/13,7	114/23,6	4/0,8

Таким чином, важливою особливістю сучасної бешихи є збільшення питомої частки еритематозної форми. Відбувається еволюція клінічного перебігу бешихи від геморагічної, що домінувала у 80-90-х роках минулого століття і характеризувалася тяжким перебігом з повільною репарацією у вогнищі запалення, до еритематозних форм переважно середнього ступеня тяжкості. Причиною цього явища, ймовірно, є зміна М-штама гемолітичного стрептокока групи А, який превалював у той час і спричиняв розвиток геморагічних форм бешихи [11]. Слід зауважити, що останні не втрачають свого домінування в інших регіонах світу, зокрема в Росії [4].

Залежно від локалізації патологічного процесу, клінічний перебіг бешихи також мав свої особливості. Бульозні форми недуги розвивались тільки на нижніх кінцівках, жодного випадку цієї форми іншої локалізації ми не зустрічали. Для них характерне утворення ерозій, розвиток лімфангітів, лімфаденітів, некрозу шкіри. Геморагічні форми також локалізувались на нижніх кінцівках. Бешиха обличчя мала більш легкий перебіг без рецидивів, з клінічних форм домінувала еритематозна (97,7 %). Недуга з локалізацією на верхніх кінцівках і тулубі розвивалася на тлі післяопераційного лімфостазу у жінок з мастектомією, мала схильність до розвитку рецидивів.

У більшості пацієнтів (98,1 %) початок бешихи був гострим і характеризувався швидким розвитком симптомів інтоксикації, які передували місцевим проявам хвороби від кількох годин до 1-2 діб. Температура тіла сягала 38-40 °C (97,9 %). Пацієнти скаржилися на: головний (98,2 %) і м'язовий (71,4 %) біль, артралгії (17,8 %), нудоту і блювання (14,2 %). У частини хворих у ділянці майбутніх локальних уражень з'являлися парестезії, відчуття розпирання, печіння, помірний біль. Слід відмітити, що при первинній бешихі у 82,4 % осіб поява гіперемії спостерігалась у першу добу, при рецидивній – переважно на другу. Регіонарний лімфаденіт розвивався у 57,1 % осіб, лімфангіт – у 44,2 %.

При еритематозній формі бешихи вогнищеві ураження тривали 5-7 діб, при бульозній і геморагічній – 12-18. Тривалість гарячки при неускладненому перебігу не перевищувала 5-6 діб. Після перенесеної хвороби майже у половини (47,1 %) хворих відмічались залишкові явища: пігментація шкіри, вогнищева застійна гіперемія, лімфостаз нижніх кінцівок.

Для визначення типу інфекції (екзогенна або ендогенна) велике значення має виявлення провокуючих факторів, що передували і сприяли розвитку бешихи. Вони були наявні у 81,2-80,4 % хворих (табл. 3).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Провокуючі фактори у хворих на бешиху (%)

Провокуючий фактор	Бешиха	
	Первинна	Рецидивна
Мікротравми шкіри	38,8	13,1
Міжпальцева поприлість	14,3	52,2
Переохолодження	22,4	8,6
Перенесені ангіни, ГРЗ	6,1	5,4
Нервово-емоційні стреси	4,1	1,1
Не виявлено	14,3	19,6

Як видно з таблиці 3, у половини обстежених розвитку хвороби сприяли ушкодження шкіри (подряпини, розчули, мікротравми). Первинній бешисі частіше передували мікротравми, переохолодження і міжпальцева поприлість. При рецидивній формі серед місцевих факторів, що сприяли активізації процесу, були міжпальцева поприлість і мікротравми

шкіри. Не виявлено провокуючих факторів у кожного п'ятого хворого.

Факторами ризику розвитку бешихи є супутні хвороби [12]. За нашими даними, ця патологія визначалась у 72,2 % обстежених хворих на бешиху, переважно в осіб з рецидивною формою (табл. 4).

Таблиця 4

Частота супровідної патології у хворих на бешиху (%)

Супровідна патологія	Бешиха	
	Первинна	Рецидивна
Ожиріння	49,3	68,4
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	26,1	48,2
Цукровий діабет	9,8	14,9
Мікози стоп	8,6	19,1
Трофічні виразки	7,6	9,8
Лімфедема нижніх кінцівок	4,2	12,5
Мастектомія	3,1	11,2
Екзема	3,4	4,9

Супутня патологія більш притаманна хворим на рецидивну бешиху, яка розвивалась на тлі ожиріння, варикозної хвороби вен нижніх кінцівок, цукрового діабету, а при локалізації процесу на верхніх кінцівках і тулубі на тлі післяопераційного лімфостазу в зв'язку з мастектомією у жінок.

Ускладнення бешихи спостерігались у 38 (7,9 %) пацієнтів з бульозною формою із локалізацією на нижніх кінцівках і мали місцевий характер: абсцес – у 14 осіб, флегмони – у 7, некрози шкіри – у 6; флебіт – у 4, тромбофлебіт – у 7. Ускладнення розвивались частіше на другому тижні захворювання, переважно у жінок старше 60 років із супутньою патологією (ожиріння, цукровий діабет, варикозна хвороба).

У клінічному аналізі крові відмічався помірний лейкоцитоз $(9,5 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$ у хворих без супутньої патології, в осіб з фоновими захворюваннями – значний $(17,05 \pm 0,44) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), мав нейтрофільний характер; ШОЕ $(7,0 \pm 0,7)$ та $(16,1 \pm 0,9)$ мм/год відповідно. Показники червоної крові були у межах норми.

Таким чином, проведені дослідження дають підставу зробити певні висновки про клініко-епідеміологічні особливості сучасної бешихи.

Висновки

1. На бешиху частіше хворіють жінки старше 40 років.
2. Спостерігається зростання первинної бешихи (66,1 %) і зниження відсотка рецидивної (27,5 %).
3. У структурі захворювання переважає еритематозна форма недуги (49,9 %), геморагічна форма – у кожного п'ятого. Основною локалізацією місцевого запального процесу є нижні кінцівки (62,9 %).
4. Реєструється зниження частоти ускладнень бешихи (7,9 %).

Література

1. Брикo Н.И. Эпидемиология и профилактика стрептококковой (группа А) инфекции / Н.И. Брикo, М.В. Журавлев, Н.А. Малышев. – М.: «Северо-Принт», 2003. – 99 с.
2. Еровиченков А. Особенности современной клиники рожи / А. Еровиченков, Н. Брикo, А. Горобченко // Врач. – 2004. – № 2. – С. 32-34.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Efstramlou A. Group A streptococcal in the 1990 s / A. Efstramlou // Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45, N 6. – P. 56-61.
4. Жаров М.А. Прогнозирование рецидивов рожи / М.А. Жаров // Инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 32-34.
5. Захараш М.П. Бешиха / М.П. Захараш, С.Ю. Малиновський // Лікарська справа. – 2006. – № 3. – С. 17-24.
6. Шляпников С.А. Рожистое воспаление: взгляд на не-стареющую проблему / С.А. Шляпников // Вестник хирургии. – 2004. – №4. – С. 71-74.
7. Гусак И.В. Лечение рожистого воспаления в условиях хирургического стационара / И.В. Гусак // KAARKIV Suprical School. – 2010. – № 4. – С. 129-132.
8. Ратникова Л.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи на современном этапе / Л.И. Ратникова, А.Н. Жамбурчинова, Н.Н. Лаврентьева // Инфекционные болезни. – 2008. – № 4. – С. 74-77.
9. Horelt A. The CD14+ CD16+ monocytes in erysipelas are expanded and show reduced cytokine production / A. Horelt // Eur. J. Immunol. – 2004. – Vol 22, N 5. – P.1319-1327.
10. Дунда Н.И. Значение иммунологических критериев в прогнозировании рецидивов и гнойных осложнений при первичной роже / Н.И. Дунда, И.П. Балмасова, П.Г. Филиппков // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 46-49.
11. Бурданова Т.М. Оптимизация профилактики рецидивов первичной рожи с применением циклоферона / Т.М. Бурданова, К.А. Аитов // Клиническая медицина. – 2010. – № 6. – С. 55-58.

ва, К.А. Аитов // Клиническая медицина. – 2010. – № 6. – С. 55-58.

12. Жаров М.А. Рожа: клинико-эпидемиологическая характеристика, совершенствование методов лечения и прогнозирования течения болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / М.А. Жаров. – Москва, 2007. – 12 с.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE MODERN ERYSIPELAS

N.I. Ilyina, M.D. Chemych, V.V. Zakhlebayeva, N.O. Kapustyan

SUMMARY. Analyzed the clinical peculiarities of erysipelas. Stated that erysipelas more common in women over 40. An increase in the frequency of primary erysipelas and reduce the rate of relaps. In the structure of the disease prevails erythematous form of disease. The main localization of local inflammation is the lower limbs. Recorded reduction of complications of erysipelas.

Key words: erysipelas, clinic, features.

Отримано 23.05.2014 р.

© Ніколов В.В., 2014
УДК 616.98:579.862.1-036.22

В.В. Ніколов

СУЧАСНА КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕШИХИ В БОЛГАРІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У дослідженні представлені дані власних клінічних спостережень і вивчень історій хвороб пацієнтів за п'ятирічний період (з 01.10.2009 по 01.11.2013 р.) в клініці дерматовенерології університетської лікарні «Олександрівська» м. Софія (Болгарія) та описані клінічні особливості бешихової інфекції.

Ключові слова: бешиха, клінічні особливості.

Проблема бешихи залишається актуальною у зв'язку з її значною поширеністю, частими рецидивами, розвитком геморагічної форми та ускладнень і несприятливих наслідків, які призводять до тривалої непрацездатності й навіть до інвалідизації [1-3]. Бе-

шихове запалення є досить поширеним антропонозом і в інфекційній патології займає 4-е місце, поступаючись лише гострим респіраторним інфекціям, вірусним гепатитам та ВІЛ-інфекції [1, 4-6]. На цю хворобу припадає майже 20 % усіх дерматозів бактерійної етіології [7-12].

Мета роботи – дати клініко-епідеміологічну характеристику бешихового запалення в Болгарії в сучасних умовах.

Пацієнти і методи

Представлені результати обстеження 460 хворих на бешиху, які лікувались стаціонарно в клініці дерматове-

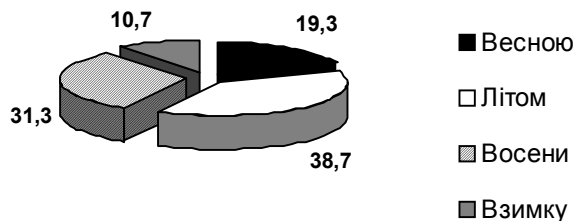
нерології або були вивчені їх історії хвороби в архівах університетської лікарні «Олександрівська» м. Софія (Болгарія), за п'ятирічний період з 01.10.2009 р. по 01.11.2013 р. У роботі ми дотримувалися клінічної класифікації бешихи В.Л. Черкасова (1986) [3].

Результати досліджень та їх обговорення

Річна динаміка захворюваності бешиховою інфекцією вказує на збільшення частоти її реєстрації. З кожним роком захворюваність неухильно наростає, що підтверджується і нашими даними: у 2009 р. – 79 хворих, 2010 р. – 87, 2011 р. – 92, 2012 р. – 95 і у 2013 р. – 107 пацієнтів.

За статевою ознакою спостерігається незначна перевага чоловіків, що не збігається з даними авторів з інших країн [1, 3, 4-8]. Так, за статтю пацієнти розподіляються так: чоловіки – 240 (52,2 %) хворих, жінки – 220 (47,8 %).

Вік пацієнтів коливається в широкому діапазоні – від 18 до 80 років. Спостерігається чітка *сезонність*: весною – 89 хворих, літом – 178, восени – 144 і взимку – 49, тобто в літньо-осінньому періоді бешихове запалення розвивається більш ніж у два рази частіше (70 %), порівняно із зимово-весняному (30 %) (мал. 1).



Мал. 1. Розподіл хворих за сезонністю бешихи (%).

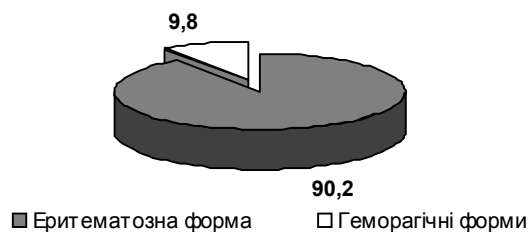
За кратністю захворювання поділ такий: первинна бешиха – 290 (63,0 %) осіб, значно переважає над іншими формами, рецидивна – 110 (23,9 %) і повторна – 60 (13,1 %).

Серед клінічних форм еритематозні форми (415 хворих; еритематозна – 360 і еритематозно-бульозна – 55) чисельно значно переважають над геморагічними (45 хворих; еритематозно-геморагічна – 27 і бульозно-геморагічна – 18), що теж зовсім не збігається з даними авторів інших країн [1, 3, 4-8] (мал. 2, 3).

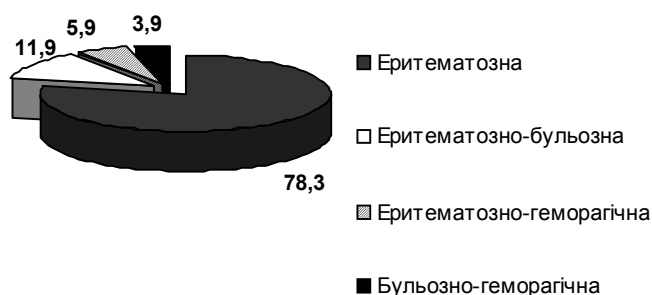
За тяжкістю спостерігається переважно середньотяжкий перебіг – 275 (59,8 %) осіб, легкий перебіг – у 80 (17,4 %) пацієнтів і тяжкий – у 105 (22,8 %) хворих.

Локалізація запального вогнища розподіляється таким чином: на нижніх кінцівках – у 380 хворих, на обличчі – у 43, на тулубі – у 7, в ділянці молочної

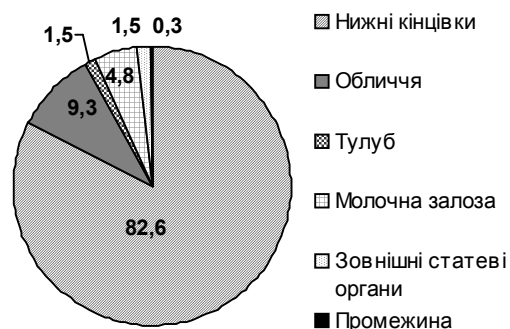
залози – у 22, на зовнішніх статевих органах (тільки в чоловіків) – у 7 осіб, причому в 6 з них ураження калитки, а в 1 – статевого члена, і в ділянці промежини – у 1 пацієнта чоловічої статі (мал. 4). Слід зазначити, що локалізація бешихової інфекції на зовнішніх геніталіях трапляється надзвичайно рідко, а на промежині вона є казуїстикою [1, 3, 4-8].



Мал. 2. Співвідношення еритематозних і геморагічних форм бешихи (%).



Мал. 3. Співвідношення різних клінічних форм бешихового запалення (%).



Мал. 4. Топографічна локалізація бешихового вогнища (%).

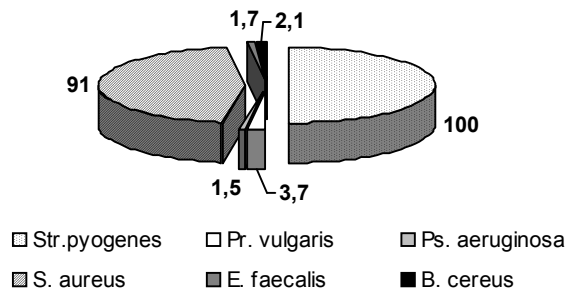
Прояви інтоксикаційного синдрому маніфестують такими симптомами: мерзлякуватість – у 439 (95,4 %) пацієнтів, гарячка – у 427 (92,8 %), нальоти на язичку – у 421 (91,5 %), відчуття сухості в роті – у 416 (90,4 %), біль у голові – у 379 (82,4 %), загальна слабкість – у 314 (68,3 %), зниження або втрата апетиту – у 312 (67,8 %), болі в м'язах – у 298 (64,8 %),

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нудота – у 209 (45,4 %) та одноразова блювота – у 53 (11,5 %).

Аналіз крові вказує на лейкоцитоз – у 413 (89,8 %) пацієнтів, збільшення ШОЕ – у 432 (93,9 %) і значне збільшення вмісту С-реактивного протеїну – у 457 (99,3 %).

Мікрофлора бешихового вогнища має таку характеристику: *Streptococcus pyogenes* – 460, *Staphylococcus aureus* – 419, *Proteus vulgaris* – 17, *Enterococcus faecalis* – 8, *Pseudomonas aeruginosa* – 7, *Bacillus cereus* – 9 (мал. 5).



Мал. 5. Видовий склад мікрофлори бешихового вогнища (%).

Із фонових (супутніх) захворювань бешихи виявлено: мікоз стіп/оніхомікоз – у 268 (58,3 %) обстежених, цукровий діабет II типу – у 43 (9,3 %), ожиріння II-III ступеня – у 71 (15,4 %), попередні травми в місці бешихового процесу – у 38 (8,2 %), укуси комах – у 11 (2,4 %).

Ускладнення встановлено у 20 (4,3 %) пацієнтів з усіх 460 хворих на бешиху, а саме: абсцедування – у 6 (1,3 %), лімфангіт з лімфаденітом – у 6 (1,3 %) і слоновість – у 8 (1,7 %) випадках.

Висновки

1. Для бешихи в Болгарії властиві деякі клініко-епідеміологічні особливості. Вона спостерігається частіше у чоловіків, має чітку літньо-осінню сезонність. Реєструється переважно первинна бешихова інфекція, еритематозні форми значно частіші за геморагічні. Середньотяжкий перебіг превалює над легким і тяжким. Найчастіше запальний процес уражає нижні кінцівки. У клінічній картині вирізняється інтоксикаційний синдром. Ускладнення розвиваються зрідка, причому тільки локальні.

2. При мікробіологічному аналізі бешихового вогнища у 100 % випадків вдається виділити бета-гемолітичний стрептокок групи А і в 90 % золотистий стафілокок.

3. Серед фонових захворювань найчастіше виявляються дермато- і оніхомікози.

Література

1. Мамыкина В.М. Иммуитет и эндотоксикоз при роже / В.М. Мамыкина, Н.П. Амплеева. – Саранск: изд-во Мордов. ун-та, 2005. – 116 с.
2. Марина С.С. Еризипел / С.С. Марина, Г.К. Киров. – София: КОМПЮТЪР АРТ- Бояджиев, 1992. – 112 с.
3. Черкасов В.Л. Рожа / В.Л. Черкасов. – Л.: Медицина, 1986. – 200 с.
4. Ільїна Н.І. Сучасний перебіг бешихи / Н.І. Ільїна, В.В. Захлебаєва // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти. – Суми: Сумський держ. мед. ун-т, 2014. – 142 с. – С. 53-57.
5. Оспанбекова Н.К. Рожа. Основные подходы к диагностике и лечению / Н.К. Оспанбекова // Здоровье Казахстана. – 2014. – № 2 (22). – С. 14-15.
6. Боднар О.Б. Клінічні особливості перебігу бешихи / О.Б. Боднар // Матеріали XVII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – С. 96.
7. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas / [K. Krasagakis, A. Valachis, P. Maniatakis et al.] // Int. J. Dermatol. – 2010. – N 49 (9). – P. 1012-1017.
8. Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors / [K. Krasagakis, G. Samonis, A. Valachis et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – Vol. 36, N 4. – P. 351-354.
9. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment / [L. Tognetti, C. Martinelli, S. Berti et al.] // JEADV. – 2012. – N 26. – P. 931-941.
10. Davis L. Erysipelas / L. Davis, J.A. Cole, K. Benbenisty // Lancet. – 2010. – N 378. – P. 1682-1701.
11. Risk factors for abscess formation in patients with superficial cellulitis (erysipelas) of the leg / [D. Picard, A. Klein, S. Grigioni et al.] // Br. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168, N 4. – P. 859-863.
12. Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis / [M.-R. Perello-Alzamora, J.-C. Santos-Duran, M. Sanchez-Barba et al.] // Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – N 2. – P. 1-6.

MODERN CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYSIPELAS IN BULGARIA

V.V. Nikolov

SUMMARY. The study presents data on their own clinical observations and studies the case histories of patients five years (from 01.10.2009 by 01.11.2013) in the University Clinic of Dermatology and Venereology University Hospital «Alexander's» city Sofia (Bulgaria) and described the clinical features of erysipelas.

Key words: erysipelas, clinical features.

Отримано 23.09.2014 р.

В.О. Терьошин, Я.А. Соцька, О.В. Круглова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ «БІЛЕ ВУГІЛЛЯ» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ БЕШИХУ

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вивчено ефективність ентеросорбенту «Біле вугілля» при лікуванні хворих на первинну бешиху (ПБ). Встановлено, що у хворих на ПБ до початку лікування мало місце підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-2 на тлі незначного збільшення протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Застосування ентеросорбенту «Біле вугілля» у клінічному плані сприяло прискоренню одужання хворих і знижувало частоту розвитку ускладнень бешихи, а у патогенетичному відношенні обумовлювало нормалізацію рівня вивчених цитокінів.

Ключові слова: первинна бешиха, цитокіни, лікування, «Біле вугілля».

Незважаючи на значні успіхи у діагностиці та лікуванні, бешиха залишається актуальною проблемою сучасної інфектології, що обумовлено порівняно високим рівнем захворюваності, нерідким виникненням ускладнень та рецидивів [1-7]. Загальноновизнано, що розрішення запального процесу при бешисі, як і при інших захворюваннях стрептококового ґенезу, функціонально залежить від складних взаємодій цитокінів (ЦК) як системи, що контролює процеси реалізації імунної і запальної реактивності організму [6]. В існуючих дослідженнях обговорюються патогенетичні механізми порушення цитокінового статусу в хворих з бешихою і роль дисбалансу опозиційних їх пулів у цитокін-опосередкованому ушкодженні тканин з подальшим розвитком інтерлейкінзалежного вторинного імунодефіцитного стану та в цілому робиться висновок про доцільність призначення засобів, що впливають на дану ланку патогенезу бешихи [8].

При розробці раціональних підходів до лікування хворих з первинною бешихою (ПБ) нашу увагу привернула можливість застосування сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля». Відомо, що даний ентеросорбент має низку переваг перед іншими препаратами даної фармакологічної групи. Так, за рахунок того, що активна площа поверхні ентеро-

сорбенту «Біле вугілля» збільшена до 400 м²/г (що значно перевищує площу інших подібних сорбентів на основі кремнію та глини), його сорбційні властивості значно вищі [9]. Крім того, ентеросорбент «Біле вугілля», на відміну від інших сорбентів, не викликає закріпів, а токсичні субстанції у ШКТ сорбує вибірково, без втрат корисних мікроелементів [9].

Встановлено, що ентеросорбент «Біле вугілля», окрім безпосереднього поглинання продуктів обміну, бактерійних токсинів та інших ксенобіотиків, безпосередньо у кишечнику оказує дистантну (системну) дію на весь організм, пригнічуючи надлишкову запальну реакцію, знижує токсичне навантаження на фагоцитуючі та імунокомпетентні клітини, що обумовлює збереження імунологічної реактивності на субкомпенсованому рівні [7, 10]. Виходячи з вищевикладеного, ми вважали за доцільне провести дослідження, спрямовані на вивчення можливого впливу сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на показники цитокінового профілю крові у хворих на ПБ.

Метою дослідження було вивчення впливу сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на вміст про- та протизапальних ЦК у сироватці крові хворих на ПБ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням знаходилось 68 хворих на ПБ, з них 32 чоловіки (47,1 %) і 36 жінок (52,9 %) віком від 25 до 55 років. Бешихове запалення локалізувалось на верхніх кінцівках та обличчі (у 44 осіб, тобто 64,7 % випадків), розташування місцевого вогнища бешихи на нижніх кінцівках спостерігалось у 18 хворих (26,5 %), інша локалізація – у 6 (8,8 %) осіб.

Еритематозна форма хвороби була у 36 пацієнтів (52,9 %), еритематозно-геморагічна – у 15 (22,1 %), еритематозно-бульозна – у 10 (14,7 %) та бульозно-геморагічна – у 7 (10,3 %). Локалізована форма бешихи з ураженням 1 сегмента тіла виявлена у 59 хворих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(86,8 %), розповсюджена форма з локалізацією на двох суміжних сегментах тіла – у 9 (13,2 %). Середньотяжкий перебіг бешихи мав місце у 55 хворих (80,9 %), тяжкий перебіг – у 13 (19,1 %).

При аналізі факторів схильності до виникнення бешихи в обстежених пацієнтів виявлені: ожиріння II-III ст. – у 48 хворих (70,6 %), частіше у жінок, хронічна екзема або хронічний алергічний дерматит – у 23 (33,8 %), цукровий діабет 2-го типу – у 16 (23,5 %), варикозне розширення вен нижніх кінцівок – у 9 (13,2 %), мікози стоп та оніхомікози – у 7 пацієнтів (10,3 %). При ретельному виявленні факторів, що провокують виникнення бешихи, серед обстежених нами хворих було виявлено наявність різких температурних змін – переохолодження, перегрівання, значних коливань зовнішньої температури – у 48 осіб (69,2 % випадків), тупих травм ділянки шкіри, на якій виникає місцеве вогнище бешихи, – у 22 обстежених (32,4 %), емоційні стресові реакції – у 6 (8,8 %). У 30 хворих (44,1 %) встановлено наявність професійних факторів, тобто праця, що зв'язана з постійним забрудненням та мікротравмами шкіри, використанням гумового взуття, наявністю несприятливого мікроклімату на робочому місці, зокрема перегрівання та частих змін температурного режиму.

Усі хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи – основну (35 осіб) та зіставлення (33 пацієнти); обидві групи були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу хвороби, локалізацією місцевого запального процесу на шкірі тощо. Пацієнти обох груп у гострому періоді бешихи отримували загальноприйнятту терапію, яка включала антибактерійні, антигістамінні препарати, протизапальні засоби, аскорбінову

кислоту або аскорутин. Крім того, пацієнти основної групи в ході лікування додатково отримували сучасний кремнеземний ентеросорбент «Біле вугілля» по 3-4 таблетки 3 рази на день протягом 5-7 діб поспіль.

Для реалізації мети роботи поряд із загальноприйнятим клініко-лабораторним обстеженням досліджували вміст про- та протизапальних ЦК (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10) методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів для ІФА фірм Biosource та BenderMedSystems. Імунологічні дослідження в обстежених хворих проводили до початку лікування та після його завершення.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із застосуванням програмного пакету StatSoft Statistica 6; при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів при клінічних випробуваннях лікарських препаратів.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічна картина ПБ до початку лікування в обох групах була типовою й характеризувалась ознаками загальнотоксичного синдрому (лихоманка, біль голови, загальна слабкість, нездужання, зниження або навіть повна відсутність апетиту) і місцевого запального синдрому: наявність місцевого вогнища ураження у вигляді ділянки гіперемії й набряку на шкірі з чіткими межами й нерівними контурами, болісної при пальпації.

Проведення імунологічних досліджень дозволило встановити, що до початку лікування в обстежених хворих з ПБ обох груп мали місце зміни з боку опозиційних ЦК (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація про- та протизапальних ЦК у хворих на ПБ до початку лікування ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Групи обстежених		p
		основна (n=35)	зіставлення (n=33)	
ФНП- α , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	84,7 $\pm$ 2,0***	83,1 $\pm$ 0,4***	>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	37,2 $\pm$ 1,6***	36,7 $\pm$ 1,8***	>0,05
ІЛ-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	35,6 $\pm$ 1,5***	35,2 $\pm$ 1,4***	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	63,2 $\pm$ 0,3*	62,3 $\pm$ 0,4*	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	17,2 $\pm$ 1,3	22,6 $\pm$ 0,6*	22,4 $\pm$ 0,6*	>0,05

Примітки (тут і далі): вірогідність різниці стосовно відповідних показників норми: * – при $p < 0,05$, ** – $< 0,01$, *** – $< 0,001$; p – вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

В обох групах хворих до початку лікування відзначено суттєве підвищення рівня прозапальних ЦК – ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-2 у сироватці крові. Дійсно, концентрація ФНП- α в цей період обстеження була підвищена в основній групі в середньому в 2,14 разу стосовно відповідного показника у здорових донорів

($p < 0,001$), у групі зіставлення – в середньому в 2,10 разу ($p < 0,001$). Вміст іншого прозапального ЦК – ІЛ-1 β був підвищений порівняно з аналогічними показниками здорових у хворих основної групи в 1,98 разу ($p < 0,001$) та в 1,95 разу – у пацієнтів групи зіставлення ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-2 був збільшений

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стосовно норми у пацієнтів основної групи в 1,71 разу ($p < 0,001$) та в 1,69 разу – в хворих групи зіставлення ($p < 0,001$).

Показово, що концентрація протизапальних ЦК також підвищувалася, але менш суттєво. Якщо співвідносити ці показники з контролем, то вміст у сироватці крові ІЛ-4 був збільшений в середньому в 1,34 разу в основній групі ($p < 0,05$) та в 1,32 разу – в групі зіставлення ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-10 був підвищений в основній групі в 1,31 разу ($p < 0,05$) та в 1,30 разу – в групі зіставлення ($p < 0,05$). Отже, при аналізі пулу опозиційних ЦК проведені дослідження дозволили відмітити, що у хворих на ПБ обох обстежених груп до початку лікування відмічалася значне підвищення вмісту прозапальних ЦК – ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2 та помірне збільшення концентрації протизапальних ЦК – ІЛ-4 та ІЛ-10.

При проведенні клінічного моніторингу було встановлено, що застосування сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» сприяє більш ранній ліквідації клінічної симптоматики ПБ, обумовлює суттєве зменшення тривалості стаціонарного лікування, а також зниження частоти виникнення ускладнень.

Так, при використанні сорбенту «Біле вугілля» тривалість збереження загальної слабкості в осіб основної групи порівняно з пацієнтами групи зіставлення скорочувалася на $(2,3 \pm 0,2)$ дні, лихоманки – на $(1,8 \pm 0,3)$ дні, гіперемії шкіри – на $(1,9 \pm 0,1)$ дні, набряку шкіри на ділянці ураження – на $(1,4 \pm 0,3)$ дні, болісності в місцевому вогнищі – на $(1,6 \pm 0,2)$ дні. Показово, що частота розвитку гнійно-запальних ускладнень (абсцеси, флегмони, некрози шкіри, гангрена) при використанні ентеросорбенту «Біле вугілля» скорочувалася порівняно з застосуванням загальноприйнятого лікування у 2,19 разу.

У патогенетичному плані використання сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» у комплексному лікуванні хворих на ПБ сприяло практично повній нормалізації пулу опозиційних ЦК у сироватці крові. Так, при повторному імунологічному дослідженні, яке було проведено після завершення терапії, було встановлено, що в основній групі хворих, яка отримувала ентеросорбент «Біле вугілля», відмічено чітку тенденцію до нормалізації вивчених імунологічних показників (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація про- та протизапальних ЦК у хворих на ПБ після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Групи обстежених		p
		основна (n=35)	зіставлення (n=33)	
ФНП- α , пг/мл	$39,6 \pm 2,2$	$40,5 \pm 2,0$	$57,2 \pm 2,2^{**}$	$< 0,01$
ІЛ-1 β , пг/мл	$18,8 \pm 1,2$	$19,4 \pm 1,5$	$25,2 \pm 1,8^*$	$< 0,05$
ІЛ-2, пг/мл	$20,8 \pm 2,1$	$21,5 \pm 1,8$	$26,0 \pm 1,4^*$	$< 0,05$
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$47,9 \pm 1,8$	$57,8 \pm 2,0^*$	$< 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	$17,2 \pm 1,3$	$17,8 \pm 1,5$	$21,8 \pm 1,6^*$	$< 0,05$

Дійсно, в ході лікування вміст у сироватці крові прозапального ЦК ФНП- α у хворих основної групи становив в середньому $(40,5 \pm 2,0)$ пг/мл, що відповідало верхній межі норми ($p > 0,05$). У групі зіставлення на момент завершення лікування рівень ФНП- α у сироватці крові хворих цієї групи складав $(57,2 \pm 2,2)$ пг/мл, що було в 1,44 разу вище відповідного показника у здорових ($p < 0,01$) та перевищувало в середньому в 1,41 разу показник у хворих основної групи ($p < 0,01$). Вміст прозапального ЦК ІЛ-1 β у сироватці крові хворих основної групи на момент завершення терапії дорівнював $(19,4 \pm 1,5)$ пг/мл, що відповідало верхній межі норми для даного показника ($p > 0,05$). У групі зіставлення вміст ІЛ-1 β після завершення курсу загальноприйнятої терапії складав в середньому $(25,2 \pm 1,8)$ пг/мл, тобто був в 1,34 разу вище відповідного показника норми ($p < 0,05$) та водночас в 1,3 разу більше такого в пацієнтів основної

групи ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-2 у хворих основної групи складав на момент завершення терапії із застосуванням «Білого вугілля» $(21,5 \pm 1,8)$ пг/мл, що відповідало верхній межі норми даного показника ($p > 0,05$), в той час як у пацієнтів групи зіставлення рівень ІЛ-2 складав у середньому $(26,0 \pm 1,4)$ пг/мл, що було в 1,25 разу вище норми ($p < 0,05$) та в 1,21 разу більше аналогічного показника в основній групі ($p < 0,05$). Вміст протизапального ЦК ІЛ-4 в ході лікування у хворих основної групи також зменшився та складав на момент завершення лікування із застосуванням «Білого вугілля» $(47,9 \pm 1,8)$ пг/мл, що відповідало верхній межі норми даного показника ($p > 0,05$); у хворих групи зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняті засоби, на момент завершення курсу загальноприйнятої терапії цей показник досягав $(57,8 \pm 2,0)$ пг/мл, що було в 1,22 разу вище норми ($p < 0,05$) та водночас в 1,21 разу більш відповідного показника в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

основній групі ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-10 в осіб основної групи після лікування становив у середньому ($17,8 \pm 1,5$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося ($p > 0,05$), у пацієнтів групи зіставлення концентрація ІЛ-10 у сироватці крові складала в середньому ($21,8 \pm 1,6$) пг/мл, що було в 1,26 разу вище норми ($p < 0,05$) та водночас в 1,22 разу більш відповідного показника в основній групі ($p < 0,05$).

Отже, одержані дані дозволяють вважати, що застосування сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» у комплексному лікуванні хворих на ПБ має чітко виражені переваги порівняно із загальноприйнятою терапією, оскільки в патогенетичному плані сприяє нормалізації про- та протизапальних ЦК, а в клінічному – прискорює одужання хворих і знижує частоту розвитку ускладнень бешихи. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним використання сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» в комплексі лікування хворих на ПБ.

Висновки

1. Клінічна картина ПБ до початку лікування в обох групах була типовою й характеризувалась ознаками загальнотоксичного синдрому і місцевого запального синдрому.

2. При імунологічному дослідженні до початку лікування у хворих на ПБ виявлено значне підвищення концентрації прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-2 на тлі незначного збільшення протизапальних ЦК – ІЛ-4 та ІЛ-10.

3. Встановлено, що включення сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексу лікувальних заходів у хворих на ПБ сприяє більш ранній ліквідації клінічної симптоматики захворювання, а в патогенетичному плані – нормалізації вмісту показників цитокінового профілю крові, тобто зниженню рівня прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-2 і протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10.

4. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним включення сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» до лікувального комплексу в хворих на ПБ.

5. Перспективою подальших досліджень є вивчення механізмів впливу сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на продукцію цитокінів клітинами макрофагально/моноцитарного ряду в тесті *in vitro*.

Література

1. Захараш М.П. Бешиха / М.П. Захараш, С.Ю. Малиновський // Лікарська справа. – 2006. – № 3. – С. 17-18.

2. Ільїна Н.І. Сучасна клініко-епідеміологічна характеристика бешихи / Н.І. Ільїна, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 43-46.

3. Пересадін М.О. Бешихова інфекція: сучасна клінічна характеристика, аналіз привертаючих та провокуючих факторів / М.О. Пересадін, Л.П. Антонова, Я.Л. Юган // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 119-123.

4. Bernard P. Bacterial cutaneous infections: erysipelas. Etiology, diagnosis, development, treatment / P. Bernard // Rev. Prat. – 2006. – Vol. 15, N 46 (6). – P. 773-776.

5. Bonnetblanc J.M. Erysipelas: recognition and management / J.M. Bonnetblanc, C. Bedane // Am. J. Clin. Dermatology (New Zealand). – 2008. – Vol. 4, N 3. – P. 157-163.

6. Кузнецова Л.В. Клінічна і лабораторна імунологія / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, В.Д. Бабоджан. – Київ, 2012. – 990 с.

7. Кузнецова Л.В. Оцінка імунотропної активності сучасного кремнеземного ентеросорбенту «біле вугілля» (aerosil) та перспективи його застосування в клінічній практиці / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика»: наук.-практ. конф. (Київ, 29-30 березня 2012 р.). – С. 52.

8. Horelt A. The CD14+CD16+ monocytes in erysipelas are expanded and show reduced cytokine production // A. Horelt, K.U. Belge, B. Steppich // Eur. J. Immunol. – 2002. – Vol. 32, N 5. – P. 1319-1327.

9. «Біле вугілля 400». – Київ: ТОВ «Омніфарма Київ», 2008. – Режим доступу: www.omnifarma.kiev.ua.

10. Гарник Т.П. Оцінка ефективності ентеросорбенту «біле вугілля» (aerosil) в імунореабілітації хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / Т.П. Гарник, І.О. Шаповалова // Інтеграція народної медицини в первинну медико-санітарну допомогу: Наук.-практ. конф. з міжнародною участю (21-22 листопада 2012, Київ). – Київ, 2012. – С. 15-16.

1. Zakharash M.P. Beshykha / M.P. Zakharash, S.Ju. Malynovskij // Likar-sjka sprava. – 2006. – N 3. – S. 17-18.

2. Iljjina N.I. Suchasna kliniko-epidemiologichna kharakterystyka beshykhy / N.I. Iljjina, M.D. Chemych // Suchasni infekcii. – 2009. – N 2. – S. 43-46.

3. Peresadin M.O. Beshykhova infekcija: suchasna klinichna kharakterystyka, analiz klynicheskaja kharakterystyka, analiz pryvertajuchykh ta provokujuchykh faktoriv / M.O. Peresadin, L.P. Antonova, Ja.L. Jughan // Ukrainskij medychnyj aljmanakh. – 2010. – Tom 13, N 6. – S. 119-123.

4. Bernard P. Bacterial cutaneous infections: erysipelas. Etiology, diagnosis, development, treatment / P. Bernard // Rev. Prat. – 2006. – V. 15, N 46 (6). – P. 773-776.

5. Bonnetblanc J.M. Erysipelas: recognition and management / J.M. Bonnetblanc, S. Bedane // Am. J. Clin. Dermatology (New Zealand). – 2008. – N 4 (3). – P. 157-163.

6. Kuznecova L.V. Klinichna i laboratorna imunologhija / L.V. Kuznecova, V.M. Frolov, V.D. Babodzhan. – Kyjiv, 2012. – 990 s.

7. Kuznecova L.V. Ocenka imunotropnoji aktyvnosti suchasnogho kremne-zemnogho enterosorbentu «bile vughillja» (aerosil) ta perspektyvy jogho zastosu-vannja v klinichnij praktyci / L.V. Kuznecova, V.M. Frolov, M.O. Peresadin // Naukovo-praktychna konferencija «Imunozalezni ta alerghichni stany: suchasna laboratorna imunologichna diaghnostyka, likuvannja ta profilaktyka» (Kyjiv, 29-30 bereznja 2012 r.). – S. 52.

8. Horelt A. The CD14+CD16+ monocytes in erysipelas are expanded and show reduced cytokine production // A. Horelt, K.U. Belge, B.Steppich // Eur. J. Immunol. – 2008. – 32 (5). – P. 1319-1327.

8. «Bile vuhillya 400». – Kyjiv: TOV «Omnifarma Kyjiv», 2008. – Rezhym dostupu: www.omnifarma.kiev.ua.

10. Gharnyk T.P., Shapovalova I.O. Ocinka efektyvnosti enterosorbentu «bile vuhillya» (aerosil) v imunoreabilitaciji khvorykh na khronichnyj toksychnyj ghepatyt, spoluchenyj z khronichnym nekalikuljoznom kholecystytom na tli ozhy-rinnja / T.P. Gharnyk, I.O. Shapovalova // Naukovo-praktychna konferencija z mizhnarodnoju uchastju «Integhracija narodnoji medycyny v pervynnu medyko-sanitarnu dopomoghu» (Kyjiv, 21-22 lystopada, 2012). – S. 15-16.

EFFECTIVITY OF ENTEROSORBENT «BILE VUHILLYA» AT COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY ERYSIPELAS

V.O. Tieryoshyn, Ya.A. Sotska, O.V. Kruhlova

SUMMARY. *The effectivity of enterosorbent «Bile vuhillya» at complex treatment of patients with primary erysipelas (PE) was studied. It was established that before treatment patients with PE have increase of concentration proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-2 and insignificant increase in antiinflammatory cytokines IL-4 and IL-10. Application of enterosorbent «Bile vuhillya» provided liquidation of clinical sights and promoted normalization proinflammatory and antiinflammatory cytokines.*

Key words: *primary erysipelas, cytokines, treatment, «Bile vuhillya».*

Отримано 29.09.2014 р.

© Трихліб В.І., 2014
УДК 616.98:579.834.114

В.І. Трихліб

ШКІРНІ ПРОЯВИ ПРИ ХВОРОБІ ЛАЙМА

Українська військово-медична академія

Наведено огляд літератури стосовно клінічної картини хвороби Лайма. Проаналізований клінічний перебіг хвороби Лайма. У більшості хворих спостерігалась еритемна форма.

Ключові слова: *хвороба Лайма, еритема.*

В Україні в структурі інфекційних захворювань, котрі передаються кліщами, значне місце займає хвороба Лайма (ХЛ). У країні оптимальною територією для формування ізольованих та сполучених осередків кліщових інфекцій є західні райони країни, де існують стійкі осередки кліщового вірусного енцефаліту, хвороби Лайма, гранулоцитарного анаплазмозу людини [1, 2].

В районах з високим рівнем захворюваності її показник дорівнює 4,0 і більше на 100 тис. населення. В період 2000-2013 рр. кількість хворих на ХЛ

щорічно зростає на 30-40 %. Станом на 2012 р. випадки ХЛ зареєстровані на території 2554 населених пунктів у всіх регіонах країни, інтенсивний показник захворюваності збільшився з 0,12 у 2000 р. до 3,62 (в окремих регіонах 12,1 і вище) на 100 тис. населення [1].

Згідно з даними літератури, у Тернопільській області існують два піки активності кліщів – у травні-червні та вересні; в цей час відбувається 90 % усіх нападів кліщів [2]. За іншими даними, початок епідсезону для кліщового рикетсіозу частіше припадає на квітень, а найбільша кількість вкушених була відмічена в травні [3], а пік епідсезону іксодового кліщового бореліозу (ІКБ) – у червні-липні [4]. Напади кліщів відбувались під час відпочинку у лісі, збору ягід, грибів, під час перебування на місцевому пляжі, роботи на присадибних ділянках [2].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Навіть у 7 % осіб, котрі отримували екстрену хіміопротекцію, в подальшому через 2-4 тижні виявлялись антитіла до збудника хвороби Лайма, а в 1,3 % через 10-68 днів розвивались клінічні прояви. Спостерігали хворих, які лікувались повторно – двічі і тричі. 90 % осіб відмічали укуси кліщів за 5-90 днів до виникнення клінічних проявів [2].

За даними ряду дослідників, серед хворих на Лайм-бореліоз факт присмокування кліщів відмічали 84,5-87,7 % хворих, 9,9 % знімали з себе кліщів, які повзали, а 5,6 % заперечували факт присмокування кліщів [3, 5-8].

Інфікованість кліщів бореліями сягала 23,7 % випадків [4], за іншими даними – 12,9 %, з котрих у 9,3 % кліщів виявлено інфікування 2-3 патогенами [9]. Самки кліща *I. ricinus* були заражені *E. chaffeensis* у 2,3 % випадків, *A. phagocytophilum* – 15,6 %, геновидами *Borrelia* – 21,0 %. При ПЛР дослідженні відсоток уражених кліщів був від 4,2 % (весна 2013 р.) до 18,3 % (весна 2011 р.) [8].

У 2010 р. у хворих на ХЛ у Київській області діагноз було верифіковано у (53,52±0,59) % хворих, у 2011 р. діагностичні титри в ІФА у першій сироватці було виявлено у (90,20±5,81) % хворих, у 2012 р. – у (42,35±2,52) %, у решти хворих діагноз був виставлений на підставі наявності мігруючої еритеми як патогномонічного симптому [10].

Інкубаційний період склав від 4 до 25 та від 2 до 18 днів [4], у Прибайкаллі – (23,7±2,5) днів (від 1 до 60 днів) [11]. У дітей еритема з'являлась в місці укусу кліща в термін до 45 днів (максимально) від моменту присмокування кліща (в середньому на 11-й день) [12]. У більшості хворих інкубаційний період колювався у межах двох тижнів. Частка пацієнтів, у яких ознаки захворювання з'явилися на 1-5-й дні від присмокування кліщів, у 2010 р. становила (28,6±2,3) %, у 2011 р. – (24,2±1,5) %, у 2012 р. – (25,6±1,7) %; на 6-15-й дні: (45,7±4,0), (22,1±1,3), (20,0±1,2) % відповідно. У 2012 р. у (35,5±2,6) % хворих інкубаційний період встановити не вдалось через відсутність відомостей щодо укусів кліщами [10].

61,2 % хворих звернулись за допомогою в перші 3-4 дні хвороби [3]. Еритемна форма, за даними різних авторів, була діагностована у 31,8 [13] – 77,8 [6] – 78,2 % пролікованих хворих [11], у 98,9 % дітей [12]; у 2010 р. – у (97,2±6,0) %; у 2011 р. – (93,7±5,7) % та у 2012 р. – (91,1±6,1) % [10]. У 46,3 % випадків першими ознаками захворювання ІКБ у дітей було почервоніння в ділянці укусу кліща [12]. Мігруюча еритема реєструвалась у 58,4 % хворих [1], кільцева еритема від 1,5 до 50 см – у 3/4 хворих [2], суцільна мігруюча еритема спостерігалась у 60,2 %, а кільцевидна – у 39,8 % хворих [13]. У дітей суцільна еритема зустрічалась у (61,1±6,7) % хворих, у дорослих – у (65,2±7,2) % [14].

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей перебігу хвороби Лайма в осіб, які проживають в Києві та Київській області та звернулись за допомогою у медичні заклади Києва.

Пацієнти і методи

Нами були оброблені дані медичних карток 95 осіб, котрі звернулись до поліклініки ГВМКЦ «ГВКГ», клініки інфекційних захворювань ГВМКЦ «ГВКГ», Центральної поліклініки МВС.

Результати досліджень та їх обговорення

За нашими даними, за останні 2 роки за медичною допомогою з приводу укусу кліщів звернулись 95 осіб, з них по місяцях: у січні – 2, лютому – 6, березні – 2, квітні – 3, травні – 8, червні – 28, липні – 16, серпні – 14, вересні – 3, жовтні – 1, листопаді – 6, грудні – 6.

Укуси кліщів частіше відбувались під час перебування на відпочинку на природі, на дачі. З них 6 (6,3 %) осіб не могли зовсім уявити, де були вкшені кліщами, т. я. на природі, в лісі, в парках не перебували.

Час звернення до лікаря після знаходження на тілі кліща, який присмоктався, складав від 1 до 4 діб, в середньому – (2,25±1,07) діб. 27 (28,4 %) осіб знайшли на тілі кліща, який присмоктався, протягом 1-ої доби після перебування в умовах вірогідного нападу кліщів, 31 пацієнт (32,6 %) – на другу добу, 18 (18,9 %) осіб – на 3-ю добу, 16 (16,8 %) – на 4-у добу. У 2 осіб було 2 кліщі, котрі присмокталися (причому в одного одразу вони були видалені, а в іншого один був видалений хірургом в поліклініці, другий був знайдений при повторному огляді вже інфекціоністом). Троє хворих (3,2 %) з типовою кільцеподібною еритемою заперечували факт присмокування кліщів. В зимово-весняний період пацієнти звертались переважно з приводу наявності на шкірі тулуба, кінцівках плям різного розміру та кольору. В одного хворого, який звернувся на 3-й місяць від появи висипки, була кільцеподібна пляма на шкірі тулуба, яка займала поверхню спини, попереку, бокової поверхні тулуба та дещо заходила на живіт, була розміром до 0,5 м, синюшного кольору з більш інтенсивним забарвленням по периметру. В подальшому при серологічному обстеженні були виявлені позитивні результати IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi*.

Значна кількість пацієнтів – 74 (77,9 %) – після видалення кліщів приймали протягом 3 діб антибактерійні препарати з метою екстреної хіміопротекції.

тики: доксициклін по 0,2 г – 58 (61,1 %) осіб, азитромицин по 0,5 г – 16 (21,6 %) осіб. З них у 16 (21,6 %) осіб кліщ на тілі був до 1 доби, у 26 (35,1 %) – 2 доби, у 32 (43,2 %) осіб – 3 та більше днів.

Серологічне обстеження (виявлення сумарних Ig M+G до *B.burgdorferi*) після першого тижня після укусу проводилось у 63 (66,3 %) осіб (за їх власним бажанням та рекомендацією лікаря), отримано позитивні результати (при обстеженні протягом тижня після укусу) у 3 (3,3 % від загальної кількості вкшених) осіб, при повторному обстеженні через місяць із 47 (49,5 %) пацієнтів позитивні результати були у 8 (8,4 %) хворих. Загалом, у осіб, в яких кліщ був на тілі до 1 доби, позитивних результатів серологічних досліджень не було, 2 днів – 2 (2,1 %) хворих, 3 та більше днів – 6 (6,3 %) хворих.

Була діагностована тільки еритемна форма у 14 (14,7 %) вкшених кліщами (жодні не приймали антибактерійні препарати з метою екстреної хіміопрофілактики) та така, що розвинулась протягом терміну до 2 тижнів після укусу. З них у 9 осіб діагноз був серологічно підтверджений, в інших він був встановлений на підставі типової клінічної картини. Суцільна еритема спостерігалась у 6 хворих, а кільцеподібна – у 8. Підвищена температура тіла (субфебрильна) реєструвалась у 8 осіб, яка зберігалась на тлі лікування протягом 3-5 днів.

Спостерігали одного хворого віком 68 років, котрий звернувся за допомогою з приводу наявності на шкірі тулуба, кінцівках висипки, підвищення температури тіла до 38 °С протягом 2 днів, загальну слабкість. З анамнезу, протягом літа проживав на дачі. Факт присмоктування кліща не відмічає. При огляді – на шкірі тулуба, нижніх та верхніх кінцівках є ясна, плямиста (до 2 см) висипка, блідо-рожевого кольору, вкрита дрібними лусками, значна кількість елементів остеофолікуліту (ця висипка хворого турбує протягом близько 3 міс.); на внутрішній поверхні правого ліктьового суглобу підшкірний запальний інфільтрат розміром 7,0×5,0 см, шкіра над ним гіперемована, в центрі гнійна ранка (до 3-4 мм) (даний інфільтрат у хворого спостерігається протягом тижня, з приводу чого проводились ін'єкції цефтриаксону), пальпується пахвинний збільшений, чутливий при пальпації лімфатичний вузол; температура тіла в нормі; в крові лейкоцитоз до $17,8 \times 10^9/\text{л}$, з паличкоядерним зсувом до 11 %, ШОЕ збільшена до 25 мм/год. При повторному серологічному обстеженні на Лайм-бореліоз – позитивні IgM та IgG з тенденцією до зростання. Але в подальшому у хворого виявлений також супутній гострий лейкоз. На тлі проведення антибактерійної терапії шкіра значно очистилась від елементів

стрептодермії, гіперемія та інфільтрат в ділянці правого ліктьового суглобу, пахвинний лімфаденіт практично минули. Хворий також повторно оглядався гематологами, була призначена специфічна терапія. На жаль, випадок закінчився летально.

Висновки

1. Більша кількість укушених була відмічена в літні місяці.
2. Клінічні прояви, як правило, розвивались через декілька днів після укусу, в той же час були випадки, коли вони розвивались протягом декількох годин – однієї доби.
3. При зверненні у літньо-осінні місяці та в короткий термін після появи еритеми висипка була червоного кольору та різна за характером, що потребувало проведення диференційної діагностики з бешихою, оперізувальним лишаєм, абсцесом, фурункулум, стрептодермією.
4. При зверненні пацієнтів у зимово-весняні місяці (тобто в більш тривалий термін від укусу кліща) з приводу появи на шкірі плям різного кольору (від ледь видного синюшного до рожевого), лікарі повинні пам'ятати про ймовірність хвороби Лайма.
5. Видалення кліщів протягом від декількох годин до доби, а при більш тривалому присмоктуванні кліщів на тілі людини – проведення екстреної профілактики сприяють запобіганню розвитку хвороби.

Література

1. Современное состояние заболеваемости клещевыми инфекциями на приграничных территориях Украины и Республики Беларусь / [Г.В. Белецкая, И.Н. Лозинский, Р.С. Морочковский и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь. – Витебск, 29-30 мая 2014 г. – С. 41-43.
2. Васильева Н.А. Эпидемиологические и клинические особенности Лайм-боррелиоза на западе Украины / Н.А. Васильева, О.Л. Ивахив, О.Е. Авсюкевич // Там же. – Витебск, 29-30 мая 2014 г. – С. 51-52.
3. Современные аспекты эпидемиологии клещевого риккетсиоза / [К.А. Аитов, Т.М. Бурданова, В.И. Злобин и др.] // Третий конгресс Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням, 21-23 мая 2014 г., Екатеринбург, РФ // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2, приложение. – С. 7-8.
4. Исходный клещевой боррелиоз у детей: клинико-лабораторные особенности эритемных и безэритемных форм / [Е.Р. Загребина, О.С. Поздеева, О.Г. Мохова и др.] // Там же. – 2014. – Т. 6, № 2, приложение. – С. 41.
5. Результаты наблюдения за пациентами с Лайм-боррелиозом в эндемичном регионе / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко, Е.О. Утенкова, В.В. Сапожникова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь. – Витебск, 29-30 мая 2014 г. – С. 105-106.
6. Клиника пролонгированного течения клещевого боррелиоза у жителей Краснодарского края / [Д.Ю. Мошкова,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

М.Г. Авдеева, Л.П. Блажная и др.] // Материалы VI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 24-26 марта 2014 г. – С. 210-211.

7. Характеристика сочетанного течения природно-очаговых трансмиссивных клещевых инфекций в Прибайкалье / [К.А. Аитов, Н.Ю. Медведева, И. Батзаяа и др.] // Там же. – Москва, 24-26 марта 2014 г. – С. 9-10.

8. Активность природных очагов иксодового клещевого боррелиоза в Воронежской области и анализ заболеваемости / [Ю.И. Стёпкин, А.В. Платунин, А.И. Жукова и др.] // Там же. – Москва, 24-26 марта 2014 г. – С. 299.

9. Спонтанная зараженность боррелиями, эрлихиями и анаплазмами профилирующих видов иксодовых клещей в пригородных лесах Казани / Р.А. Крючков, А.Ф. Шамсутдинов, В.А. Бойко, Ю.А. Тюрин // Там же. – Москва, 24-26 марта 2014 г. – С. 158.

10. Виноград Н.О. Клініко-епідеміологічна характеристика іксодового кліщового бореліозу в Київській області / Н.О. Виноград, Н.С. Комаренко // Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти: Всеукр. наук.-практ. конф. СумДУ, 4-5.06.2014. – С. 19-22.

11. К клинике иксодового клещевого боррелиоза в Прибайкалье / К.А. Аитов, М.К. Туваков, Т.М. Бурданова, М.Ю. Трофимова // Материалы VI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 24-26 марта 2014 г. – С. 10.

12. Радионова О.А. Иксодовые клещевые боррелиозы – особенности течения у детей / О.А. Радионова, И.В. Куимова // Третий конгресс Евро-Азиатского Общества по инфекци-

онным болезням. 21-23 мая 2014 г., Екатеринбург, РФ // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2, приложение. – С. 80.

13. Миноранская Н.С. Ранняя клиническая диагностика различных форм иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков // Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь. – Витебск, 29-30 мая 2014 г. – С. 121-122.

14. Утенкова Е.О. Возрастные особенности иксодовых клещевых боррелиозов / Е.О. Утенкова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь. – Витебск, 29-30 мая 2014 г. – С. 177-178.

SKIN MANIFESTATIONS OF LYME DISEASE

V.I. Trykhlіb

SUMMARY. A review of the literature regarding the clinical picture of Lyme disease was illustrated. The clinical course of the disease was analyzed among 95 patients. The majority of patients had erythema form.

Key words: Lyme disease, erythema.

Отримано 15.09.2014 р.

© Волосовець Т.М., 2014

УДК 616.98:578.825.11-06:616.311.2-002-06:616.314.17-008.1]-53

Т.М. Волосовець

ПЕРЕБІГ КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ, ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ПОЧАТКОВОГО ТА І СТУПЕНЯ В ОСІБ РІЗНОГО ВІКУ НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Стаття присвячена особливостям перебігу катарального гінгівіту, генералізованого пародонтиту початкового та І ступеня, асоційованих із персистуючою герпесвірусною інфекцією, в різних вікових групах. Проаналізована роль персистуючої герпесвірусної інфекції у виникненні та розвитку патології пародонта, висвітлені деякі імунологічні аспекти перебігу захворювань, проведена порівняль-

на характеристика перебігу запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта у віковому аспекті в осіб, уражених персистуючою герпесвірусною інфекцією та без неї.

Ключові слова: катаральний гінгівіт, генералізований пародонтит початкового та І ступеня, персистуюча герпесвірусна інфекція.

Герпесвірусні інфекції (ГВІ) – одні з найбільш поширених вірусних інфекцій людини. Вони реєструються у населення всіх країн та клімато-географічних зон, мають різноманітні клінічні прояви і у ряді випадків досить небезпечні для життя людини. ГВІ здатні вражати всі органи і системи організму людини, викликаючи латентну, гостру і хронічну форми інфекції [1-4].

За деякими даними, поширеність вірусу простого герпесу серед вагітних в Європі сягає 19 %. Так, частота інфікування новонародженого при наявності у матері первинної герпетичної інфекції досягає 50 %, при рецидивуючій інфекції – 5 %. Вроджена герпетична інфекція характеризується широким поліморфізмом, причому біля 20 % новонароджених можуть не мати жодних ознак ураження шкіри, що ускладнює ранню діагностику. Вважають, що серед живонароджених від 0,2 до 2,2 % дітей мають внутрішньотрубне інфікування цитомегаловірусом. Ця інфекція в змозі викликати розвиток патології під час вагітності, пологів та у неонатальному періоді, може призвести до віддалених порушень через кілька років та десятиліть після народження, зокрема ініціювати та поглиблювати ураження СОПР у дітей та тканин пародонта у більш зрілому віці [1, 5, 6]. Окрім того, незважаючи на поширені знання відомих симптомів вродженої цитомегаловірусної інфекції, дуже важко передбачити, яким буде фізичний та інтелектуальний розвиток дитини в подальшому.

На цей час відомо 8 типів вірусів герпесу, серед яких найбільш важливе медичне значення мають ВПГ 1,2, вірус Епштейна-Барр – ГВ 4 типу, цитомегаловірус – ГВ 5 типу.

За даними Slots et al. (2002), представники вірусів *Herpesviridae* (герпесу 1 і 2 типів і цитомегаловірусу) є компонентом мікрофлори пародонтальної кишені хворих віком старше 45 років із хронічним генералізованим пародонтитом. У 80 % хворих на хронічний генералізований пародонтит у фазі загострення відзначаються ознаки вторинного імунного дефіциту на тлі рецидивуючої герпесвірусної інфекції. Досить часто (за деякими джерелами, в 50-60 % випадків) виділення пародонто-патогенних бактерій з пародонтальної кишені поєднується з герпес-асоційованими ураженнями пародонта. У зарубіжній літературі представлені деякі дані про роль вірусів сімейства *Herpesviridae* в розвитку тяжких форм пародонтиту. Дискутується питання про вплив вірусних інфекцій у прогресуванні деструктивних процесів пародонта [6-8].

Передбачається, що перехід латентної фази герпесвірусної інфекції в активну може призводити до

транзиторної локальної імуносупресії і частково пояснювати природу епізодичного прогресування деструктивних процесів у тканинах пародонта. На думку Царьова В.М. (2010), бактерійна колонізація запускає процеси ураження пародонта, але ефект цього впливу залежить від реактивних процесів в організмі, які можуть як перешкоджати, так і сприяти деструктивним процесам у тканинах пародонта.

У роботах вітчизняних і зарубіжних вчених підтверджується роль імунних механізмів у патогенезі запальних захворювань пародонта, що викликаються вірусно-бактерійною асоціацією [1, 7, 9, 10]. Взаємодія між герпесвірусною і бактерійною флорою, ймовірно, має двоспрямований зв'язок, з урахуванням активності бактерійних ферментів та інших чинників, що викликають запалення й зумовлюють включення до розвитку патології герпесвірусів.

Доступні літературні джерела вказують на вірогідну участь вірусу герпесу у розвитку і перебігу різних форм пародонтиту. Віруси герпесу можуть викликати захворювання тканин пародонта безпосередньо – як результат ураження вірусом та його реплікації в організмі, так і в результаті опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму. Proresi & Contreras (2000) описали нову інфекційну модель пародонтиту, розвиток якого був пов'язаний з пригніченням загальних та місцевих механізмів імунологічного захисту та паралельним невинним ростом бляшок з пародонтальними інфекційними агентами.

Серед діагностованих герпесвірусів найчастіше виявляють: вірус простого герпесу-1 (57 %), вірус Епштейна-Барр (79 %), цитомегаловірус (86 %).

Віруси герпесу можуть розмножуватися в тканинах пародонта та слизової оболонки ясен і, як правило, досягають більшої концентрації в над'ясенних тканинах, ніж у під'ясенних ділянках. У значно меншій кількості вони були виявлені у біотичних пробах нормальних тканин пародонта. У вітчизняній літературі відсутні дані про можливу локалізацію вірусів сімейства *Herpesviridae* в ротовій рідині при різних формах пародонтиту [2, 9, 11]. Залишається також відкритим питання про характер змін імунного статусу хворих на пародонтит при персистенції вірусів. Як свідчать численні клінічні та експериментальні дослідження, у хворих на персистуючу герпесвірусну інфекцію спостерігаються значні порушення у всіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону), що призводить до розвитку вторинного вірус-індукованого імунodefіциту і прогресування хвороби.

Проведені клінічні дослідження свідчать, що запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з персистуючою герпесвірусною інфекцією без профілактичного та поточного лікування препаратами противірусної спрямованості перебігають досить тяжко і можуть провокувати маніфестні прояви герпесвірусної інфекції в порожнині рота [3, 7, 12, 13]. Крім того, будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, у вірусоносіїв може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [2, 8, 13]. При безсимптомному вірусоносійстві вірусні гени включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом досить тривалого часу. Віруси, потрапляючи до організму людини зі зниженою опірністю до інфекції, спочатку фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, проникають в них, розмножуються протягом інкубаційного періоду, а потім розносяться з кров'ю і дисемінуються в органах. У ротовій порожнині найчастіше зустрічаються віруси герпесу, такі як: ВПГ-1, ВПГ-2, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус [4, 13].

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус і їх поєднання значною мірою пов'язані з загостренням запальних процесів у тканинах пародонта [2, 4, 6, 13]. Цитомегаловірус, що знаходиться у тканинах пародонта, має особливо тісні зв'язки з наявністю *P. gingivalis* і *Dialister pneumosintes*. Значна кореляція також була виявлена серед *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* і *P. gingivalis*-*D. pneumosintes*-ко-інфекції та загостренням пародонтиту [1, 7, 9, 14].

Крім того, запальні та дистрофічно-запальні ураження пародонта, що супроводжуються активною цитомегаловірусною інфекцією, як правило, більш схильні до рясного інфікування *Acinobacillus actinomycetemcomitans*, ніж ділянки тканин пародонта, де цитомегаловірусна інфекція знаходиться в неактивному стані. Здатність *A. actinomycetemcomitans* до колонізації тканин пародонту, що містять цитомегаловірус-інфіковані епітеліальні клітини, може частково пояснити тісний зв'язок організму з хворобою. Крім того, *A. actinomycetemcomitans* можуть перешкоджати проліферації епітеліальної мембрани за допомогою цитолетальних токсинів. Спричинене цитомегаловірусом пошкодження тканин пародонта, виділення противірусних прозапальних цитокінів, індуковане бактеріями ушкодження епітелію, може призводити до вторгнення *A. actinomycetemcomitans* та руйнування пародонтального прикріплення і альвеолярної кістки. Цитомегаловірус має здатність підвищувати тропність *A. actinomycetemcomitans* до епітеліальних клітин вистілки зубо-ясеневих кишень і клітин HeLa. Між тим, переважна більшість ділянок тканин пародонту, де загострення відсутнє за наяв-

ності хронічного перебігу генералізованого пародонтиту і низької вірогідності прогресування захворювання, показують наявність прихованої, а не активної цитомегаловірусної інфекції.

Hochman та ін. вказують на виявлені антитіла до вірусу Епштейна-Барр у 32 %, а до цитомегаловірусу в 71 % зразків проб ясенної рідини з пародонтальних кишень. Антитіла проти вірусів герпесу у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта переважно представлені імуноглобуліном А (IgA) в пробах ясенної рідини з пародонтальних кишень і IgG у сироватці крові [2, 5, 11, 15]. Ці дані свідчать про локальний синтез антитіл клітинами плазми, а не пасивну трансудацію в кровеносне русло, а, отже, є ще одним показником тісних зв'язків між герпесвірусною інфекцією та запальними і запально-деструктивними захворюваннями пародонта. Таким чином, немає сумнівів у тому, що вірусно-бактерійна колонізація не тільки запускає, але й підтримує процеси запалення тканин пародонта.

Геноми вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу відзначаються значним поліморфізмом і різняться патогенністю. Вірус Епштейна-Барр характеризується більш значною генотипною мінливістю, ніж було визнано раніше [4, 5, 7, 8]. У пацієнтів з гінгівітом або нормальним пародонтом виявлено цитомегаловірус генотипу gB-I в 57-59 % і цитомегаловірус генотипу gB-II в 47-49 %. Пацієнти, які є носіями асоціації вірусу типу Епштейна-Барр і цитомегаловірусу генотипу gB-II, як правило, мають більшу глибину пародонтальних кишень та більш виражену втрату пародонтального прикріплення.

Ураження тканин пародонту герпесвірусами є складним процесом і здійснюється шляхом прямої вірусної інфекції та реплікації або через вірусно-індуковані зміни імунного захисту.

На ранніх стадіях захворювання в організмі носія герпесвірусної інфекції можуть перебігати переважно процеси цитопатогенної дії, тоді як більшість клінічних проявів у імунокомпетентних осіб є вторинними по відношенню до клітинної або гуморальної імунної відповіді. Віруси герпесу можуть безпосередньо впливати на цитопатичні фібробласти, кератиноцити, клітини ендотелію та запальні клітини, в тому числі поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, макрофаги і, можливо, кісткові клітини [2, 7, 11]. Вірус Епштейна-Барр та цитомегаловірус можуть також інфікувати і змінювати функції моноцитів, макрофагів і лімфоцитів у ділянках ураженого пародонта. Можливо, в результаті герпесвірусного ураження тканин пародонта, уражені ділянки містять менше життєздатних клітин, проте збільшується кількість Т-лімфо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цитів супресорних і В-лімфоцитів (ефект вірусу Епштейна-Барр) порівняно з хронічними формами пародонтитів або тканинами здорового пародонта [2-4].

Герпесвірусна інфекція, що міститься в тканинах пародонта, може призвести до підвищеної патогенності мікрофлори пародонтальних кишень. Вірусні білки, що проходять через клітинні мембрани, в цьому випадку виступають в якості будівельного матеріалу для нових геномів вірусу. Віруси герпесу можуть викликати порушення хемотаксису, фагоцитарної та бактерицидної діяльності поліморфноядерних лейкоцитів, які мають ключове значення для боротьби з пародонтопатогенними бактеріями. Маніфестація вірусу Епштейна-Барр також може стимулювати активне утворення анти-нейтрофільних антитіл, нейтропенію і поліклональну стимуляцію проліферації і диференціювання В-лімфоцитів [3, 4, 13, 15]. Антигени вірусів і бактерій є безпосередньою або опосередкованою причиною запальних та запально-деструктивних захворювань тканин пародонта.

Метою нашого дослідження було порівняти характер перебігу хронічного катарального гінгівіту,

генералізованого пародонтиту (ГП) початкового та I ступеня у пацієнтів із персистуючою герпесвірусною інфекцією (ГВІ) та без такої.

Пацієнти і методи

Для проведення даного дослідження нами було обстежено 290 пацієнтів із катаральним гінгівітом, ГП початкового та I ступеня. У 170 пацієнтів на основі анамнестичних даних і результатів лабораторних та імунологічних досліджень була виявлена герпесвірусна інфекція. Ці пацієнти увійшли до основної (I) групи. Групу порівняння (II) склали 120 осіб, у яких герпесвірусну інфекцію не було виявлено.

Результати досліджень та їх обговорення

Оскільки вік пацієнтів, що входили до основної групи та групи порівняння, складав 18-45 років, ми провели розподіл захворювань тканин пародонта, що досліджувались у різних вікових підгрупах (табл. 1), і розподіл пацієнтів дослідної групи та групи порівняння залежно від захворювання, тяжкості перебігу та гостроти процесу (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл захворювань тканин пародонта у різних вікових підгрупах дослідної групи та групи порівняння

Група			Хронічний катараль-ний гінгівіт	Загострення хронічного катараль-ного гінгівіту	ГП, початко-вий ступінь, хронічний перебіг	ГП початкового ступеня, загостр. перебіг	ГП, I ступінь, хронічний перебіг	ГП I ступеня, загострений перебіг	Всього
I	18-24 р.	абс.	31	17	7	3	5	2	65
		%	10,69	5,86	2,41	1,03	1,72	0,7	22,41
	25-34	абс.	12	9	9	6	14	8	58
		%	4,14	3,1	3,1	2,07	4,83	2,76	20,0
	35-45	абс.	4	3	7	3	19	11	47
		%	1,39	1,03	2,41	1,03	6,55	3,79	16,2
II	18-24	абс.	29	6	5	2	3	1	46
		%	10,0	2,07	1,72	0,7	1,03	0,34	15,86
	25-34	абс.	6	2	7	4	16	3	38
		%	2,07	0,7	2,41	1,39	5,52	1,03	13,12
	35-45	абс.	4	1	4	1	22	4	36
		%	1,39	0,34	1,39	0,34	7,56	1,39	12,41
Всього		абс.	86	38	39	19	79	29	290
		%	29,66	13,1	13,45	6,55	27,24	10,0	100,0

Ретроспективний аналіз історій хвороб, дані цільового анамнезу та динаміка спостережень дозволили виділити деякі особливості клінічного перебігу катарального гінгівіту та ГП початкового і I ступеня у пацієнтів на тлі персистуючої герпесвірусної інфекції.

При порівнянні діагнозів, що були встановлені пацієнтам дослідної групи та групи порівняння (табл. 2), хронічний катаральний гінгівіт переважав у II групі

(14,83 %) порівняно з I групою (12,76 %), проте кількість загострень катарального гінгівіту, ГП з хронічним перебігом початкового та I ступеня переважала в I групі (6,55; 4,83; 4,14 % відповідно) порівняно з II групою (2,76; 2,07; 2,41 %). ГП початкового ступеня з хронічним перебігом у I групі відмічався у 11,03 % пацієнтів порівняно з 8,28 % у II групі, а ГП I ступеня з хронічним перебігом був діагностований у

Розподіл пацієнтів дослідної групи та групи порівняння залежно від захворювання, тяжкості перебігу та гостроти процесу

Діагноз	Носії ГВІ I група		Без персистенції ГВІ II група		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хронічний катаральний гінгівіт	37	12,76	43	14,83	80	27,59
Загострення хронічного катарального гінгівіту	19	6,55	8	2,76	27	9,31
ГП початкового ступеня, хронічний перебіг	32	11,03	24	8,28	56	19,31
Загострений перебіг ГП початкового ступеня	14	4,83	6	2,07	20	6,9
ГП I ступеня, хронічний перебіг	56	19,31	32	11,03	88	30,34
Загострений перебіг ГП I ступеня	12	4,14	7	2,41	19	6,55
Всього	170	58,62	120	41,38	290	100,0

19,31 % пацієнтів I групи порівняно з 11,03 % пацієнтів II групи.

Викликає цікавість превалювання нозологічних одиниць захворювань тканин пародонта в різних вікових групах. Розподіл нозологій захворювань тканин пародонта у різних вікових підгрупах дослідної групи та групи порівняння наведений у таблиці 1.

Характерно, що переважна кількість пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом належала до вікової групи 18-24 роки (10,69 % у I групі та 10,0 % у II групі). Причому число загострень хронічного катарального гінгівіту переважало в I групі (5,86 %) порівняно з II (2,07 %). ГП із хронічним перебігом початкового ступеня зустрічався в усіх вікових підгрупах I і II груп, хоча більшість випадків цього захворювання була відмічена у віковій підгрупі 25-34 роки. Загострений перебіг ГП початкового ступеня превалював у I групі (2,07 %) порівняно з II групою (1,39 %). Більшість випадків ГП із хронічним перебігом I ступеня зустрічалася у віковій групі 35-45 років, причому кількість загострень переважала в I групі (3,79 %) порівняно з II групою (1,39 %).

Висновки

1. У носіїв ГВІ частота уражень тканин пародонту суттєво переважала показники у групі контролю (58,62 % випадків проти 41,48 %). Більшість осіб із хронічним катаральним гінгівітом мали вік 18-24 роки, що дотично свідчило про початок хвороби у дитячому та підлітковому віці.

2. Клінічне обстеження пацієнтів показало, що хронічний катаральний гінгівіт переважав у II групі (14,83 %) порівняно з I групою (12,76 %), проте кількість загострень патології тканин пародонта переважала в I групі, що свідчить про опосередкований вплив на ці патологічні процеси персистуючої ГВІ.

3. Генералізований пародонтит із хронічним перебігом початкового ступеня виявлявся в усіх вікових

підгрупах I і II груп, хоча більшість випадків цього захворювання була відмічена у віковій підгрупі 25-34 роки.

4. Загострений перебіг ГП початкового ступеня превалював у I групі (2,07 %) порівняно з II групою (1,39 %).

5. Більшість випадків ГП із хронічним перебігом I ступеня зустрічалася у віковій групі 35-45 років, причому кількість загострень переважала в I групі (3,79 %) порівняно з II (1,39 %).

Література

1. Вольф Г.Ф. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
2. Кравченко Л.В. Нарушение иммунной системы при герпесвирусной инфекции / Л.В. Кравченко, А.А. Афонин, М.В. Демидова // Детские инфекции. – 2012. – № 1. – С. 33-37.
3. Contreras A. Herpesviruses in human periodontal disease / A. Contreras, J. Slots // J. Periodontal. Res. – 2000. – Vol. 35, N 1. – P. 3-16.
4. Lin Y.L. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus inhibit oral bacteria-induced macrophage activation and phagocytosis / Y.L. Lin, M. Li // Oral. Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 24, N 3. – P. 243-248.
5. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста / [Т.В. Половцева и др.] // Детские инфекции. – 2012. – № 2. – С. 51-53.
6. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States / [J.I. Cohen, E.S. Jaffe, J.K. Dale et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, N 22. – P. 5835-5849.
7. Микробиология и иммунология для стоматологов: пер. с англ. / Под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка. – М.: Практическая медицина, 2010. – 504 с.
8. Kawaguchi Y. Herpes simplex virus (HSV) / Y. Kawaguchi // Virus. – 2010. – Vol. 60, N 2. – P. 187-196.
9. Сравнительная характеристика микробиоценозов пародонтальных карманов при хроническом генерализованном и агрессивном пародонтите до и после комплексного лечения / [О.А. Зорина и др.] // Росс. стомат. журн. – 2013. – № 1. – С. 27-31.

10. Ohn K. A comparison of two questionnaires measuring oral health-related quality of life before and after dental hygiene treatment in patients with periodontal disease / K. Ohn, B. Jonsson // Int. J. Dent. Hyg. – 2012. – Vol. 10, N 1. – P. 9-14.

11. Блокирование функций гена RS1 вируса простого герпеса 2-го типа малыми интерферирующими РНК – новые перспективы для направленного противовирусного воздействия / А.Н. Львов, А.С. Бавыкин, А.В. Мельниченко, А.В. Карпук // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 3. – С. 14-16.

12. Современные критерии оценки стоматологического статуса при проведении эпидемиологического обследования населения / [Э.М. Кузьмина, С.А. Васина, И.Н. Кузьмина и др.] // Росс. стомат. журн. – 2009. – №4. – С. 27.

13. Herpesviruses and periodontal disease: a cautionary tale / C. Passariello, A. Palamara, E. Garaci, G. Pasquantonio // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 22, N 2. – P. 263-268.

14. Jonsson B. Cost-effectiveness of an individually tailored oral health educational programme based on cognitive behavioural strategies in non-surgical periodontal treatment / B. Jonsson, P. Ohn Lindberg, N.J. Oscarson // Clin. Periodontol. – 2012. – Vol. 39, N 7. – P. 659-665.

15. Expression profile of macrophage migration-inhibitory factor in human gingiva and reconstituted human gingival epithelia stimulated by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide / [X. Li, H.Y. Lan, X.R. Huang et al.] // J. Periodont. Res. – 2013. – Vol. 48, N 4. – P. 527-532.

FEATURES CATARRHAL GINGIVITIS FIRST, GENERALIZED PERIODONTITIS PRIMARY AND I DEGREE, ASSOCIATED WITH PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTION IN DIFFERENT AGE GROUPS

T.M. Volosovets

SUMMARY. *This article is devoted to the peculiarities of the course of catarrhal gingivitis, generalized parodontitis initial and first degree associated with a persistent herpes virus infection in different age groups. The role of persistent herpesvirus infections in the origin and development of parodontal pathology was analyzed, lit some immunological aspects of disease, Comparative characteristics of the course of inflammatory and dystrophic disease – inflammatory periodontal tissues in the age aspect in people affected by persistent herpes virus infection and no existing herpes infection was held.*

Key words: catarrhal gingivitis, generalized parodontitis initial and first degree, persistent herpesvirus infection.

Отримано 28.09.2014 р.

© Кармазіна Г.М., 2014

УДК 616.981.50-036.11-053.36-079:616.316-008.8-07

Г.М. Кармазіна

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КИШКОВОГО КЛЕБСІЄЛЬОЗУ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вивчено вміст токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині при гострій кишковій інфекції, спричиненій *K. pneumoniae*, у дітей першого року життя. Встановлено пряму залежність між тяжкістю початкових клінічних проявів хвороби та ступенем підвищення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині, що свідчить про інформативність цього параклінічного тесту індикації ступеня ендотоксикозу. Між показниками частоти розвитку гострого циклічного чи затяж-

ного перебігу кишкового клебсієльозу при середньотяжкій та тяжкій формах хвороби вірогідної різниці не виявлено. Це унеможливує використання початкових показників вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині для прогнозування перебігу гострого кишкового клебсієльозу у дітей першого року життя.

Ключові слова: кишковий клебсієльоз, діти, середньомолекулярні токсичні метаболіти, ротова рідина.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Упродовж останніх десятиліть неухильно розширюється етіологічний спектр гострих кишкових інфекцій (ГКІ), включаючи спричинення захворювання умовно-патогенними бактеріями (УПБ) [1]. З-поміж УПБ як збудників ГКІ вагоме місце належить бактеріям сімейства *Klebsiella* (*K.*), насамперед різним сироварам виду *K. pneumoniae* [2, 3].

Попри умовну патогенність *K. pneumoniae*, пошкоджувальну дію цих бактерій переконливо підтверджено даними лабораторних та експериментальних досліджень [4, 5]. Стосовно безпосереднього ураження кишечника чільне місце належить термостабільному ентеротоксину, а також адгезивним властивостям *K. pneumoniae*, що сприяють колонізації ентероцитів цими бактеріями [6].

Спричинені токсичними субстанціями *K. pneumoniae* місцеві зміни на рівні слизової оболонки кишків та/або інших ділянок організму започатковують послідовний ланцюг розладів як локального, так і системного гомеостазу. Ступінь цих змін істотно посилюється на тлі ексікозу, що розвивається при гострому кишковому клесієльозі (ГКК). Відтак тяжкість перебігу та наслідки ГКК визначаються інтенсивністю інфекційного токсикозу, ступенем зневоднення, подальшими розладами системного гомеостазу, головним чином за рахунок нагромадження токсичних метаболітів середньої молекулярної маси (МСМ).

Доведена нами принципова схожість змін показників вмісту МСМ у сироватці крові та ротовій рідині забезпечує можливість визначення ступеня тяжкості ГКК за вмістом МСМ у ротовій рідині, не вдаючись до інвазійного методу отримання сироватки крові [7]. Відтак ротову рідину можна вважати альтернативним, рівнозначним щодо інформативності, об'єктом дослідження для оцінки ступеня ендотоксикозу при ГКК у дітей раннього віку.

Мета роботи – на основі визначення вмісту МСМ у ротовій рідині при ГКК оцінити інформативність цього параклінічного тесту щодо оцінки ступеня тяжкості та варіантів клінічного перебігу хвороби.

Пацієнти і методи

Спостереження проведено у 88 хворих на ГКК дітей, віком від 29 днів до 1 року, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній клінічній інфекційній лікарні впродовж 2006-2013 рр. Крім клінічного обстеження та проведення загальноприйнятих лабораторних досліджень (гемограма, іонограма, загальний аналіз сечі, копроскопічне дослідження випорожнень тощо), обов'язковими параклінічними критеріями верифікації діагнозу ГКК у цих хворих були: повторне виділення з випорожнень *K. pneumoniae* в концентраціях

10⁶ та більше КУО/г, негативні результати посівів випорожнень на патогенну бактерійну флору, відсутність у них антигенів рота-, коро-, адено- та астровірусів, визначених методом ІФА; наявність та/або наростання титрів специфічних антитіл у сироватці крові з автоштамами *K. pneumoniae*, виділеними з випорожнень, за даними реакції аглютинації (РА).

Вміст МСМ у ротовій рідині визначали експрес-методом Н.І. Габрієляна зі співавт. [8] при довжинах хвиль 254 нм (МСМ254) та 280 нм (МСМ280). Загальний пул МСМ виражали в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од. опт. щільн.).

Результати досліджень та їх обговорення

В обстежених нами 88 хворих дітей першого року життя з характерною для ГКІ клінічною симптоматикою за нижчевикладеними результатами комплексних бактеріологічних, серологічних та імунологічних досліджень здійснено верифікацію діагнозу гострого кишкового клесієльозу. Крім повторного виділення з випорожнень *K. pneumoniae* у концентраціях 10⁶ та більше КУО/г, причетність цієї УПБ до ГКК у 55,7 % (49 із 88) хворих підтверджена позитивною РА з автоштамами збудника хвороби в титрах 1:16–1:64. Наростання титрів антитіл до автоштамів *K. pneumoniae* в динаміці хвороби в межах 1:4–1:32 констатовано у 44, 3 % (39 із 88) хворих. Низькі титри автоантитіл до *K. pneumoniae*, як і відсутність наростання їх в динаміці хвороби, не вважаємо параклінічним тестом заперечення етіологічної причетності *K. pneumoniae* до ГКК, оскільки ця бактерія має слабкі антигенні властивості [6].

Клінічно ГКК характеризувався поєднанням проявів інтоксикаційного та диспепсичного синдромів, подальшим розвитком зневоднення, порушеннями сталості внутрішнього середовища, розладами функціональної діяльності різних систем організму.

Привертає увагу переважний розвиток ГКК на обтяженому преморбідному фоні. Серед обтяжливих чинників переважали такі: недоношеність (у 19,3 % хворих), патологія перинатального періоду (22,7 %), штучне та раннє змішане вигодовування (51,1 %), гіпотрофія (17,0 %), анемія (19,3 %). Здебільшого спостерігалось поєднання двох або більшої кількості обтяжливих чинників. У 76,1 % (67 із 88) хворих розвитку ГКК передували перенесені напередодні захворювання, з приводу яких ці діти лікувалися стаціонарно, одноразово (49 хворих) або повторно (18), здебільшого з приводу ГРВІ та їх ускладнень.

Не виявлено будь-якої закономірності у сезонному розподілі захворюваності на ГКК, що зумовлено, очевидно, переважною реалізацією контактної шля-

ху інфікування, включаючи імовірність внутрішньолікарняного.

За сукупністю анамнестичних даних, інтенсивністю клінічних проявів інфекційного токсикозу, ексикозу та диспепсичного синдрому у 67 хворих діагностовано середньотяжку, у 21 хворого – тяжку форму ГКК.

У 67 хворих на середньотяжку форму ГКК переважали: гострий початок хвороби (83,6 %) з швидкими темпами прогресування проявів інфекційного токсикозу, включаючи підвищення температури тіла до фебрильних чисел, повторне блювання, розвиток і неухильне посилення дедалі більш виразних симптомів діареї, появою у випорожненнях патологічних домішок. Поступовий початок середньотяжкої форми ГКК, що спостерігався у 16,4 % пацієнтів, характеризувався появою та неухильним посиленням помірно виражених симптомів загальної інтоксикації, подальшим розвитком діарейного синдрому. При середньотяжкій формі ГКК як при гострому, так і поступовому початку захворювання інтенсивність симптомів інфекційного токсикозу переважала над ступенем зневоднення.

Тяжка форма ГКК, діагностована у 21 хворого, характеризувалася гострим початком захворювання. При цьому спостерігалися: істотне порушення загального стану хворого (млявість, анорексія, об'єктивні ознаки розладів гемодинаміки та мікроциркуляції – «мармуровість» шкіри, періоральний та/або акроціаноз, судомна готовність, нейротоксикоз). Температура тіла підвищувалася до 38,5-39,8 °С. Протягом першої доби захворювання спостерігалось повторне блювання, розвивався діарейний синдром.

Серед параклінічних тестів оцінки ступеня розладів системного гомеостазу чільне місце було відведено визначенню вмісту МСМ у біологічних рідинах. Зазначимо, що констатована нами в попередніх дослідженнях принципова схожість закономірностей змін показників вмісту МСМ у сироватці крові та ротовій рідині дала змогу обмежитись визначенням вмісту МСМ лише в ротовій рідині, не вдаючись до інвазійного методу отримання сироватки крові [7]. Водночас було з'ясовано, що при зіставленні середніх значень підвищення вмісту МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀ у ротовій рідині більш істотне підвищення вмісту МСМ було виявлено при довжині хвилі 254 нм [7]. Відтак результати наших досліджень базуються на показниках вмісту МСМ, визначених у ротовій рідині власне при цій довжині хвилі. Середні значення відповідних показників 26 здорових дітей становлять (0,358±0,010) ум. од. опт. щільн.

У хворих на ГКК на висоті максимальної маніфестації клінічних проявів хвороби середні показники вмісту МСМ у ротовій рідині становлять: при середньотяжкій формі хвороби – (0,626±0,020), при тяжкій – (0,754±0,050) і вірогідно різняться ($p<0,05$). Це свідчить про пряму залежність між тяжкістю клінічної форми ГКК та ступенем підвищення МСМ у ротовій рідині.

На тлі проведеного лікування уже через 5-6 днів констатовано суттєве ($p<0,05$) зниження вмісту МСМ у ротовій рідині порівняно з вихідними даними як при середньотяжкій – (0,493±0,050) проти (0,626±0,020) ум. од., так і тяжкій – (0,527±0,090) проти (0,754±0,050) ум. од. – формах хвороби. В ці терміни не виявлено вірогідної різниці між показниками пацієнтів груп зіставлення – (0,493±0,050) проти (0,527±0,090) ум. од.; $p>0,05$.

На слідуючих етапах динамічних спостережень (10-12-й дні лікування) привертає увагу істотна різниця щодо варіантів подальшого клінічного перебігу ГКК. У 65,9 % (58 із 88) хворих спостерігався гострий циклічний перебіг хвороби з настанням на цьому етапі спостережень клінічного одужання. При цьому середні показники вмісту МСМ у ротовій рідині вірогідно не різнилися від контрольних – (0,358±0,010) проти (0,402±0,050) ум. од.; $p>0,05$.

У 34,1 % (30 із 88) хворих спостерігався затяжний (безперервний або рецидивний) перебіг ГКК, що клінічно характеризувався торпідністю окремих клінічних проявів хвороби, стійкістю або періодичним посиленням діарейного синдрому та порушеннями травлення. Середні показники вмісту МСМ у ротовій рідині вірогідно перевищували контрольні – (0,459±0,050) проти (0,358±0,010) ум. од.; $p<0,05$.

Вірогідної різниці між частотою настання гострого циклічного перебігу у хворих на середньотяжку та тяжку форми ГКК не виявлено (67,1 проти 61,9 %; $p>0,05$). Аналогічну закономірність констатовано також щодо частоти розвитку затяжного перебігу хвороби при середньотяжкій та тяжкій формах ГКК (32,9 проти 38,1 %; $p>0,05$). Отже, тяжкість початкових клінічних проявів ГКК, як і відповідних вихідних показників вмісту МСМ у ротовій рідині, не можуть бути інформативними щодо прогнозування різних варіантів перебігу хвороби.

Висновки

1. Гострі кишкові інфекції, спричинені *K. pneumoniae*, у дітей першого року життя супроводжуються нагромадженням у ротовій рідині токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в концентраціях, співзвучних з тяжкістю клінічних проявів хвороби.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Вихідні показники вмісту МСМ у ротовій рідині при тяжкій формі ГКК вірогідно вищі, ніж при середньотяжкій. Це свідчить про інформативність цього параклінічного тесту індикації ступеня тяжкості клінічних проявів хвороби та ступеня ендотоксикозу.

3. Між показниками частоти розвитку різних варіантів клінічного перебігу ГКК при середньотяжкій та тяжкій формах хвороби вірогідної різниці не виявлено, що унеможливує використання цього параклінічного тесту індикації ступеня ендотоксикозу для прогнозування перебігу хвороби.

Література

1. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно-патогенною мікрофлорою: перспективи досліджень / К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 91-100.
2. Красноголовец В.Н. Клебсиеллезные инфекции / В.Н. Красноголовец, Б.С. Киселева. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
3. Ananthan Raju S. Enterotoxigenicity of *Klebsiella pneumoniae* associated with childhood gastroenteritis in Mangras, India / S. Raju Ananthan, S. Alavandi // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 52, N 1. – P. 16-17.
4. Воюшин К.Е. Секретируемые белоксодержащие антигены *Klebsiella pneumoniae* в системе адаптивного иммунитета / К.Е. Воюшин, А.В. Тришин, Ф.В. Доненко // Журн. микробиол. – 2006. – № 1. – С. 51-56.
5. Тришин А.В. Протеазная активность *Klebsiella pneumoniae* различной вирулентности / А.В. Тришин, М.Ю. Жданович, Л.В. Саватеева // Журн. микробиол. – 2004. – № 4. – С. 7-11.
6. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник / Л.Б. Борисов. – М.: МИА, 2001. – 736 с.
7. Прокопів О.В. Інформативність вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині щодо визначення ступеня тяжкості та варіанта перебігу гострого

кишкового клебсієльозу у дітей першого року життя / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Практична медицина. – 2012. – № 1. – С. 37-46.

8. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения уровня средних молекул / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 30-31.

SEVERITY ASSESSMENT AND POSSIBILITIES OF ACUTE INTESTINAL KLEBSIELOSIS PICTURE PROGNOSIS IN CHILDREN DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

Н.М. Кармазіна

SUMMARY. *The presence of middle molecular weight toxic metabolites in the oral cavity during the acute intestinal infection, caused by *K. pneumoniae* in children during the first year of life has been studied. A direct correlation between the severity of primary clinical manifestations of the illness and the rate of middle molecular weight toxic metabolites rise in the oral cavity has been detected, which attests for informative value of this paraclinical test for endotoxycosis severity indication. A significant difference between the frequency rate of the acute cyclic pattern or the lingering pattern of moderately severe and severe forms of klebsiellosis development has not been detected. This negates applying of initial indices of middle molecular weight toxic metabolites in oral cavity for prognosis of the acute pattern of klebsiellosis in children during the first year of life.*

Key words: *intestinal klebsiellosis, children, middle molecular weight toxic metabolites, oral cavity.*

Отримано 28.09.2014 р.

© Андрейчин Ю.М., 2014
УДК 616.36-002-099-06:616.216.1-002-018.25-003.93-092.9

Ю.М. Андрейчин

МОДЕЛЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ СИНУСІВ НА ТЛІ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У морських свинок змодельовано верхньощелепний синусит шляхом перерізки верхньощийного симпатичного ганглія. На 15-у добу експерименту досліджено слизову оболонку денервованого синуса. У гістологічних зрізах виявлені запально-проліферативні зміни, які були більш виразні на фоні токсичного гепатиту, спричиненого тетрахлорметаном.

Ключові слова: верхньощелепний синусит, токсичний гепатит, гістологічні зміни слизової оболонки, морські свинки.

Синусити належать до розповсюджених захворювань із стійкою тенденцією до зростання частоти. В Україні вони уражають 5-15 % людей від загальної кількості населення [1, 2] і складають від 16 до 40 % у структурі захворюваності ЛОР-органів [3, 4]. Більшість з цих захворювань в Україні та зарубіжних країнах припадає на верхньощелепний синусит.

За оцінкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі близько 180 млн осіб страждають на хронічний вірусний гепатит С, а 350 тис. щороку помирають внаслідок ускладнень, спричинених зазначеним захворюванням. На хронічний вірусний гепатит В у світі страждає близько 400 млн осіб, щороку від 500 до 700 тис. осіб помирають внаслідок зазначеної інфекції. В Україні рівень захворюваності на гепатит В залишається досить високим. У 2004-2009 роках рівень зазначеної захворюваності становив у середньому 7,03 випадка на 100 тис. населення. За підрахунками науковців, фактична кількість захворювань на гострий гепатит В в Україні у 5-6 разів перевищує дані офіційної статистики: на один зареєстрований випадок гепатиту В припадає 5-6 безсимптомних, а кількість інфікованих вірусом гепатиту В в Україні перевищує 1 млн осіб (масовий скринінг не проводився).

З токсичних гепатитів найчастіше реєструється алкогольний гепатит. Вірусні і токсичні гепатити за тривалого перебігу часто переходять у цироз печінки, а нерідко й в первинну гепатокарциному. Беручи

до уваги поширеність синуситів і гепатитів різної етіології, можна припустити їх нерідке поєднання. Такі коморбідні стани, як і патогенез синуситів загалом, потребують поглибленого дослідження, оскільки можуть бути взаємообтяжливими для організму людини [5, 6].

Метою роботи було дослідити патогістологічні особливості перебігу верхньощелепного синуситу в поєднанні з токсичним гепатитом в експерименті на морських свинках.

Матеріали і методи

Експерименти виконано на 21 морській свинці масою 800-1100 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин розділили порівно на три групи: перша – здорові (контроль), друга – свинки з верхньощелепним синуситом, третя – з верхньощелепним синуситом на фоні токсичного гепатиту. У дослідних групах тварин під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг×кг⁻¹ маси тіла) моделювали верхньощелепний синусит за відомою методикою [6] у нашій модифікації, шляхом пересікання шийного ганглія симпатичного нерва на лівій половині шиї. Експериментальний верхньощелепний синусит відтворювали на тлі токсичного гепатиту, викликаного за допомогою тетрахлорметану з оливковою олією 1:1 з розрахунку 2 мл/кг маси підшкірно два дні поспіль.

Тварин виводили з експерименту на 15-у добу посттравматичного періоду. Для гістологічного дослідження тканину верхньощелепного синуса фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну й заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозинном.

Під час роботи дотримувались міжнародних вимог гуманного поводження з тваринами відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (European Convention, 1984); методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України про «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (2001). Евтаназію морських свинок у всіх експериментах здійснювали

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шляхом тотального кровопускання із серця в умовах тіопентало-натрієвого наркозу ($60 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньочеревно).

Результати досліджень та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні слизової оболонки контрольних тварин виявлено, що епітеліальний покрив представлений циліндричними клітинами, розміщеними переважно в один ряд, в більшості полів зору добре збережений, лише зрідка пронизаний поодинокими полінуклеарами та лімфоцитами. Базальна мембрана добре контурується, збережена. Підслизовий шар представлений клітинами строми та незначною кількістю колагенових волокон. Судини дрібного калібру дещо розширені, містять поодинокі еритроцити. У товщі підслизового шару спостерігаються сформовані щілини. Периваскулярний набряк відсутній.

При мікроскопічному дослідженні епітеліального шару правого (денервованого) синуса на 15-у добу експерименту (друга група тварин) виявлено, що в слизовій оболонці мали місце зміни. Епітеліальний покрив представлений циліндричними епітеліоцитами, розміщеними в один або два ряди, в переважній більшості полів зору добре збережений, лише зрідка пронизаний поодинокими полінуклеарами та лімфоцитами. Його товщина збільшилась внаслідок перичелюлярного набряку. Кількість бокалоподібних клітин візуально не збільшилась. Площа цитоплазми епітеліоцитів зросла, в основному за рахунок підвищення секреторної активності клітин. Площа ядер також зросла, що свідчить про підвищення регенераторної активності. Такі зміни відповідають збільшенню секреторної та регенераторної активності епітеліоцитів, очевидно, як наслідок адаптаційної реакції на функціональні зміни лівого (денервованого) синуса. В товщі підслизового шару чітко візуалізувались добре сформовані різного розміру щілини (псевдокісти).

Судини різних розмірів, звичайного кровонаповнення, добре візуалізувались по всій площі підслизової основи. Внаслідок їх повнокров'я та незначного периваскулярного набряку у поєднанні з клітинною інфільтрацією збільшувалась товщина підслизового шару. Зміни власної пластинки були мінімальними, її клітинний склад залишався таким, як у контрольній групі тварин.

На фоні токсичного гепатиту у збережених верхньощелепних пазухах дослідних тварин виявлено, що товщина слизової оболонки потовщується порівняно з лівобічним синуситом в основному за рахунок збільшення набряку та інфільтрації серозним ексудатом. Площі цитоплазми епітеліоцитів і ядер при

цьому дещо збільшувались. Така динаміка змін свідчить про зниження регенераторної функції епітелію, можливо, внаслідок токсичної дії тетрахлорметану. Підслизовий шар у даної категорії тварин потовщується за рахунок розширення залоз і підвищення їх секреторної активності. При цьому частково збільшується кровонаповнення судин.

Після проведення денервації лівого синуса у дослідних тварин спостерігалась виражена динаміка змін, яка супроводжувалась потовщенням слизової оболонки, в основному за рахунок лейкоцитарної інфільтрації та накопичення серозного ексудату. Площа цитоплазми епітеліоцитів також зростала, внаслідок розвитку дистрофічних змін, поряд із цим дещо зростала площа ядер. Внаслідок нерівномірної інфільтрації запального характеру підслизового шару поверхня слизової оболонки ставала нерівною, горбистою і складчастою.

Товщина підслизового шару збільшувалась порівняно з контролем (перша група тварин) і правими пазухами (третя група). Такі зміни супроводжувались паретичним розширенням судин і дрібними точковими крововиливами в периваскулярні простори.

На фоні індукованого гепатиту в слизовій оболонці денервованої пазухи через 15 діб експерименту відзначено значніше збільшення товщини слизової оболонки за рахунок перичелюлярного набряку та клітинної інфільтрації. Цілісність епітеліального шару порушувалась, місцями з вираженою десквамацією. В ділянках ушкодження епітелію виявлялись вогнищеві накопичення лімфо- та гістіоцитів, в окремих полях зору – полінуклеарів. Траплялись поодинокі лейкоцити. Переважаючими змінами в епітеліоцитах була гідропічна дистрофія з переходом у некроз.

У товщі підслизового шару спостерігались сформовані різного розміру щілини, окремі з них кістозно розширені, які, відповідно, збільшували товщину підслизового шару. Судини більших розмірів – звичайного кровонаповнення, добре візуалізуються, судини дрібного калібру – із підвищеним кровонаповненням, периваскулярним набряком і дифузною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією.

Зміни власної пластинки були мінімальними, її клітинний склад зберігався таким, як у контрольній групі тварин.

У літературі домінує погляд на синусити як наслідок взаємодії слизової оболонки придаткових пазух носа з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами різних видів [7, 8], чому сприяють зниження місцевої і загальної резистентності організму під впливом різних шкідливих чинників довкілля. Результати наших досліджень вказують на важливу роль

порушення нервової регуляції трофічних процесів, які знижують місцевий імунітет, що, у свою чергу, спричиняє активізацію ендогенної інфекції. У слизовій оболонці синуса протилежної сторони, яка не піддавалась симпатичній денервації, виявлено незначні запальні зміни. Такі порушення, очевидно, мають рефлекторне походження [9].

Збільшення патогістологічних змін слизової оболонки денервованого верхньощелепного синуса на тлі токсичного гепатиту, очевидно, доцільно пов'язувати з порушенням метаболізму і зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, що спостерігається при дифузних гепатитах.

Висновки

1. На 15-у добу після перерізки верхньошийного симпатичного ганглія у слизовій оболонці верхньощелепного синуса виявлені гістологічні ознаки запального процесу з незначною проліферацією.

2. Встановлені запально-проліферативні зміни були виражені більше на тлі токсичного гепатиту, спричиненого тетрахлорметаном.

Література

1. Березнюк В.В. Рациональная антибиотикотерапия у лечении заболеваний ЛОР-органов / В.В. Березнюк, Ф.Б. Юрочко, В.І. Попович // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 18 (292).
2. Крюков А.И. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита / А.И. Крюков, М.Н. Шубин // Ринология. – 2002. – № 4. – С. 48-55.
3. Поскрипко Ю.А. Клинические исследования и опыт практического применения препарата циннабсин / Ю.А. Поскрипко // Ринология. – 2002. – № 3. – С. 68-72.
4. Орнотай В.В. Клиническое применение ровамицина в комплексном лечении больных гнойным синуситом / В.В. Орнотай, Г.И. Степанюк, Н.Г. Степанюк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб – 2002. – № 3. – С. 55-57.

5. Концепція Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року МОЗ України. – <http://aiddu.org.ua/wp-content/uploads/2014/10/unifikovaniy-protokol-gepatiti-2014.pdf>.

6. Порохницький В. Г. Вірусні гепатити / В. Г. Порохницький, В. С. Топольницький – К.: Книга-плюс, 2010. – 480 с.

7. Юрочко Ф. Вибір протимікробного препарату при гострому бактеріальному синуситі / Ф. Юрочко // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 5. – С. 75-80.

8. Зубарева А.А. Диагностика воспалительных ринодонтонгенных заболеваний верхнечелюстных пазух с использованием трехмерного компьютерного томографа / А.А. Зубарева // Российская оториноларингология. – 2007. – № 1. – С. 86-90.

9. Frasnelli J. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation / J. Frasnelli, S. Heilmann, T. Hummel // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol. 362, N 1. – P. 65-69.

EXPERIMENTAL MODELING OF THE MUCOSA MAXILLARY SINUSITIS AGAINST ON TOXIC HEPATITIS B

Yu.M. Andreychyn

SUMMARY. Was simulated maxillary sinusitis by section of the upper cervical sympathetic ganglion in guinea pigs. The sinus mucosa was investigated at denervated after 15 days of experiment. Inflammatory and proliferative changes in histological sections were more pronounced on the background of toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride.

Key words: maxillary sinusitis, toxic hepatitis, histological changes of the mucosa, guinea pigs.

Отримано 29.09.2014 р.

В.С. Копча, Ю.В. Копча

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГРИП ТА ІНШІ ГРВІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На основі аналізу основних патогенетичних ланок грипу та інших ГРВІ пояснено особливості клінічних проявів цих захворювань і концептуальні положення у лікуванні. Відзначено, що ефективність етіотропних протигрипозних препаратів істотно обмежена – вони знаходять «точку прикладання» тільки за умови максимально раннього їх призначення – ще в інкубаційному періоді і/чи в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Від цього прямо залежить успіх етіотропного лікування, а отже – і прогноз при грипі. Антипіретичні та інші симптоматичні засоби радше протипоказані при грипі та інших ГРВІ. Та патогенетично обґрунтованим є використання рослинних противірусних засобів з направленим механізмом пригнічення вірусної інфекції, безпечних за своїми токсикологічними показниками. Одним з таких засобів є альтабор.

Ключові слова: грип, ГРВІ, патогенез, лікування, альтабор.

На жаль, із запровадженням так званих протоколів лікування спеціалісти потрапили в полон запрограмованих «згори» схем медикаментів, «не ризикуючи» логічно підбирати індивідуальну терапію. Разом з тим, тільки розуміння етіології та патогенезу тієї чи іншої хвороби може гарантувати успішне лікування, що нерідко дозволяє врятувати життя і зберегти здоров'я пацієнта. Яскравим доказом цього є грип та інші ГРВІ.

В основі патогенезу грипу лежить проникнення вірусу в організм людини. Вхідними воротами для збудника в силу його особливої тропності є циліндричний епітелій, що вистилає трахеобронхіальне дерево, включаючи бронхіоли 3-го порядку [1]. У цих клітинах відбувається перший цикл реплікації вірусу, що триває близько 4-6 год. Вихід зрілих віріонів супроводжується масовою загибеллю клітин і наступним проникненням накопиченого вірусу в ще не інфіковані клітини. Відтак реплікація вірусу відбувається у геометричній прогресії, тож вже за першу добу хвороби досягається вкрай високий рівень віремії, а

отже – і токсинемії. Запальний процес найзначніший у трахеї й бронхах. Патогенетично це позначається на функції зовнішнього дихання, оксигенації крові й постачанні кисню органам і тканинам.

Важливо, що віруси грипу практично позбавлені тропності до альвеолоцитів, хоча окремі автори вказують на рідкісну можливість реплікації збудників безпосередньо і в цих клітинах [2, 3]. Щоправда, патоморфологічно навіть при тяжких і гіпертоксичних формах грипу вираженої прямої деструкції альвеолоцитів немає [3].

Надалі, у зв'язку з некрозом епітелію й руйнуванням природного захисного бар'єру, вірус із місць первинної локалізації досить швидко попадає в кровообіг і внутрішні органи з розвитком стадії вірусемії й генералізації інфекції. Характерною особливістю патогенезу є значна інтоксикація, яка розвивається внаслідок масивної загибелі клітин, інвазованих вірусом. Відтак розвивається характерне пошкодження судин, знижується їх тонус, підвищується ламкість, збільшується вірогідність розвитку кровотеч.

Тому грип є передусім не стільки генералізованою вірусною інфекцією, скільки системним токсикозом і геморагічним капіляротоксикозом з переважним ураженням мікросудин верхніх дихальних шляхів, легень і центральної нервової системи. Дуже характерним наслідком системного капіляротоксикозу при грипі є геморагічний набряк передусім високоваскуляризованих органів – легень, мозку і його оболонок.

Поряд із цим, істотну роль у патогенезі грипу відіграють і токсико-алергічні та аутоімунні реакції. Так, у хворих різко зростає рівень медіаторів запалення (TLR-3, γ -IFN, TNF α та ін.), що додатково сприяє множинному геморагічному пошкодженню альвеол і їх некрозу [4]. Висока вірулентність і патогенність цього штаму вірусу може бути обумовлена здатністю неструктурного білка NS1 (властивого цьому вірусу) пригнічувати продукцію інтерферонів I типу інфікованими клітинами. Дефектні за цим геном віруси є значно менш вірулентними [5].

Отже, вірус грипу має:

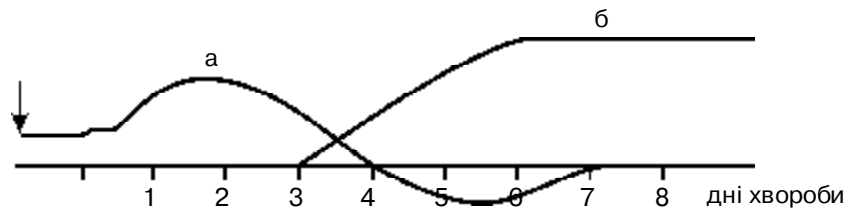
- цитопатичну (цитолітичну) дію на епітелій трахеї та бронхів, спричиняє його дистрофію, некроз, десквамацію;
- вазопатичну (вазопаралітичну) дію (повнокрів'я, стази, плазмо- і геморагія);
- імунодепресивну дію: пригнічення активності нейтрофілів (пригнічення фагоцитозу), моноцитарних фагоцитів (пригнічення хемотаксису і фагоцитозу), імунної системи (розвиток алергії, поява токсичних імунних комплексів) [6].

Вазоспастична й імуносупресивна дія вірусу грипу зумовлюють можливість приєднання вторинної інфекції, зокрема в дихальній системі – грип «відчиняє двері» вторинній мікрофлорі. Запальний процес у легенях з розвитком пневмонії, що досить часто реєструється у хворих на грип, може бути обумовлений приєднанням бактерійної флори, в основному стафілококів. Небезпека поєднання вірусу грипу й *S. aureus* пов'язана з тим, що останній у процесі репродукції виділяє серинові протеази, за допомогою яких забезпечується безперешкодне протеолітичне

дозрівання віріонів вірусу грипу. Стафілококова пневмонія перебігає вкрай тяжко, хворі можуть загинути в дуже ранній термін хвороби.

Розвивається також алергічний стан організму, внаслідок чого активуються супутні хронічні захворювання – туберкульоз, ревматизм, нефрит.

У гострий період хвороби можна простежити дві фази імунних реакцій. У перші 3-4 дні організм захищається за допомогою неспецифічних речовин – інтерферону, тканинних інгібіторів, рибонуклеази, запальної реакції. Починаючи з 4-5-го дня з'являються протигрипозні антитіла: антигемаглютиніни, віруснейтралізуючі й комплементзв'язуючі. Відповідно до цих змін, розрізняють неспецифічну і специфічну фази імунітету. Їх можна схематично показати у формі двох кривих (мал. 1). Неважко зрозуміти, що найуразливішою буде 3-4-а доба, яка припадає на перехрещення вказаних кривих. У цей час неспецифічний захист організму вже виснажився, а специфічні антитіла щойно почали утворюватися і концентрація їх ще недостатня для подолання вірусу грипу [7].



Мал. 1. Схема захисних реакцій організму при грипі: а – неспецифічні, б – специфічні [7].

Таким чином, у патогенезі грипу виділяють такі основні фази патологічного процесу:

- репродукція вірусу в епітелії дихальних шляхів;
- вірусемія, токсичні й токсико-алергічні реакції;
- ураження дихальних шляхів із переважною локалізацією процесу в якому-небудь відділі респіраторного каналу;
- можливість бактерійного ускладнення з боку дихальних шляхів та інших систем організму;
- фаза наслідків (зворотний розвиток патологічного процесу або летальний вислід).

Можна стверджувати, що патогенетично «грипозні пневмонії» фактично є геморагічним набряком легень, а запальні процеси, пов'язані з реплікацією вірусу і токсинемією, є тільки тригерним фактором, що запускає капіляротоксикоз, який реалізується згодом у вигляді геморагічного набряку легень, мозкових оболонок і саме мозку. Набряк легень у цій ситуації закономірно призводить до гіпоксії, що, у свою чергу, підсилює дифузний набряк головного мозку з наступним його набряканням і порушенням вітальних

функцій. Наведене вище чітко ілюструє те, що грипозні пневмонії і менінгоенцефаліти за своєю суттю не є такими, тому що за фактом не мають під собою патогенетичної провідної основи у вигляді інтенсивного запалення.

На нашу думку, варто погодитися з пропозицією стосовно змін у номенклатурі назв ускладнень при грипі, які відображатимуть дійсну суть цих процесів. Так, «грипозні» пневмонії і «грипозні» менінгоенцефаліти класифікувати, відповідно, як геморагічний набряк легень і мозку [3].

ГРВІ – гострі вірусні хвороби з групи інфекцій дихальних шляхів, які супроводжуються помірною загальною інтоксикацією і ураженням дихальних шляхів, кон'юнктив і лімфатичних вузлів. Це найбільш розповсюджена патологія, на яку припадає до 90 % усіх інфекційних хвороб. Безліч серотипів великої кількості збудників ГРВІ і типоспецифічність імунітету є причиною того, що на ці інфекції люди хворіють багаторазово упродовж життя.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Аденовірусна інфекція характеризується переважним ураженням верхніх відділів дихальних шляхів, лімфатичного апарату, очей, травного каналу. Аденовіруси проявляють тропізм до клітин епітелію дихальних шляхів і лімфоїдної тканини.

Риновірусна інфекція характеризується гострим ринітом, обумовлює до 40 % усіх захворювань ГРВІ. Риновіруси розмножуються в клітинах епітелію носової порожнини, спричиняючи місцеву запальну реакцію з вираженим набряком тканин і рясною секрецією. На відміну від збудників інших ГРВІ, риновіруси безпосередньо не пошкоджують циліндричний миготливий епітелій, натомість уражається плоский епітелій, що вистилає носові ходи.

Парагрип перебігає з переважним ураженням у дорослих гортані і бронхів, у дітей – з виникненням несправжнього крупу.

Респіраторно-синцитіальна інфекція проявляється звичайними симптомами ГРВІ, але з тенденцією до розвитку бронхіоліту у дітей молодшого віку та осіб похилого віку. Провідною ланкою в патогенезі служить порушення дренажної функції бронхіального дерева. Цей вірус тропний до альвеолоцитів, бронхіол і бронхів.

Зазначені патогенетичні особливості грипу та інших ГРВІ мають враховуватися при лікуванні таких хворих. Нині у гонитві за найбільш ефективними етіотропними препаратами, які можна було б використовувати при грипі, більшість лікарів зупинила свій вибір передусім на двох препаратах – озельтамівірі (таміфлю) і занамівірі (реленза) [8]. Відзначимо, що тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб [9, 10].

Навіть попри вибіркочувливість вірусів грипу до існуючих противірусних засобів [9, 11, 12], усе ж саме озельтамівір сьогодні є чи не найпотужнішим селективним інгібітором ферментів класу вірусних нейрамінідаз, а отже – дієвим етіотропним протигрипозним препаратом. Та у разі розвитку так званої вірусної пневмонії при грипі ефективність зазначеного препарату істотно обмежена – він має «точку прикладання» тільки за умови максимально раннього його призначення – ще в інкубаційному періоді і/чи в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Від цього прямо залежить успіх етіотропного лікування, а отже – і прогноз при грипі [3, 9, 12-14]. Пізніше ефективність препарату практично з кожною годиною прогресивно знижується, оскільки період інфікування вірусом чутливих до нього клітин становить всього декілька годин (в середньому не більше 40 год), після чого уражені клітини гинуть, а вірусемія така ж швидкоплинна і короткочасна.

Враховуючи особливу короткочасність репродукції вірусу грипу, про що мовилося раніше, така ситуація абсолютно закономірна. Не слід забувати й про неминучі токсичні прояви противірусної терапії і недоведену ще безпеку для вагітних. З огляду на це варто пам'ятати застереження інструкції для медичного використання препарату: «Таміфлю слід призначати під час вагітності або лактації тільки тоді, коли переваги від його застосування перевищують потенційний ризик для плоду або малюка» [13].

Виходячи із цього, наступним і найбільш важливим етапом такого трактування й оцінки ускладнень грипу повинна стати зміна підходів власне до лікування хворих на грип. У разі розвитку тяжких ускладнень, передусім геморагічного набряку легень, зрозуміла потреба зміщення акценту з пізнього етіотропного на патогенетичне протинабрякове лікування, що має суттєві особливості і, на жаль, об'єктивні обмеження, пов'язані, знову ж таки, саме з патогенезом геморагічного набряку легень.

Так, на початковому етапі такий набряк ще не виходить за межі інтерстицію та базальної мембрани альвеолоцитів. Незважаючи на відсутність пропотівання рідини в альвеоли, рівень гіпоксії може бути вже досить значним і проявлятися наростаючими ознаками гострої дихальної недостатності у вигляді занепокоєння, відчуття нестачі повітря, швидко наростаючої задишки з ціанозом, хоча фізикальна картина в легенях досить мізерна і проявляється у вигляді жорсткого дихання, сухих хрипів, незначним дифузним аускультативним ослабленням дихання. Рентгенологічно у фазі інтерстиціального набряку легень можна виявити тільки посилення легеневого малюнка. Наступним етапом є пропотівання рідини та проникнення формених елементів крові вже в альвеоли. Із цього моменту набряк стає вже альвеолярним, а отже – важкокерованим, з усіма властивими для нього клінічними ознаками [3].

При яскравих явищах інтоксикації і порушеннях кислотно-лужного балансу проводиться дезінтоксикаційна і коригувальна терапія. Щоб запобігти розвитку гіпертензії в малому колі кровообігу і набряку легень, вводять не більше 500 мл рідини крапельно (передусім дрібномолекулярні колоїдні розчини, у т.ч. 10-20 % розчин альбуміну) й одночасно застосовують сечогінні (фуросемід, діакарб, етакринову кислоту).

Як вже було зазначено, реплікація вірусу зумовлює запалення слизових оболонок дихальних шляхів, що разом з токсинемією запускає системний капіляротоксикоз, максимальним проявом якого є геморагічний набряк легень, мозку і його оболонок. Тому після 2-ї доби хвороби визначальне значення нале-

жить не етіотропній, а патогенетичній – протинабряковій, ангіопротекторній та антигіпоксичній терапії.

При появі ознак геморагічного інтерстиціального (а в пізніших стадіях і альвеолярного) набряку легень за життєвими показаннями використовують екстрену протинабрякову гормонотерапію (максимальним протинабряковим ефектом володіє дексаметазон). Хворим з тенденцією до гіперкоагуляції необхідно призначити гепарин під контролем коагулограми. При появі крові в харкотинні потрібно додати амінокапронову кислоту, дицинон, хлорид кальцію.

При тяжкому перебігу грипу та ослабленим хворим внутрішньовенно вводять альбумін, протигрипозний донорський гамма-глобулін по 3 мл внутрішньом'язово одноразово, іноді повторно через 6-12 год; дітям – з розрахунку 0,15-0,2 мл/кг на добу [15].

За відсутності зазначених смертельно небезпечних ускладнень лікування ґрунтується на таких підходах: на ранніх етапах (до 48 год після початку клінічних проявів грипу) – призначення препаратів, здатних загальмувати реплікацію вірусу; у пізніші терміни – ще й патогенетична терапія, спрямована на індукцію синтезу інтерферону та інших факторів неспецифічного захисту; усунення оксидантного стресу; цитопротекцію, передусім – стабілізацію клітинних мембран; зменшення болю голови та інших неприємних відчуттів у носоглотці; вгамування надсадного трахеїтного кашлю та ін.

За нашими даними [16], практично на усі зазначені патогенетичні ланки грипу та ГРВІ здатен впливати вітчизняний фітовмісний препарат «Альтабор», виготовлений на основі сухого екстракту суплідь вільхи сірої та клейкої, який містить суміш поліфенольних сполук елаготанінів. Цей засіб має широкий спектр противірусної та антибактерійної дії, а також виражені антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуючі та анальгезуючі ефекти, індукує синтез інтерферону.

Так, доповнення базисної терапії хворих на грип та інші ГРВІ альтабором у дозі 2 таблетки по 20 мг 4 рази на добу протягом 7 днів супроводжується суттєвою перевагою порівняно з тільки базисною терапією (дезінтоксикаційні, симптоматичні препарати, відхаркувальні засоби та полівітаміни) за рядом ознак: у більшій кількості пацієнтів настає одужання до 7 днів, швидше регресує кашель, відносно рідше виникають ускладнення.

Аналіз результатів базисної терапії хворих на ГРВІ із включенням альтабору за рівнем показників загального аналізу крові та індексів ендогенної інтоксикації організму показав суттєво вищу ефективність порівняно з тільки традиційним лікуванням.

Призначення альтабору таким хворим забезпечує редукцію імунологічних порушень, виявлених до лікування. Так, статистично вагомо збільшується кількість лейкоцитів й нормалізується вміст лімфоцитів. Зазначена терапія запобігає закономірному виснаженню таких неспецифічних факторів захисту як IgA й лізоцим, а також сприяє активації інтерфероноутворення, зокрема підвищує вміст інтерферону- α та інтерферону- γ .

Щоправда, клінічна ефективність альтабору суттєво залежить від термінів його застосування. Зокрема найкращий ефект закономірно отримуємо у разі максимально раннього прийому препарату. Пояснити цей факт можна так. Відомо, що поліфенольні сполуки, які містить альтабор, мають прямі противірусні властивості щодо вірусу грипу, оскільки здатні пригнічувати активність нейрамінідази. На жаль, при грипі дієвість антивірусних засобів з таким механізмом дії істотно обмежена – вони ефективні тільки в перші 2 дні клініки і їх ефективність прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги [14]. Така ситуація зрозуміла, тому що період від проникнення вірусу грипу в чутливу клітину до виходу з неї накопиченого пулу віріонів становить всього 4 год з наступною інвазією накопиченого вірусу в ще неінфіковані клітини [17, 18]. Отже, у неімунних осіб за декілька пасажів продукція вірусів іде по експотенціальному закону і вже за першу добу хвороби здатна зумовлювати вкрай високий рівень віремії, а отже, і токсинемії, що, по суті, і є головною патогенетичною ланкою грипу [1]. Все це є основою для розвитку інтенсивного запального процесу в макроорганізмі.

Тому розраховувати на противірусний ефект будь-яких засобів, у т.ч. альтабору, доцільно, як правило, тільки в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Адже вже до кінця інкубаційного періоду відбулося масове інфікування чутливих до вірусу клітин, а початок клініки вже відповідає масивному виходу з них віріонів і токсинемії. Адекватним було б застосування зазначеного препарату відразу після інфікування або хоча б в інкубаційному періоді. Але такий підхід практично не можна реалізувати, тому що в пацієнта у цей час ще немає видимих клінічних проявів хвороби і ми не можемо бути впевнені у факті інфікування. Тому єдиною рекомендацією відносно антивірусного впливу альтабору є якомога раннє його призначення.

Та, як було зазначено раніше, крім прямої противірусної активності, альтабор володіє рядом інших цінних властивостей, зумовлених передусім наявністю у шишечках вільхи галої галої кислоти. До речі, вва-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

жають, що своїми антиоксидантними властивостями чорний і, особливо, зелений чай зобов'язані наявності великих кількостей галової кислоти та її ефірів. Це підтверджено дослідженнями, в яких порівнювалися здатності зв'язувати вільні радикали 18 різних сполук з груп флавоноїдів і фенолів. Найбільш активними виявилися галова кислота та її ефір. Так, за даними О. Kayser і Н. Kolodziej (2007), галова кислота і її метиловий ефір активні проти 8 мікроорганізмів, а за імуномодуючими властивостями перевершують усі інші компоненти шишечок вільхи. Галова кислота здатна індукувати вироблення оксиду азоту для макрофагів. Подальше вивчення хімічних інгредієнтів шишечок вільхи показало, що галова кислота потенціює вироблення інтерферону клітинами, внаслідок чого неінфіковані клітини виявляються захищеними від вірусу. Ще один механізм дії галатів – активація імунокомпетентних клітин.

Якщо взяти до уваги той факт, що, як вже зазначалося раніше, у перші 3 доби захворювання на грип чи інші ГРВІ фактори неспецифічного захисту (лізоцим, пропердин, інтерферони та ін.) виснажуються практично до рівня їх невизначення, у зв'язку з чим саме на цей час найчастіше припадає поява суперінфекцій [19], то можна стверджувати, що виявлена здатність альтабору не тільки запобігати виснаженню зазначених неспецифічних факторів захисту, але й стимулювати ендогенне інтерфероноутворення, з одного боку, сприяє одужанню, а з другого – забезпечує профілактичний ефект стосовно інших інфекційних ускладнень.

Крім того, відомо, що інфікування вірусами ГРВІ чи грипу запускає складний ланцюг власних імунних відповідей організму. Так, вірус грипу є потужним індуктором ряду цитокінів і хемокинів: фактора некрозу пухлин- α , інтерферону- γ , інтерферону- α/β , інтерлейкінів-1, -6 і -8, запального білка макрофагів-1, інтерферон-індукуючого протеїну-10 і моноцитарного хемотаксичного фактора/білка, що при неускладненому грипі приводить до ефективного контролю вірусної інфекції з розвитком стійкої відповіді імунної системи (імунологічна пам'ять) [20]. Тому здатність альтабору підвищувати концентрації інтерферонів α і γ слід розцінювати як безперечно важливий і цінний лікувальний ефект. Крім того, індукція синтезу ендогенних інтерферонів, що перешкоджають реплікації вірусу за допомогою різних механізмів, дозволяє утримувати під контролем рівень потенційованого вірусом грипу чи інших ГРВІ імунного запалення і формувати умови для абортивного перебігу цих інфекцій.

Таким чином, застосування альтабору в комплексній терапії хворих на гострі респіраторні вірусні

інфекції супроводжувалося істотним покращенням більшості з досліджуваних показників клітинного та гуморального імунітету порівняно із застосуванням тільки традиційної терапії.

Додатковими фармакологічними властивостями альтабору є широкий спектр антибактерійної дії відносно грампозитивних (золотистий стафілокок, сінна паличка) та грамнегативних (кишкова паличка, синьогнійна паличка, мірабельний протей, клібсієла) мікроорганізмів. Виражені антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуючі та анальгезуючі ефекти посилюють фармакотерапевтичні властивості препарату при лікуванні ГРВІ та грипу, які часто ускладнюються бактерійною інфекцією і супроводжуються запаленням і болем [21].

Ця властивість альтабору додатково обґрунтовує доцільність його застосування при ГРВІ та грипі, оскільки нерідкісна антибіотикотерапія можливих супутніх бактерійних інфекцій при ГРВІ здатна провокувати розвиток синдрому імунної недостатності, який у свою чергу може призвести як до персистенції збудника і рецидивів захворювання, так і до можливості подальших заражень інфекційними агентами іншої природи через недостатньо швидке відновлення імунного статусу [22, 23].

На жаль, у зв'язку з тим, що істотну роль у патогенезі грипу відіграють ще й токсико-алергічні та аутоімунні реакції, які мають особливе значення передусім при край тяжкому перебігу грипу [18], імуностимулюючий вплив альтабору небажаний. Тому саме таким пацієнтам альтабор не показаний.

Хворим на грип та ГРВІ рекомендується молочно-рослинна вітамінізована дієта, вживання великої кількості теплої підкисленої рідини (чай з лимоном, журавлиний морс, фруктові соки). Широко використовують гарячі напої з ягід калини, малини, настій квітів липи, бузини, листя суниць, евкаліпта, чебрецю, хвоща польового, квіток ромашки, кореня оману (дивосилу), а також гаряче молоко з медом. Володіючи потогінним ефектом, вказані засоби стимулюють видалення вірусів і токсинів, запобігають перегріванню організму.

У перші дні захворювання доцільні парові інгаляції з добавкою в аерозоль лимонної кислоти 1:1000 або соку лимона, борної кислоти 1:100. Краще інгаляції робити за допомогою спеціальних небулайзерів. Оскільки в патогенезі грипу найважливішою ланкою є зміни в місці вхідних воріт збудника, то цілком виправданим є інгаляційне введення інтерферону- α .

При відносно легкому перебігу захворювання лікарі країн пострадянського простору рекомендують арбідол, незважаючи на те, що він належить до

лікарських засобів з недоведеною ефективністю, а ВООЗ зовсім не розглядає його як противірусний препарат. Попри нав'язливу рекламу, неефективними виявилися й інші популярні імунотропні препарати: інтраназальний інтерферон, циклоферон, протеклазид та ін. [8].

Жарознижувальними препаратами при грипі категорично не можна захоплюватись, оскільки гарячка є дуже важливою пристосувальною і захисною реакцією організму, індукує синтез ендогенного інтерферону. Доведено, що вірус грипу добре розмножується при температурі 36-37 °C і перестає розмножуватись при 40 °C. Це підтверджують і клінічні спостереження. Виявляється, що при температурі тіла понад 38,5 °C гарячковий період триває не більше 2-3 діб, видужання настає відносно швидко, а ускладнення виникають рідко. У разі субфебрильної температури гарячковий період триваліший і частіше виникають різні ускладнення, зокрема пневмонія. Крім високої температури тіла, на вірус грипу згубно діє кисле середовище, яке створюється у вогнищі запалення. Встановлено, що недоокислені продукти в запаленій слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів різко стимулюють продукцію інтерферону.

Мистецтво лікування хворого на грип полягає в тому, щоб не перешкоджати нормергічній реакції організму, а знизити гіперергічну і підвищити слабку запальну й гарячкову реакції. У випадку гіперпірексії, виражених мозкових і серцево-судинних порушень хворому дають таку мінімальну дозу препарату, яка знизить температуру тіла на 1 °C – до рівня, при якому він буде більш-менш задовільно переносити гарячковий стан. На жаль, у побуті ще дуже поширена думка про необхідність «збити» до норми підвищену температуру тіла. Такий вчинок робить «ведмежу» послугу хворому організму, бо створює оптимальні умови для розмноження вірусу. Отже, у легких і середньотяжких випадках жарознижувальні препарати протипоказані [6].

Коли ж виникає потреба у призначенні антипіретиків, у жодному випадку не можна збивати жар аспірином (!), оскільки, по-перше, підвищується загроза геморагічних ускладнень, а по-друге, можливі потенційно-смертельні ускладнення у дітей у вигляді синдрому Рея. Температуру знижують тільки парацетамолом (панадолом, тайленолом) або ібупрофеном [6].

Усім хворим дають полівітаміни, аскорутин всередину. При скаргах на сухий кашель рекомендуються протикашльові засоби – кодеїн, тусупрекс, лібексин, содо-парові інгаляції, при вологому кашлі – мукалтин, бромгексин, відвари трав (листя підбілу, трава термопсису, корінь алтеї), а також нашатирно-анісові краплі, відхаркувальна мікстура.

На практиці нерідко зловживають антибіотиками. Разом з тим, вони мають чіткі клінічні показання до застосування: 1) дуже тяжкий ступінь грипу (гіпертоксична форма з енцефалітними явищами, початок із пневмонії), 2) грип у дітей перших 2 років життя, вагітних, різко ослаблених, осіб похилого і старечого віку, 3) бактерійні ускладнення, 4) супутні хронічні захворювання, які можуть загостритись під впливом грипу. У решті випадків антибіотики протипоказані, бо вони підсилюють алергізацію організму, пригнічують утворення протигрипозних антитіл, збільшують частоту різних ускладнень.

Суттєво обмежує ефективність антибіотиків пеніцилінового ряду та цефалоспоринів широке розповсюдження штамів бактерій, які продукують пеніцилінази, цефалоспоринази і хромосомні β-лактамази. Тому при тяжких бактерійних ускладненнях грипу доцільно ширше застосовувати цефалоспорино III-IV покоління, комбінації цефалоспоринових чи пеніцилінових з інгібіторами β-лактамаз, аміноглікозидами III покоління, а також макроліди III генерації (не поєднувати з пеніцилінами і цефалоспорином – антагонізм). Високоефективними, у т.ч. при нозокоміальних інфекціях, є оксазолідинони (в Україні зареєстрований лінезолід), які цілком позбавлені перехресної резистентності з іншими антибіотиками, однак діють тільки на грампозитивні бактерії, анаеробні бактерії і клостридії. Препаратами вибору можуть бути «респіраторні» фторхінолони III-IV покоління, які мають високу антибактеріальну активність і широкий спектр дії, у тому числі на полірезистентні грамотрикативні та грампозитивні бактерії. Найширшим спектром дії володіють карбапенеми (тієнаміцини) [25].

При легких неускладнених формах ГРВІ лікування симптоматичне.

Етіотропним засобом при аденовірусній інфекції є 0,05 % розчин дезоксирибонуклеату натрію по 1-2 краплі в носові ходи і 0,2 % розчин в кон'юнктивальну складку. З цією ж метою застосовують свіжий 0,25 % водний розчин оксоліну по 2 краплі 5-6 разів на день. За наявності кон'юнктивіту призначають місцево донорський імуноглобулін або поліглобулін по 1-2 краплі через кожні 2 год або внутрішньом'язово у відповідній дозі.

При появі ознак стенозу гортані призначають теплі ножні ванни, парові інгаляції, кортикостероїдні препарати і хворого негайно госпіталізують. В останній час у лікуванні парагрипу, ускладненого крупом, з успіхом застосовують ε-амінокапронову кислоту.

При респіраторно-синцитіальній інфекції лікувальний ефект дає застосування протигрипозного імуноглобуліну по 3-6 мл внутрішньом'язово протягом 2-3

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

днів. Патогенетична терапія спрямована на зняття спазму дихальних м'язів введенням ефедрину, еуфіліну, димедролу.

При риновірусній інфекції позитивний результат спостерігається від 0,25-0,5 % оксолінової мазі, судинозвужувальних і протизапальних препаратів (ефедрин, санорин, галазолін), лейкоцитарного інтерферону по 3-5 крапель кожні 2-3 год в носові ходи. Показані гарячі ножні ванни (40-45 °С), гірчичники, лужні інгаляції [26].

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що сьогодні в боротьбі з грипом та іншими ГРВІ є реальні й обґрунтовані перспективи для подальшої розробки високоефективних засобів і методів терапії.

Література

1. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
2. Грипп / [А.Ф. Фролов, Е.А. Шабловская, Л.Ф. Шевченко и др.]. – К.: Здоров'я, 1985. – 128 с.
3. Бондаренко А.М. Грип А/Н1N1 – реалії та «особливості» / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 96-102.
4. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection / [T. Mauad, L.A. Hajjar, G.D. Callegari et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 142. – P. 1982-1991.
5. Strong interferon-inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1 gene / [G. Kochs, L. Martinez-Sobrido, S. Lienenklaus et al.] // J. Gen. Virol. – 2009. – Vol. 197. – P. 2661-2672.
6. Андрейчин М.А. Проблема грипу А/Н1N1: історія і сучасність / М.А. Андрейчин, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 5-19.
7. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекція) / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
8. Рекомендации ВОЗ по лечению гриппа H1N1. – 2009: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=28386>
9. WHO Global influenza Surveillance Network. – 2009: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/>
10. Antiviral drugs and pandemic (H1N1). – 2009: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html
11. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.
12. Предотвращение тяжёлых случаев гриппа H1N1 – основа новых рекомендаций ВОЗ: <http://www.who.int/publication-newwho.html> 24.11.2009
13. Тамифлю. – 2009: <http://medi.ru/doc/22301.htm>
14. Antiviral drugs and pandemic (H1N1). – 2009: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html
15. Патент 63098. Україна, МПК А61К 31/573 (2006.01). Спосіб лікування гриппозного геморагічного набряку легень / А.М. Бондаренко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. – № u 2011 02908; Заявлено 12.03.2011; Опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.
16. Удосконалення лікування хворих на грип та інші ГРВІ / [М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Д. Москалюк та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 2 (72). – С. 12-19.
17. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Изд-во Фолиант, 2000. – 936 с.
18. Копча В.С. Грипп: пневмония или отёк лёгких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко // Здравоохранение. – 2011. – № 2. – С. 44-49.
19. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 2-4.
20. Пинчук М.П. Роль иммунных нарушений при гриппе и пути их коррекции / М.П. Пинчук // Новая медицина тысячелетия. – 2010. – № 2. – С. 16-23.
21. Довідник лікарських засобів України. – Випуск четвертий. – 2012. – http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas
22. Абатуров О.Є. Імунопрофілактика гострих респіраторних вірусних інфекцій на сучасному етапі / О.Є. Абатуров, І.Л. Височина // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 17 (291).
23. Us D. Cytokine storm in avian influenza / D. Us // Mikrobiol. Bul. – 2008. – Vol. 42, N 2. – P. 365-380.
24. Гострі респіраторні вірусні інфекції : навч. посіб. / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.] ; за ред. М.А. Андрейчина, В.П. Малого. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 304 с.
25. Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії (частина I) / [В.С. Копча, М.А. Андрейчин, О.В. Давидович та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4(66). – С. 55-71.
26. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 500 с.

PATHOGENETIC GROUND OF PATIENTS WITH FLU AND OTHER ARVI TREATMENT

V.S. Kopcha, Yu.V. Kopcha

SUMMARY. On the basis of basic nosotropic links of flu and other ARVI analysis the features of these diseases clinical displays and conceptual positions are explained in treatment. It is marked that efficiency of etiotropic antifu preparations is substantially limited – they find the «point of appendix» only on condition of their maximally early setting – as early as latent period and/whether in the first 24-48 hours from the beginning of clinical displays. Success of etiotropic treatment depends straight on it, and thus – and prognosis at flu. Antipyretic and other symptomatic poisons is rather contra-indicated at flu and other ARVI. But nosotropic reasonable is the use of vegetable antiviral facilities with the directed mechanism of viral infection oppression, safe on the toxicological indexes. One of such facilities there is altabor.

Key words: flu, ARVI, pathogenesis, treatment, altabor.

Отримано 19.09.2014 р.

Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Н.Ф. Федчишин

БЛИЗЬКОСХІДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено дані про новий коронавірус, який було виявлено в 2012 році в Йорданії. Він отримав назву – вірус Близькосхідного респіраторного синдрому чи англійською – Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Описано новітні дослідження по епідеміології та клініці захворювання. Потрібно наголосити, що лікування та профілактика цього захворювання не розроблені.

Ключові слова: коронавірус, Близькосхідний респіраторний синдром, епідеміологія, клініка.

*«Будь-яка нова хвороба,
яка розвивається швидше,
ніж наші знання про неї,
виходить з-під контролю».*

*Маргарет Чен,
голова Всесвітньої організації охорони здоров'я*

Ці слова прозвучали на закритті 66-ї сесії асамблеї ВООЗ в травні 2013 року і стосувалися нового коронавірусу MERS-CoV, який на той час являв собою «глобальну загрозу людству». «Це тривожний дзвінок, і ми повинні на нього відповісти, – заявила Маргарет Чен. – Ми знаємо занадто мало про цей вірус». Що ж нам відомо про цього небезпечного збудника і захворювання, зумовлене ним?

Близькосхідний респіраторний синдром або англійською – Middle East respiratory syndrome (MERS) – це респіраторне захворювання, спричинене недавньо виявленим коронавірусом (MERS-CoV).

MERS-CoV вперше був виявлений у квітні 2012 р. в Йорданії у пацієнта з невідомим захворюванням дихальних шляхів, яке поєднувало у собі ознаки грипу і пневмонії. Другий випадок трапився у Катарі того ж року. Найтривожнішим став той факт, що смертність від Близькосхідного респіраторного синдрому складала 30 %. Поширення вірусу торкнулося також інших країн Близького Сходу, Тунісу, країн Європи – Німеччини, Великобританії і Франції. Як зазначає ВООЗ, всі європейські випадки зараження прямо або опосередковано пов'язані з відвідуванням країн Близького Сходу, зокрема Аравійського півострова (ОАЕ, Катар, Оман, Йорданія, Кувейт, Ємен і Ліван) (мал. 1).

Вчені дуже швидко (у 2012 р.) виділили вірус з легень першого пацієнта і встановили, що він належить до родини Коронавірусів (Coronaviridae). Назвали його MERS-CoV – вірус Близькосхідного респіраторного синдрому. ВООЗ та інші члени Міжнародного комітету з таксономії вірусів настійно рекомендують використовувати цю назву в наукових повідомленнях та інших видах комунікації. Однак у цього вірусу є й інші назви: вчені у своїх публікаціях іменують його hCoV-EMC, а ще одну назву – Human Coronavirus-Erasmus Medical Center – він отримав за місцем, де вперше був досліджений, – це Медичний центр Еразма Роттердамського в Нідерландах.

Підтверджено, що MERS-CoV передається від людини до людини через тісний контакт, але без стійкої передачі в колективі [2]. Зараження відбувається через близький контакт з інфікованою особою, в тому числі до груп ризику відносять медичний персонал [3].

На даний момент не існує вакцини проти MERS і немає етіотропних препаратів. Лікування лише патогенетичне та симптоматичне. Проте, принаймні одну схему вчені рекомендують – альфа2b-інтерферон плюс рибавірин, так як спостерігається позитивний ефект у макак-резус із MERS [4].

Усім подорожуючим, які нещодавно були в країнах Аравійського півострова і у яких протягом 14 днів після подорожі розвинулись симптоми MERS (лихоманка, кашель, задишка), рекомендовано звертатися до лікаря. Особи, які контактували з підозрілим на MERS пацієнтом, також повинні бути обов'язково обстежені.

Хворого з підтвердженою чи підозрюваною MERS-CoV інфекцією необхідно якомога швидше помістити в боксовану палату. Під час огляду рекомендовано стандартні засоби безпеки – рукавички, халат, окуляри, маска-респіратор.

Для діагностики негайно після появи клінічних симптомів проводять забір матеріалу з нижніх відділів дихальних шляхів, рото- і носоглотки, досліджують кров та кал в різні періоди захворювання, особливо, якщо хвороба триває більше 1 тижня [5].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 1. Розповсюдження вірусу MERS-CoV [1].

Для хворих з MERS характерна клініка тяжкого гострого респіраторного захворювання, у частини розвивається поліорганна недостатність. На сьогодні серед зареєстрованих випадків летальність складає 30 % [6]. Високий рівень смертності пов'язаний з пізньою діагностикою та відсутністю ефективних методів лікування.

На відміну від інших пневмотропних вірусів, MERS-CoV уражає клітини невідчайого епітелію бронхів, де з легкістю уникає імунної реакції і блокує синтез інтерферону. Вірусологи вважають, що вірус з'явився між 2007-м і 2012-м роками. Сиквенс білкових рецепторів на поверхні капсиду MERS-CoV виявив дипептидилпептидазу-4 (DPP4), яка не є необхідною для зараження людини, але відіграє ключову роль у розмноженні вірусів у кажанів. Сучасні дослідження якраз і намагаються виявити, як MERS-CoV і інші коронавіруси кажанів взаємодіють із DPP4. Тож вчені дійшли логічного висновку, що до перетворення на людський патоген, вірус паразитував на кажанах, зокрема на єгипетському могильному кажані (*Taphozous perforatus* E. Geoffroy, 1818). Згодом подібні віруси були виявлені у кажанів з Європи і Гани. Проте, найсвіжіші дослідження свідчать, що ідентичний до MERS-CoV вірус заражає одnogорбих верблюдів (*Camelus dromedarius*), яких розводять на Аравійському півострові. Подальші дослідження 2013-го року підтвердили, що близько 90 % усіх

протестованих верблюдів заражені вірусом MERS-CoV, але ознак самої хвороби у них не виявлено. Кажани є хазяїном для багатьох коронавірусів, які можуть стати загрозою для людського здоров'я, якщо їм вдасться подолати видовий бар'єр. Для того, щоб передбачити можливість цих коронавірусів заражати людину, потрібно зрозуміти, як вони «перескакують» видовий бар'єр, адаптуються до людських клітин і стають заразними. В цьому відношенні дослідження MERS-CoV може надати цінну інформацію [7].

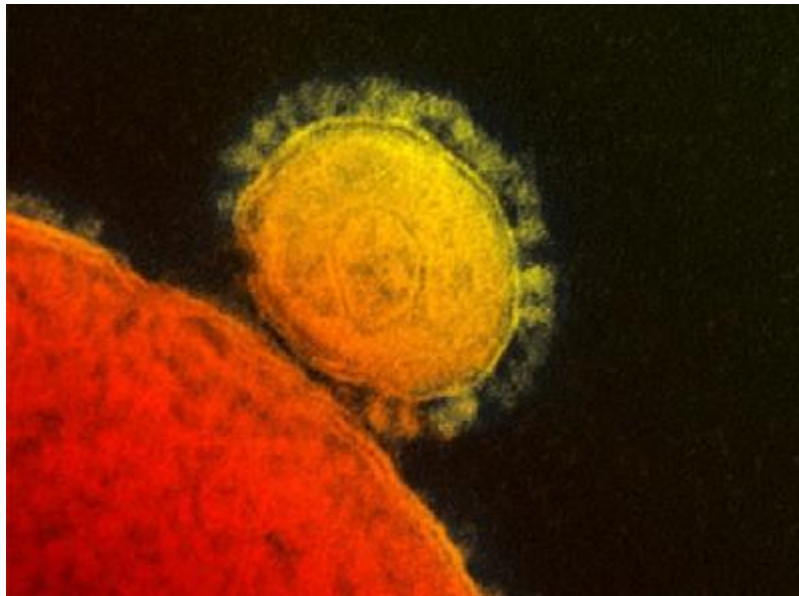
Науковці вважають, що верблюди заразилися від кажанів, а мутуючи, вірус передався людині. Цікаво, що вірус у інших свійських тварин поки що не виявлено. MERS – «родич» вірусу атипової пневмонії (SARS), вперше виявленого в 2003 році в Азії.

Порівняно з SARS-CoV, MERS продуктивно інфікують моноцити і макрофаги, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, веде до серйозного запалення і пошкодження тканин, яке може маніфестувати клінічно як пневмонія і дихальна недостатність. Ендотеліальні клітини, розташовані в легеновому інтерстиції, також можуть інфікуватися MERS-CoV, а оскільки рецептори DPP4 MERS-CoV представлені в різних клітинах і тканинах організму, може відбутися дисемінація інфекції. Це пояснює тяжкість і вищу летальність, порівняно з SARS-CoV інфекцією.

Цікаво, що у більшості пацієнтів, як і при SARS-інфекції, відмічається лімфопенія. Це відбувається тому, що цитокін-індуковані імунні клітини ізолюються, індукують і вивільняють моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) та γ -інтерферон-індукований білок-10 (IP-10), які пригнічують проліферацію мієлоїдних клітин-попередників людини [8].

Коронавіруси є найбільшими з усіх РНК-вірусів, з позитивною одноланцюговою РНК. Вони діляться на 4 роди: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammaparacoronavirus і Deltacoronavirus [9]. Вірусом, який вперше визначив потенційно патогенні властивості коронавірусів для людини, став SARS-коронавірус (β -coronavirus), відповідальний за спалах SARS у 2002-2003 рр. Свою назву родина коронавірусів отри-

мала у зв'язку з наявністю ворсинок на оболонці, які за формою нагадують сонячну корону під час затемнення (мал. 2). Родина включає в себе кілька коронавірусів птахів, тварин і людини. Основні збудники, що викликають ураження респіраторного тракту у людини – штами 229E і OC-43. Найчастіше вони спричиняють спорадичні випадки захворювання, але можуть бути причиною спалахів у дитячих колективах, особливо в стаціонарах. Описано участь коронавірусів у гастроентеропатології, при гепатитах та інших ураженнях органів шлунково-кишкового тракту. Є повідомлення про виділення коронавірусів з тканини мозку у хворих на розсіяний склероз. Однак питання про дійсну участь коронавірусів ще далеке від остаточного рішення.



Мал. 2. Зображення коронавірусу MERS-CoV (hCoV-EMC) в електронному мікроскопі [10].

Коронавіруси розмножуються в цитоплазмі інфікованих клітин (дочірні віріони з'являються вже через 4-6 годин після інфікування). У зовнішньому середовищі вони нестійкі, руйнуються при температурі 56 °C за 10-15 хв.

На жаль, до цього часу достовірно невідомо, яким чином інфікуються люди – вживаючи в їжу верблюда м'ясо чи молоко, через кров чи інші біологічні рідини, чи просто перебуваючи поряд з хворими тваринами. MERS-CoV від людини до людини може передаватися за допомогою крапельного механізму, однак для цього потрібне близьке і тривале спілкування. Конкретні механізми передачі між людиною і тваринами як можливим джерелом інфекції невідомі, і хоча передача від людини до людини була продемонст-

рована, фактори передачі не можуть підтримуватися самостійно, що робить можливою стратегію ранньої діагностики та ізоляції для обмеження поширення вірусу [11].

Встановлено, що середній інкубаційний період MERS приблизно 5,2 доби [12], але найдовший відмічено до 12 діб. Період заразливості: пацієнти можуть виділяти віруси після появи симптомів, однак тривалість інфективності невідома. Пацієнти не є заразними протягом інкубаційного періоду [13]. ВООЗ в квітні 2014 р. повідомляла, що 75 % випадків MERS, здається, є вторинними (тобто джерелом стала інфікована людина) [14].

Пацієнти з лихоманкою, ознобом, міалгіями, нежитем і ознаками пневмонії, з гострим респіратор-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ним дистрес-синдромом, в анамнезі яких є подорожі до країн в межах або поблизу Аравійського півострова протягом останніх 14 днів повинні бути обстежені на MERS-CoV-інфекцію. Окрім того, пацієнти, у яких були тісні контакти з мандрівниками (у яких є симптоматика) з цього регіону чи з підтвердженим або ймовірним випадком, повинні бути обстежені на MERS-CoV-інфекцію.

Для запобігання захворюванню слід уникати близьких контактів з хворими, утримуватись від відвідування верблюжих ферм, споживання верблюжого м'яса та молока. Обов'язковим є дотримання правил особистої гігієни, уникання поцілунків з хворими та користування їх посудом. Слід пам'ятати, що вакцини чи цільових ліків проти MERS немає.

Потрібно відмітити, що поява нових вірусних захворювань з ураженням дихальних шляхів людини, залишається загрозою для всесвітньої безпеки охорони здоров'я. Пригадаємо, що у березні 2003 р. ВООЗ випустила глобальне сповіщення про виникнення до того часу ще не відомого захворювання, яке згодом отримало назву тяжкий гострий респіраторний синдром, або англійською severe acute respiratory syndrom (SARS), спричинене новим коронавірусом (SARS-CoV). Було зареєстровано більше як 8000 випадків захворювання і 800 смертей в більш як 30 країнах. Так і MERS став одним із, на цей час вже багатьох, небезпечних респіраторних вірусів. Відтоді не припиняються повідомлення про появу нових вірусів чи про зміну вже відомих з більш патогенними властивостями (табл. 1).

Таблиця 1

Нові респіраторні віруси

Назва вірусу	Рік	Регіон
SARS coronavirus	2003	Гонконг
Human coronavirus NL63	2004	Нідерланди
Грип А H7N7	2004	Нідерланди
Human coronavirus HKU1	2005	Китай
Грип А, H1 потрійний реасортант	2005	США
Грип А H3N2, потрійний реасортант	2005	Канада
Bocavirus	2005	Швеція
Грип А H1N1 pdm09	2009	Мексика
Adenovirus 14	2010	США
MERS-coronavirus	2012	Саудівська Аравія
Грип А H7N9	2013	Китай

Основними проблемами у випадку виникнення будь-якого нового респіраторного вірусу, особливо на початку спалаху, є труднощі в ідентифікації збудника через велику кількість досліджуваних зразків [12]. В ідеалі рутинні аналізи можуть забезпечити ідентифікацію вірусу, але такі методи потребують додаткових заходів безпеки. Без використання високого рівня біобезпеки альтернативною є комплексна мультиплексна ПЛР.

Для того, щоб моніторингом охопити всі частини світу, безумовно, необхідне подальше вдосконалення систем вірусного нагляду. Потрібно, щоб була чітка координація та співпраця між багатогалузевими установами, які відповідають за здоров'я людини і тварини, урядами, міжнародними організаціями охорони здоров'я. Нові, однак перевірені, дані повинні негайно опубліковуватися в Інтернеті в режимі он-лайн і бути доступними для наукових медичних кіл і широких верств населення. Це допоможе запобігти поширенню нових інфекцій, оскільки медичні працівники

та епідеміологічні служби будуть підготовленішими до можливих епідемій.

Література

1. Mackay I.M. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) / I.M. Mackay // Health & Wellness. June 6, 2013; Available at <http://www.sott.net/article/262615-Middle-East-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-MERS-CoV>
2. McNeil D.G. Saudi Arabia: MERS Toll Revised / D.G. McNeil // The New York Times. June 4, 2014; Health: A6; Available at http://www.nytimes.com/2014/06/04/health/saudi-arabia-mers-toll-revised.html?emc=eta1&_r=0
3. CDC announces first case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection (MERS) in the United States; Available at <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0502-US-MERS.html>
4. CDC. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Interim Guidance for Health Professionals; Available at <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/interim-guidance.html>
5. CDC. Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/faq.html>
6. Shalini S. How MERS jumped from bats to humans—and

whether other viruses might, too / S. Shalini // Scientific Method/ Science & Exploration. Aug 26, 2014; Available at <http://arstechnica.com/science/2014/08/how-mers-jumped-from-bats-to-humans-and-whether-other-viruses-might/>

7. Active replication of middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis / [J. Zhou, H. Chu, C. Li et al.] // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 209, N 9. – P. 1331-1342.

8. Perlman S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS / S. Perlman, A.A. Dandekar // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5, N 12. – P. 917-927.

9. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation / [B.L. Haagmans, S.H. Al Dhahiry, C.B. Reusken et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 140-145.

10. Gerbert S. Be on the Lookout for MERS-CoV / S. Gerbert // CDC Expert Commentary. – 2014; Available at <http://www.microbeworld.org/component/jlibrary/?view=article&id=11454>

11. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / [A. Assiri, A. McGeer, T.M. Perl et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, N 5. – P. 407-416.

12. MERS: emergence of a novel human coronavirus / V.S. Raj, A.D. Osterhaus, R.A. Fouchier, B.L. Haagmans // Curr. Opin. Virol. – 2014. – Vol. 5. – P. 58-62.

13. Brice G.T.1. Respiratory virus panels for global surveillance of emerging infectious diseases / G.T.1 Brice, S.J. Drews, D.E. Low // J. Clin. Virol. – 2007. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. 58-60.

14. Capacity building in response to pandemic influenza threats: Lao PDR case study / [B. Phommasack, A. Moen, P. Vongphrachanh et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2012. – Vol. 87. – P. 965-971.

MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME

N.A. Nychyk, N.H. Zavidnyuk, N.F. Fedchyshyn

SUMMARY. The data about new coronavirus, which was discovered in 2012 in Jordan are proposed. It was called – Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). We describe the latest research on the epidemiology and clinical symptoms of the disease. It should be accentuated that the treatment and prevention against the disease have not been developed yet.

Key words: coronavirus, Middle East respiratory syndrome, epidemiology, clinic.

Отримано 4.09.2014 р.

А.М. Бондаренко

КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ – ДОПОМОГА ЧИ ПЕРЕШКОДА?

Центр діагностики і лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг

Автор дуже критично й аргументовано висвітлює проблему, що склалася у вітчизняній інфектології із запровадженням «клінічних протоколів», які чиновниками від медицини неправомірно наділені силою наказу. Поряд з цим у багатьох галузевих стандартах немає чіткої вказівки на конкретні діагностичні засоби і методи, і найважливіше – на конкретні фармакологічні препарати та їх дози. Нерідко лікарі стають очевидцями іншої парадоксальної ситуації – препарат вказаний у протоколі, але не зареєстрований і тому практично заборонений до використання в Україні. За висновком автора, сліпе дотримання протоколів, що містять явні помилки, неточності, з відсутністю необхідного інформаційного нормативного наповнення, що не відображає основні й провідні положення в діагностиці та терапії, а також неприкрите і головне «законне» (адже протокол – це нормативний офіційний документ) переслідування лікарів за відмову діяти згідно з протоколом вже коштувало здоров'я і життя не одному пацієнтові.

Різно критикується і так звана «болонська система освіти», яка радше не упроваджується, а фактично насаджується вже багато років у всі сфери вітчизняної вищої освіти. Така система навчання економічно украй вигідна, але вже сьогодні ми стали очевидцями незадовільної кваліфікації випускників вищої школи практично у всіх сферах діяльності. Ця проблема вже стала «раковою пухлиною», пророслою у всі сфери діяльності в нашій країні.

Ключові слова: клінічні протоколи, болонська система освіти.

Вітчизняні чинні «клінічні протоколи» і «стандарты надання медичної допомоги» в галузі інфектології є частиною нормативної документальної бази в медичній сфері, покликаної забезпечити максимально можливу допомогу в роботі лікаря-інфекціоніста і клініцистів суміжних спеціальностей. Це основні галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я. Вони достатньо чітко означені Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» в ст. 14-1. Так, «стандарт медичної допомоги» визначений як сукупність норм, правил і нормативів, а та-

кож показників (індикаторів) якості надання медичної допомоги відповідного виду, які розробляються з урахуванням сучасного рівня розвитку медичної науки і практики, а «клінічний протокол» – як уніфікований документ, який визначає вимоги до діагностичних, лікувальних, профілактичних і реабілітаційних методів надання медичної допомоги і їх послідовності [1]. Необхідно відзначити, що тим же законом визначено, що «дотримання стандартів меддопомоги і клінічних протоколів є обов'язковим для всіх закладів охорони здоров'я, а також для фізичних осіб – підприємців, які ведуть господарську діяльність з медичної практики» [1].

Клінічні протоколи і стандарти медичної допомоги є частиною наказів МОЗ України, що регламентують діяльність клініцистів у тій чи іншій галузі медицини. Тому з юридичної точки зору вони є нормативними документами і, по суті, є галузевими стандартами. Але все-таки є різниця між «стандартом» і «протоколом». Так, виходячи з визначення, стандарт повинен забезпечити пацієнтові якісний склад і обсяг медичної допомоги, який має бути не меншим обов'язкового, вказаного в конкретному стандарті. Сьогодні цей галузевий стандарт обов'язковий для виконання, як і вказано в наведеному вище законі. З «протоколом» ситуація дещо інша. Юридично – це також галузевий стандарт, але є вже тільки частиною «стандарту медичної допомоги». З юридичної точки зору, «клінічний протокол» також обов'язковий для виконання. Проте фактично, по суті, протокол має рекомендаційний, але у жодному разі не обов'язковий характер. У цьому зв'язку часто виникають юридичні колізії. Багатовіковий досвід показує, що суть медичної практики така, що вона повинна базуватися винятково на індивідуальному підході до хворого, а медицина є не галуззю у сфері обслуговування, не ремеслом, а мистецтвом. Лікар повинен лікувати хворого, а не хворобу! Не можна підігнати хворого під протокол або стандарт, як не можна зробити і зворотне. Основна мета і завдання галузевих стандартів – забезпечити усереднену якісну допомогу не нижче рівня, вказаного в стандарті.

Проте нерідко чиновники від медицини цю суть намагаються підмінити, прагнучи представити клінічні протоколи як нормативну базу, обов'язкову для виконання, згідно з якою лікар повинен неухильно виконувати всі пункти такого протоколу. Але жоден з протоколів не може бути ідеальним. Серед них, незважаючи на те, що галузева документальна база ще перебуває у стадії формування, вже сьогодні багато морально застарілих, навіть датованих 2013 і 2014 роками. Як приклад можна навести «свіжий» протокол «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям Вірусний гепатит С» (наказ МОЗ України № 233 від 02.04.2014) [2], який вже на момент «виходу» морально застарів, оскільки до цього часу вже існували міжнародні, а дещо пізніше – європейські протоколи, що використовують кардинально іншу противірусну терапію! Але, попри це, нового клінічного протоколу або корекції згаданого протоколу досі немає.

Ще однією суттєвою хитрістю або прийомом чиновників від медицини стала відсутність у багатьох галузевих стандартах чіткої вказівки на конкретні діагностичні засоби і методи, і найважливіше – на конкретні фармакологічні препарати та їх дози. Наприклад, протоколи обмежуються термінами – «протипаразитарна», «противірусна», «антигельмінтна» терапія, які не містять жодної конкретики. Але саме за цим і криється чиновницька хитрість. Вся відповідальність чиновниками перекладена на лікаря, який повинен призначати таку терапію фактично на свій розсуд. Створюється видимість вільного вибору і широкого поля діяльності для лікаря. Але за цим стоїть надсерйозна юридична проблема – багато із необхідних етіотропних препаратів не має реєстрації в країні або їх реєстрація вже закінчилася, а отже лікар не має права їх використовувати. Але чиновників це не стосується. Вони посилаються на існуючий протокол, в якому немає необхідної інформації, але формально протокол є. Глибший аналіз показує, що у разі конкретизації і вказівки на конкретні препарати або навіть фармакологічні групи в протоколі, який є офіційним галузевим стандартом, держава зобов'язана повністю забезпечити його виконання. Але тоді вона повинна повністю забезпечити реєстрацію таких препаратів коштом держави, а не за рахунок їх виробників або торгових комерційних груп, а також забезпечити закупівлю цих препаратів для виконання протоколу і безкоштовно надати ці препарати пацієнтові на госпітальному етапі. Але це колосальні кошти і тягар для держави, і чиновники, уникаючи конкретики в протоколах, віртуозно перекладають цей

тягар на лікаря і пацієнта. Формально протокол існує, але не забезпечує навіть мінімально необхідного рівня медичної допомоги для хворого. Як приклад можна навести клінічний протокол, що діє, «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Паразитологія» (наказ МОЗ України № 434 від 03.07.2006) [3-5].

Слід також особливо вказати, що в наведеному протоколі взагалі не згадується один з найважливіших паразитозів у світі, що має високий рівень смертності, раніше ендемічний, і що має всі шанси знову стати таким для нашої країни – малярія. Але, незважаючи на це, в нормативній базі МОЗ України на сьогодні взагалі немає жодного офіційного галузевого стандарту з лікування малярії. Крім цього, в країні відсутня реєстрація українських необхідних протималярійних препаратів, до яких нині чутливі збудники малярії. Можна заперечити, що сьогодні зареєстровані: хлорохін («Делагіл»); гідроксихлорохін («Плаквеніл», «Імрад»); мефлохін («Ларіам»), доксициклін. Але ці препарати через високий ступінь резистентності до них збудників малярії сьогодні вже не актуальні для етіотропної терапії. Така ситуація взагалі неприпустима, оскільки за відсутністю ефективних препаратів стоять життя людей [5]. Формально лікар не «зв'язаний» галузевим стандартом, але у нього немає основного ресурсу – етіотропних препаратів для боротьби з малярією, при якій боротьба за життя хворого обчислюється навіть не днями, а годинами. Чиновники від медицини чудово знають про це, але нічого не роблять [5]. На жаль, проблема цим не вичерпується. З юридичної точки зору, навіть у разі загрози смерті хворого, своєю бездіяльністю чиновники фактично примушують йти лікаря на протиправні дії, за які передбачена серйозна кримінальна відповідальність. Це – використання незареєстрованих препаратів, а у разі законної відмови від їх застосування, при наданні лікареві таких препаратів самим хворим або його близькими – свідомо залишити хворого без допомоги і так само свідомо приректи його на смерть [4, 5]! Для лікаря, з юридичної точки зору, це реальна безвихідна ситуація. Проте до цього чиновникам немає справи, але звинувачувати лікаря на абсолютно законних підставах у разі смерті пацієнта, проводити експертну оцінку його діяльності, «підводити лікаря під кримінальну статтю» будуть саме чиновники, що абсолютно неприпустимо! Ілюстрацією цього може бути ушпиталення в клініку інфекційних хвороб м. Кривого Рогу пацієнтки з церебральною формою тропічної малярії, яка прибула з ендемічного за хлорохінстійкими формами тропічної малярії району (Нігерії). У зв'язку з відсутністю зареєстрова-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

них в Україні ефективних протималярійних препаратів, а також відсутністю парентеральної форми хлорохіну хворій відразу були призначені зареєстровані пероральні препарати – мефлохін і доксициклін. Протягом 4 діб ефекту від лікування не було, прогресивно наростав рівень паразитемії й анемії. Тільки до кінця 4-ї доби лікування родичам вдалося роздобути похідне артемізиніну – парентеральну форму артеметра, яка і була введена хворій «за життєвими показаннями». Вже через 12 год після першого внутрішньом'язового введення відзначили незначне клінічне поліпшення на тлі істотного зниження рівня паразитемії. На 2-у добу терапії плазмодії в крові хворої вже не виявлялися, проте значного клінічного поліпшення не настало і прогноз залишався достатньо серйозним. Рятуючи життя хворій, лікарі свідомо йшли на порушення закону, також усвідомлюючи, що у разі несприятливого висліді їм загрожує реальна кримінальна відповідальність. Тому саме в такому випадку необхідний відповідний галузевий стандарт або закон, що регламентує дії лікаря, який порушує чинне законодавство, рятуючи життя хворого. Але такого стандарту і закону немає!

Але це ще не найгірший варіант. Вже декілька років фахівці в галузі інфектології відкрито критикують чинний «Протокол лікування менінгококцемії у дітей» (наказ МОЗ України № 737 від 12.10.2009 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.04 № 354») [6, 7]. Згідно з цим протоколом, препаратами першої і екстреної лінії при проведенні початкового етапу антибактерійної терапії генералізованої форми менінгокової інфекції менінгококцемії (без менінгокового менінгіту) є цефотаксим і цефтриаксон. Але ці препарати є бактерицидними, цефтриаксон – ще й препаратом з пролонгованою дією. Але навіть студентам старших курсів медичних вишів відомо, що при цій патології застосування бактерицидних антибіотиків призводить до масової загибелі збудника з утворенням високого рівня ендотоксинемії, що може спровокувати інфекційно-токсичний шок і гострий некроз надниркових залоз (синдром Уотерхауса-Фридеріксена), що практично зі 100 % вірогідністю закінчується смертю хворого. Це підтверджено багаторічною практикою. У такій ситуації можливе використання тільки бактериостатичних антибіотиків, а саме левоміцетину сулкінату, що дозволяє уникнути вказаних смертельних ускладнень, що і було регламентовано в «старому» протоколі згідно з наказом МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» [7]. Саме цей протокол, що діяв раніше, з невідомих причин і був замінений вказаним вище.

Це парадоксальна ситуація, коли при сліпому дотриманні нового протоколу лікар прирікає хвору дитину на високу вірогідність загибелі, яка і без того дуже висока при цьому грізному захворюванні. Але, з юридичної точки зору, таке дотримання протоколу, незважаючи на те, що лікар усвідомлено піддає пацієнта високому ризику смерті, абсолютно законне – адже цього вимагає офіційний протокол. Знову виникає юридичний казус. З одного боку, лікар абсолютно законно піддає пацієнта смертельній небезпеці, а з другого – він тими ж діями, згідно з чинним законодавством, цей закон порушує. І знову відповідає за все лікар, а чиновники залишаються осторонь!

На жаль, до цього протоколу досі не внесені необхідні зміни. Навпаки, на нього, виправдано з юридичної точки зору, посилаються чиновники від медицини при розборі й аналізі випадків дитячої смертності при менінгокової інфекції, також формально законно звинувачуючи лікарів у разі його недотримання. Відсутність корекції цього протоколу в такій ситуації з боку чиновників від медицини не просто є бездіяльністю і непрофесіоналізмом, вони фактично злочинні!

Ще однією ілюстрацією прямого, але бездумного і сліпого дотримання вже не галузевого стандарту, а інструкції, затвердженої МОЗ України, може служити ситуація відносно «Інструкції щодо застосування вакцини антирабічної культуральної очищеної інактивованої сухої (КОКАВ)», затвердженої МОЗ України 16.11.2004 р. [8]. Неухильне виконання цієї інструкції вже призвело до смерті пацієнта! Ця ситуація описана зовсім недавно, в 2011 р., д.мед.н., проф. В.С. Копчею, коли через формальне, але абсолютно законне!, ставлення до виконання зазначеної інструкції пацієнт не отримав необхідну йому екстрену профілактику сказу і загинув [9]. Автор публікації чітко вказує на необхідність доповнення інструкції, що діє, даними про умовний і безумовний курс вакцинації від сказу, які були повноцінно відображені в «старому», вже давно не діючому наказі МОЗ УРСР № 415 від 12.08.1975 р. «Про заходи профілактики сказу серед людей в Україні». Саме у цьому галузевому стандарті було вказано на необхідність негайного початку проведення умовного курсу вакцинації від сказу, а не вже після появи клінічних ознак сказу у тварини [9]. Також в цій публікації звертається увага на можливість збільшення періоду передачі вірусу сказу тваринами (кішками і собаками) більше 10 днів, а, отже, на необхідність тривалішого спостереження за тваринами (також більше 10 днів).

У такому випадку, як і в наведеному клінічному протоколі з лікування менінгокової інфекції у дітей,

чітке і пряме виконання усіх вимог цих нормативних документів з високою вірогідністю може призвести до смерті пацієнта! Необхідно особливо вказати, що це не теоретичні викладення, а, на жаль, документально підтверджені факти.

Також, як і в попередньому випадку, досі у вказану вище інструкцію з профілактики сказу або відповідні нормативні документи не внесено необхідних змін. Але якщо в першому випадку мова йде про «клінічний протокол», від якого ще можливі деякі відступи, то щодо затвердженої офіційної інструкції до вакцини такі відступи юридично вже неможливі. Знову парадокс. Неухильне дотримання інструкції, яке може призвести до смерті пацієнта, з юридичної точки зору, абсолютно законне. У той же час логічна відмова від прямого виконання вимог інструкції, що дозволяє врятувати життя пацієнтові – з юридичної точки зору вже незаконна, а у разі можливих ускладнень вакцинації (вони нерідкі при введенні робічної вакцини) вже може розцінюватися як злочин.

Необхідно вказати, що такі протоколи і накази МОЗ України не поодинокі! Як приклад також можна навести протокол – наказ МОЗ України від 15.11.2005 р. № 610 «Про впровадження в Україні адаптованої ДОТС-стратегії» [10]. Цей наказ, точніше його застосування, регламентував проведення протитуберкульозних заходів в умовах сучасної епідемії туберкульозу в Україні. За прототип були взяті міжнародні рекомендації і стратегія аналогічних заходів країн «третього світу», що не мають державної системи боротьби з туберкульозом і рівень розповсюдження цієї інфекції на порядок вищий, ніж в Україні [11]. Оцінка цієї стратегії вітчизняними експертами і досвід показали абсолютну неефективність такого підходу для боротьби з туберкульозом у нашій країні [11]. Неодноразові звернення цих експертів, фахівців і учених, що займаються проблемою боротьби з туберкульозом у нашій країні, до чиновників від медицини, у тому числі і в МОЗ, про відміну вказаного наказу № 610 ні до чого не привели.

Унаслідок цього двоє фахівців звернулися до Київського адміністративного суду з позовом до МОЗ України визнати наказ № 610 незаконним і таким, який суперечить державним інтересам, а також грубо порушує Конституцію України та інші закони України [11, 12]. Найсумніше в цій ситуації те, що до суду звернулися висококваліфіковані фахівці в галузі фтизіатрії як приватні фізичні особи! Необхідно зазначити, що один з позивачів був професором, доктором медичних наук, завідувачем кафедри дитячої дерматології, радником Національної комісії з радіаційного захисту населення України при Верховній Раді

України, другий – лауреатом Державної премії України, заслуженим винахідником України, професором кафедри рентгенології, кандидатом медичних наук, ученим секретарем Національної комісії з радіаційного захисту населення України при Верховній Раді України [12]. Суд виніс ухвалу, яка обнародована в «Єдиному державному реєстрі судових рішень» (<http://www.reyestr.court.gov.ua>) і наведена нижче: «Визнати незаконним та нечинним Наказ МОЗ України від 15.11.2005 р. № 610 «Про впровадження в Україні адаптованої ДОТС-стратегії». Після набрання постановою законної сили зобов'язати МОЗ України невідкладно опублікувати резолютивну частину ухвали суду у виданні, в якому наказ від 15.11.2005 р. № 610 «Про впровадження в Україні адаптованої ДОТС-стратегії» було офіційно оприлюднено» [12]. Але, незважаючи на це, МОЗ України продовжувало виконувати стратегію боротьби з туберкульозом згідно з тим же наказом № 610. І це ще не кінець історії. Неприпустимим є те, що і сьогодні, попри ухвалу суду!, на офіційному сайті МОЗ України наказ МОЗ України від 15.11.2005 р. № 610 числиться як такий, що «діє»? Це ілюструє тільки те, що «беззаконня» чиновників від медицини в особі галузевого міністерства (МОЗ України) досягло свого апогею, а чиновники увірували в свою непогрішність і безкарність! І це реальність не вчорашнього дня, а саме сьогодні, незважаючи на всі зміни в країні. На жаль, чиновники на місцях і в галузевих міністерствах фактично залишилися ті ж, а відповідно нічого не може кардинально змінитися. Створюється тільки ілюзія змін.

Корупційна медична система дуже метка, вертка і сьогодні знайшла оптимальний вихід із ситуації, що дозволяє прикривати свій непрофесіоналізм, спираючись на нею ж створену документальну і законодавчу базу! Це далеко не ілюзія, а сьогоднішня реальність у секторі медицини.

Однією з таких документальних баз є так звані офіційні галузеві стандарти («стандарти медичної допомоги» і «клінічні протоколи») з діагностики, тактики ведення і терапії хворих. Створення таких «протоколів» було продиктоване сліпим копіюванням методів роботи зарубіжної медицини (в основному страхової американської і європейської). Сьогодні такі «протоколи» і формально, і фактично стали нормативною базою, регулюючою діяльність лікаря, який фактично не має права діяти поза жорсткими рамками такого протоколу. В результаті такого бездумного «копіювання» ми сьогодні, по суті, втратили основний принцип вітчизняної медицини – індивідуальний підхід до хворого, замінивши його «шаблонами», в які більшість пацієнтів і по факту і по суті не укла-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

даються. Дійсно протоколи дуже прості в «експлуатації». Вони украй вигідні чиновникам від медицини, страховим фірмам і, найголовніше, низькокваліфікованим лікарям, для яких протокол – і опора, і підтримка. Адже немає необхідності «напружуватися» – все відбито в протоколах, на які завжди можна послатися, навіть у разі негативного результату лікувально-діагностичних заходів. Чиновники від медицини примушують нас замінити індивідуальний підхід до хворого знеособленим комп'ютерно-механістичним. Така заміна відбувається цілком успішно, оскільки не натикається на активну і ефективну протидію з боку практичного сектора медицини. Основними причинами цьому є, з одного боку – великий приплив у медицину низькокваліфікованих фахівців, які саме випускаються, а не підготовлених! у системі медичних вишів, з другого – низька на сьогодні частка в секторі медицини висококваліфікованих кадрів. Для перших протоколи – це єдина можливість приховати реальний рівень своєї кваліфікації і продовжувати «успішну» діяльність, прикриваючись такими протоколами. Для цієї групи фахівців протоколи, як «біблія» для глибоко віруючої людини. За рамками протоколу такі лікарі фактично абсолютно безпорадні і фактично втрачають і здатність, і можливість самостійно мислити і також самостійно ухвалювати рішення.

Фактично сучасні протоколи – це перероблені й урізані варіанти старої нормативної бази, що існувала у вигляді «наказів» і «методичних рекомендацій», виданих раніше МОЗ. Але головною відмінністю «старої» нормативної бази від «сучасних» протоколів є те, що найголовніший і наріжний принцип індивідуального підходу до хворого фактично повністю «вимазаний» із сучасних нормативних документів. Можна заперечити, що сьогодні світ змінився, накопичений величезний інформаційний обсяг, змінилося технічне та інформаційне середовище, істотно прискорилися темпи зростання науково-технічного прогресу і процеси обміну інформацією та інтенсивність цих процесів продовжує неухильно зростати. Так, сьогодні ми змушені до нас ж створеного середовища самим же і пристосовуватися, потрібно швидше та ефективніше ухвалювати рішення і працювати, швидко створювати нові та якісні матеріальні й інформаційні продукти. Закономірно змінюється у бік інтенсивності і діяльності лікаря. Але, незважаючи на інтенсифікацію лікарської діяльності, суттєву допомогу в лікарській роботі надають сучасні комп'ютерні системи, засоби комунікації, а також величезний і доступний інформаційний масив мережі Інтернет. Так, світ змінився, але людина як біологічний об'єкт і вид,

наділений інтелектом за десятки тисяч років так і не змінився і вимагає до себе і в біологічному, і психосоматичному аспекті саме індивідуального підходу з боку сектора медицини.

Так, протоколи повинні регламентувати діяльність в практичному секторі медицини, але у жодному випадку її не підміняти! Але сьогодні в нашій країні існує саме така підміна! Сліпе дотримання протоколів, що містять явні помилки, неточності, з відсутністю необхідного інформаційного нормативного наповнення, що не відображає основні й провідні положення в діагностиці та терапії, а також неприкрите і головне «законне» (адже протокол – це нормативний офіційний документ) переслідування лікарів за відмову діяти згідно з протоколом вже коштувало здоров'я і життя не одному пацієнтові.

Як ілюстрацію можна навести неможливість, у зв'язку з відсутністю реєстрації, використання для лікування «протокольних» препаратів. Так, для лікування тяжких форм токсоплазмозу і криптококової інфекції, зокрема у хворих з ВІЛ, внутрішньоутробного інфікування плода неможливо застосовувати фансидар (піриметамін), ефективні ліпосомальні форми амфотерицину В. Ці препарати згадуються в протоколах, а відповідно держава повинна забезпечити їх використання для виконання вимог протоколу, але у цих препаратів немає реєстрації! Відносно інших «протоколів» ситуація ще цікавіша. У них взагалі не вказані не тільки конкретні етіотропні препарати, але й навіть їх групова приналежність, а отже держава не несе ніякої відповідальності за життя і здоров'я значного числа інфекційних хворих. Така неприпустима ситуація вже багато років існує відносно паразитарних інфекцій і глистових інвазій, про що мовилося вище. Відповідні протоколи для них є, але в них немає жодної конкретики відносно етіотропного лікування, і найголовніше, що значна частина необхідних антигельмінтних і антипаразитарних препаратів не мають реєстрації в країні! Така ситуація взагалі абсурдна, оскільки в протоколі немає відповідних вказівок, а, використовуючи незареєстрований препарат, лікар несе карну відповідальність (така реально існує). Але також, діючи в рамках закону і згідно з протоколами, лікар фактично «законно», не надавши необхідної допомоги хворому, також несе кримінальну відповідальність, згідно з чинним законодавством, реально стаючи його заручником. Ця проблема не вирішена навіть юридично, і про це давно (багато років!) відомо медичним чиновникам по всій їх «вертикалі», але вони досі нічого не роблять для вирішення цієї проблеми! Чиновники міняються, а проблема залишається.

«Протокольна» проблема існує не тільки у сфері власне терапії хвороб. Вона також доведена до абсурду і в діагностичній сфері. Проблема з відсутністю кваліфікованих кадрів, описана власне в лікувальній сфері, повною мірою стосується і лабораторно-діагностичного сектора практичної медицини. Сьогодні в цьому секторі працює значне число фахівців, які не мають медичної освіти (біологи, мікробіологи), а отже, фактично не мають ніякої клінічної підготовки і навіть азів клінічного мислення. Така ситуація неприпустима, оскільки фахівець клінічної лабораторії зобов'язаний уміти не тільки виконувати власне методiku дослідження, а й інтерпретувати і зіставляти результати лабораторних досліджень із клінічними даними пацієнтів. Вже багато разів вирішувалося питання про заборону працювати фахівцям без необхідної медичної освіти в клінічних лабораторіях, але і сьогодні таке рішення остаточно не ухвалене. В результаті фактично немає зв'язку між клініцистами і лабораторною базою, що неприпустимо в сучасних умовах.

Приклад відсутності такої взаємодії навести не складно. Так, при досить грізній патології – криптококовому менінгіті, особливо у хворих з ВІЛ-інфекцією, які у разі успішної початкової терапії повинні згодом приймати антими́котики, – довічно. Тут же виникає проблема визначення чутливості криптококів до етіотропних препаратів, як до їх призначення, так і в процесі лікування, що проводиться. Але на сьогодні немає відповідного протоколу і немає «протокольної» методики для цього дослідження. Крім цього, диски з необхідними етіотропними препаратами для визначення до них чутливості мікроорганізмів, наприклад з амфотерицином і флуцитозином, не мають державної реєстрації, а диски з флуконазолом містять в 4 рази більшу дозу, ніж у дисках, що використовуються в міжнародних стандартах досліджень. Таким чином, отримуємо невтішну для хворого ситуацію. Немає «нормативної» і «протокольної» методики дослідження, немає зареєстрованих компонентів методу, а отже офіційне таке дослідження не може бути проведене! Крім цього, більшість лаборантів, формально спираючись на наведене вище, а фактично не бажаючи виконувати «зайву роботу», «законно» відмовляються проводити такі дослідження. Але ж за ними стоять життя сотень хворих!

Така ж проблема виникає і при впровадженні нових, а також модернізації «старих» лабораторних методик. «Протоколи» дають можливість лабораторії виконувати тільки вузький, необхідний, мінімальний, «нормативний» перелік досліджень. Отримуємо результат: немає нормативного «протоколу» – немає

дослідження! Така ситуація надто вигідна фахівцям лабораторії з невисокою кваліфікацією. Це позбавляє їх необхідності підпорядковувати свою роботу клініцистам, робить лабораторію автономною, самостійною структурою усередині клініки і дозволяє їй диктувати свої умови клініці. Є ще одне «вагоме» доповнення – реальне скорочення переліку необхідних клініці лабораторних досліджень, як в якісному, так і в кількісному аспекті. Так, це дозволяє заощадити фінансування, але в результаті – якою ціною?! І знову парадоксальна ситуація. Адже за своєю суттю лабораторія існує для клініциста, а в результаті «протокольної» діяльності ми отримуємо зворотний ефект.

Наведені дані показують, що існуючі галузеві стандарти в галузі інфектології, навіть створені зовсім недавно, вимагають серйозного невідкладного перегляду і доопрацювання. Сьогодні ми повинні відмовитися від простого копіювання при використанні зарубіжних галузевих стандартів у галузі медицини. Перед впровадженням вони повинні проходити не формальну, а реальну колективну експертну (медичну, юридичну, економічну) оцінку з обов'язковою адаптацією до місцевих умов і використовуватися тільки у разі доведеної їх цілковитої безпеки, реальної доцільності та доведених перевагах порівняно з вітчизняними стандартами надання медичної допомоги і клінічними протоколами. І нарешті, чиновники від медицини повинні чітко усвідомити, що країна змінилася і «не ми існуємо для чиновників, а чиновники – для нас», тому що саме ми наймаємо їх для того, щоб вони виконували свою роботу повноцінно та якісно і не заважали, а допомагали нам у нашій повсякденній роботі.

Література

1. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19/11/1992 (останні зміни 04.07.2014): [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2801-12/print1390894616881111>, 10/12/2014
2. Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 233 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140402_0233.html, 10/12/2014
3. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 434 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Паразитологія»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_434.html, 10/12/2014
4. Бондаренко А.М. Практична оцінка протоколів надання медичної допомоги хворим на паразитарні інфекції в Україні / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 79-84.
5. Бондаренко А.М. Застосування незареєстрованих фармакологічних препаратів в клінічній практиці інфекціоніста в

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Україні / А.М. Бондаренко // Сучасні інфекції. – 2007. – № 1. – С. 70-74.

6. Наказ МОЗ України от 12.10.2009 № 737 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.04 № 354»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091012_737.html, 10/12/2014

7. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 № 354 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040709_354.html, 10/12/2014

8. Інструкція про застосування вакцини антирабічної культуральної концентрованої очищеної інактивованої сухої (КоКАВ): [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://ukrmedserv.com/content/view/7070/320/lang,ru>, 10/12/2014

9. Копча В.С. Сказ людини: перипетії специфічної профілактики / В.С. Копча, Н.Т. Бурак // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 1. – С. 60-66.

10. Наказ МОЗ України від 15.11.2005 № 610 «Про впровадження в Україні адаптованої ДОТС-стратегії»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051115_610.html, 10/12/2014

11. Про нормативно-правове регулювання протитуберкульозних заходів на сучасному етапі / Л.Г. Авербух, С.В. Поздняков, О.О. Недужко, Н.Г. Славина // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 3. – С. 70-81.

12. Постанова Окружного адміністративного суду м. Києва № 5/55 від 03.04.2008: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.reyestr.court.gov.ua/Review/2045847>, 10/12/2014

ARE CLINICAL PROTOCOLS HELP OR OBSTACLE?

A.M. Bondarenko

SUMMARY. Author very critically and argued lights up a problem, which was folded in domestic infectiology with introduction of «clinical protocols» which by officials from medicine the illegal are allotted

by force an order. Next to it in many industry standards there is not the clear pointing on concrete diagnostic facilities and methods, and major – on concrete pharmacological preparations and their doses. Quite often doctors become the eyewitnesses of other paradoxical situation – preparation is indicated in protocol, but not registered and that is why practically forbidden to the use in Ukraine. After the conclusion of author, blind observance of protocols, which contain obvious errors, inaccuracies, with absence of necessity of the informative normative filling which does not represent substantive and leading provisions in diagnostics and therapy, and also the uncovered and main «legal» (in fact protocol is a normative official record) pursuit of doctors for a refuse to operate in obedience to protocol already costed a health and life a not alone patient.

The and so urgent «Bolons system of education» which rather is not inculcated is sharply criticized, and actually implanted already a lot of years in all of spheres of domestic higher education. Such system of studies economic very much advantageous, but already today we became the eyewitnesses of unsatisfactory qualification of graduating students of higher school practically in all of spheres of activity. This problem became a «cancer tumour», germinating in all of spheres of activity in our country already.

Key words: clinical protocols, Bolons system of education.

Отримано 15.12.2014 р.

© Колектив авторів, 2014
УДК 616.936-07-036-091.8

В.П. Малий, Я.Я. Боднар, Г.І. Губіна-Вакулік, О.В. Гололобова, Ж. Абду
ВИПАДОК ЗАВЕЗЕНОЇ ТРОПІЧНОЇ МАЛЯРІЇ З ЛЕТАЛЬНИМ
НАСЛІДКОМ: ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Харківський національний медичний університет, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Представлений випадок з клінічної практики завезеної тропічної малярії з докладним аналізом клініко-епідеміологічних даних, патологоанатомічних змін, перебігу та лікування інфекції.

Ключові слова: тропічна завезена малярія, діагностика, лікування, патологоанатомічні зміни.

Незважаючи на значні досягнення у профілактиці, своєчасній діагностиці та лікуванні малярії, простежується чітка тенденція до розповсюдження її у всіх країнах світу. Це зумовлено в значній мірі розширенням міжнародних зв'язків, соціальними та природними катаклізмами та пов'язаних з цим міграційних процесів, що забезпечують все більш інтенсивне завезення малярії з ендемічних осередків у вільні від неї регіони, де можуть формуватися нові осередки інфекції. Щорічно в країнах Америки та Європи, а також і в Україні реєструються тисячі завезених випадків хвороби, діагностика та лікування яких нерідко затруднені [1-6]. У лікувально-профілактичних установах нерідкі випадки пізньої та/або помилкової клінічної діагностики цього захворювання.

Загальновідомо, що малярію у людини викликають плазмодії чотирьох видів (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*), що передаються комарами роду *Anopheles*. Відповідно до виду збудника розрізняють такі клінічні форми малярії: триденну, чотириденну, тропічну та овале-малярію. Сприйнятливість до малярії осіб, які не хворіли на цю інфекцію, досягає практично 100 % [2].

Найбільш небезпечною («злоякісною») є тропічна малярія, на яку припадає більше 98 % летальних випадків від їх загальної кількості при малярійній інфекції, в першу чергу серед не імунних осіб. Це обумовлено унікальними агресивними властивостями *P. falciparum*, здатного блокувати мікроциркуляцію крові в головному мозку, легенях, нирках та інших органах, спричиняючи значні порушення морфофункціональних процесів. Слід зазначити, що в ендемічних осередках частіше спостерігається гіпердіагностика малярії, тому що будь-яке

підвищення температури тіла лікарями і самими хворими нерідко сприймається як початок малярії, у випадку завезення малярії, навпаки, превалює її гіподіагностика. При несвоєчасному або неадекватному лікуванні часто розвивається поліорганна недостатність, що призводить до летальних наслідків.

Крім серйозних ускладнень хвороби, можуть виникати, як уже зазначалося, несприятливі епідеміологічні наслідки у вигляді формування осередка цієї інфекції.

Періодично в Харківському регіоні реєструються випадки завезення як тропічної, так і триденної малярії [1]. Наслідки хвороби завжди викликають хвилювання лікарів, особливо при тропічній малярії. Адже кожний випадок завезеної тропічної малярії потенційно може мати летальний наслідок. В якості клінічного прикладу наводимо витяг із історії хвороби померлого від малярії.

Хворий К., 45 років, доставлений в клініку інфекційних хвороб обласної інфекційної лікарні м. Харкова каретою швидкої допомоги 19.01.2010 р. о 16:40 з діагнозом гострий гастроентероколіт, малярія? Правобічна негоспітальна пневмонія? При реєстрації хворого через тяжкий стан з порушенням рівня свідомості анамнез був зібраний зі слів присутніх родичів. Пацієнт захворів гостро 14.01.2010 р., коли з'явився озноб, болі в м'язах і суглобах, поперековій ділянці, порушення сну, температура тіла підвищилася до 39 °С. 15.01 стан не поліпшився, зберігалася висока температура тіла, озноб з рясним потовиділенням, з'явилося послаблення випорожнень двічі без патологічних домішок. Самостійно приймав антипіретики з короточасним ефектом. У зв'язку з погіршенням загального стану, порушенням свідомості, продовженням лихоманки, відсутністю апетиту, різкою загальною слабкістю звернувся на дому до дільничного терапевта, який діагностував пневмонію на фоні грипу, призначив фромілід уно (кларитроміцин) по 500 мг/добу. Через кілька годин в цей же день у хворого з'явилися здуття живота, відрижка, у подальшому родичі звернули увагу на жовтушне забарвлення склер, а потім і шкірних покривів, а також неадекватну

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

його поведінку. Незабаром хворий втратив здатність відповідати на запитання, став загальмований. Була викликана «швидка допомога» і хворий був транспортований в приймальне відділення інфекційної лікарні. З епіанамнезу в приймальному відділенні, зі слів родичів, було уточнено, що напередодні захворювання (за 9 днів до початку) хворий протягом тижня перебував у Республіці Чад (Центральна Африка). Проживав у сільській місцевості, протягом перших трьох днів ночував на вулиці під «відкритим небом». Хіміопротифілактику проти малярії не проводив.

При огляді черговий лікар відмітив, що загальний стан хворого вкрай тяжкий, свідомість на рівні оглушення. На питання не відповідає. Сктери та шкірні покриви жовтяничного забарвлення. Лімфовузли не збільшені. В задньо-нижніх відділах легень, більше праворуч, відмічалася незначне вкорочення перкуторного звуку. Дихання везикулярне, з обох боків жорстке, в нижніх відділах послаблене. Пульс 82 за хв, задовільних якостей. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 130/90 мм рт. ст. Живіт піддутий, помірно болючий у надчеревній ділянці та правому підребер'ї, збільшений за рахунок підшкірно-жирового прошарку. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 3 см, пальпується щільний край селезінки. Дані ЕКГ: синусова тахікардія. Уповільнення внутрішньошлуночкової провідності. Дифузна гіпоксія міокарду лівого шлуночка.

У зв'язку з тяжкістю стану хворого госпіталізували у відділення реанімації та інтенсивної терапії, де проводився інтенсивний нагляд і терапія делягілом по 1,0 г всередину, потім фансидар (3 табл.) у поєднанні з тетрацикліном по 0,2 г per os, а також патогенетична терапія (інфузійна дезінтоксикаційна в обсязі 1600 мл, метаболічна, антипіретики, глюкокортикостероїди, гепарин тощо). При лабораторному дослідженні у товстій краплі і в мазку виявлені *P. falciparum* в кількості 16930 плазмодіїв в 1 мкл в стадії кільця (на все поле зору). Стан хворого ще значніше погіршився, було призначено хінін по 500 мг в/венно крапельно 2 рази на добу і артемизинин 4 табл. Проте, на тлі проведеної терапії у хворого розвинулася картина церебральної коми, набряку головного мозку, а також гостра дихальна недостатність з частотою дихання 35 за 1 хв, що стало підставою для переведення на ШВЛ, але через 1,5 год наступила смерть.

Клінічний діагноз: тропічна малярія, вкрай тяжкий перебіг, церебральна форма. Ускладнення: малярійна кома. Токсичний гепатит. Набряк легень і мозку. Правобічна пневмонія. Супутнє захворювання: гіпертонічна хвороба, ожиріння II ст.

Результати патологоанатомічного розтину.

1. Труп чоловіка правильної статури, підвищеного живлення. Шкірні покриви бліді, в ділянці долонь і стоп

з помітним жовтуватим відтінком. Черевна і плевральні порожнини без спайок і патологічного вмісту, очеревина гладенька, жирова клітковина жовтувато-сіруватого кольору.

2. Тверда мозкова оболонка напружена. М'які мозкові оболонки набряклі, з сіруватим відтінком, малюнок звивин згладжений; навколо мигдаликів мозочка наявна виразна борозна від вклинення у великий потиличний отвір. На розрізі речовина мозку бліда із сіруватим відтінком, підвищеної вологості, місцями з групами розширених повнокровних судин. Просвіти бічних шлуночків розширені, містять прозорий вміст, епендіма гладенька, з точковими вогнищами брудно-буровишневого кольору; судинні сплетення повнокровні. Судини основи мозку і конвексимальної поверхні тонкостінні, різко повнокровні, кров у їх просвіті майже чорного кольору. Маса головного мозку – 1660 г.

3. Слизова повітряношлункових шляхів сірувата, покрита дещо збільшеною кількістю мутнуватого в'язкого мокротиння. На дотик легені еластичні з розрізненими ущільненнями, розташованими переважно в периферичних відділах. На розрізі тканина темно-червоного кольору, місцями з невеликими більш світлими ділянками, дещо випинаючими над поверхнею розрізу. Стінки судин і бронхів помірно ущільнені. При стисненні легені з її поверхні стікає дещо збільшена кількість бурої, злегка пінистої, рідини. В просвіті легеневої артерії рідка кров.

4. Серце збільшене переважно за рахунок лівого шлуночка, порожнини дещо розширені, містять великі світлі згустки крові. Маса серця 520 г. Клапани серця й великих судин білясті, рухливі, з поодинокими жовтуватобілими бляшками. Міокард на розрізі коричнево-бурого кольору із сірим відтінком, місцями дещо пістрявий. Товщина стінки правого шлуночка 0,5 см, лівого близько 1,9 см. Інтима аорти брудно-жовтого кольору, гладка; в інтимі вінцевих артерій незначна кількість жовтих щільно-еластичних бляшок.

5. Слизова оболонка стравоходу і шлунку блідно-сірого кольору, рельєф складок згладжений; у ділянці антрального відділу шлунку наявний, прикритий невеликим пухким згортком крові дефект слизової розмірами 1,0×0,8 см. Його краї сплюснені. Судини підслизового шару помірно повнокровні. Жовчні шляхи прохідні. В просвіті жовчного міхура майже 70 мл темно-зеленої, в'язкої жовчі, слизова міхура зеленувато-сірого кольору, оксамитова. Печінка збільшена, ущільнена, поверхня гладка, коричнево-бура з аспідно-сірим відтінком. Маса печінки 2070 г. На розрізі тканина бурокоричнева з темно-сірим відтінком. Підшлункова залоза дещо ущільнена, на розрізі її тканина сіра, часточкової структури.

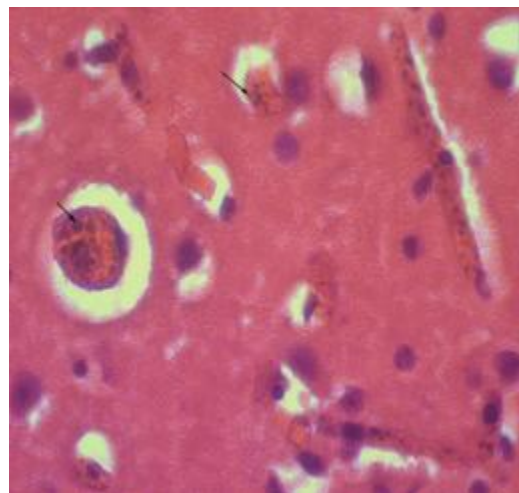
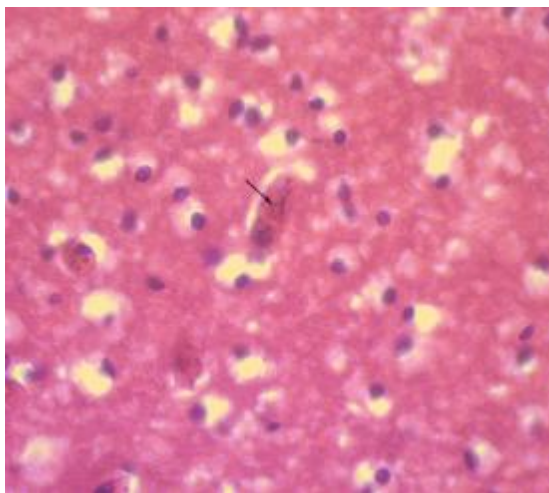
6. Припиркова клітковина розвинена надмірно, фіброзна капсула знімається легко. На дотик тканина нирок тістуватої консистенції, поверхня гладенька, буро-сірого кольору. Маса лівої нирки 340 г, правої 330 г. На розрізі паренхіма бурого кольору, межа між шарами чітка. Слизова сечовивідних шляхів сірвата, гладенька, передміхурова залоза в межах вікової норми.

7. Селезінка різко збільшена, еластична, поверхня буро-вишневого кольору з темно-сірим відтінком, капсула трохи зморшкувата. Маса селезінки 610 г. На розрізі тканина темно-вишнева, місцями вишнево-чорна, пульпа з помірним тканинним зішкрібком. Лімфовузли всіх локалізацій дрібні, без помітних змін. Ендокринна і кістково-м'язова система без ознак патології.

Дані мікроскопічного дослідження. Світлооптичні дослідження внутрішніх органів померлого встановили, що при тропічній малярії розвиваються як характерні,

так і неспецифічні реактивні зміни. До неспецифічних слід віднести суттєві порушення гемодинаміки, а саме гіперемію, червоні тромби, стази, інтерстиціальний набряк і крововиливи, а також дистрофічні і некротичні зміни паренхіматозних структур. До характерних ознак виявлено гемоліз еритроцитів, наявність паразитовмісних еритроцитів, та дифузне накопичення як в макрофагах, так і вільно в стромі гемомеланіну.

При дослідженні гістологічних зрізів головного мозку на перший план в гістоструктурній картині виступають порушення гемодинаміки, набряку та дистрофічних змін нейронів, що на мікроскопічному рівні відображає клінічні прояви коматозного стану. Порушення гемодинаміки характеризувалися периваскулярним і перицелюлярним набряком, фібриновими і паразитарними тромбами інтерцеребральних капілярів (мал. 1).



Мал. 1. Гістологічний зріз тканини головного мозку померлого від тропічної малярії. Стрілкою вказано наявність у розширених просвітах судин головного мозку великої кількості темних шизонтів, що лежать у зруйнованій еритроцитарній масі. Нейропіль набряклий, втратив сітчасту структуру, має місце перицелюлярний та периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 100$ і $\times 400$.

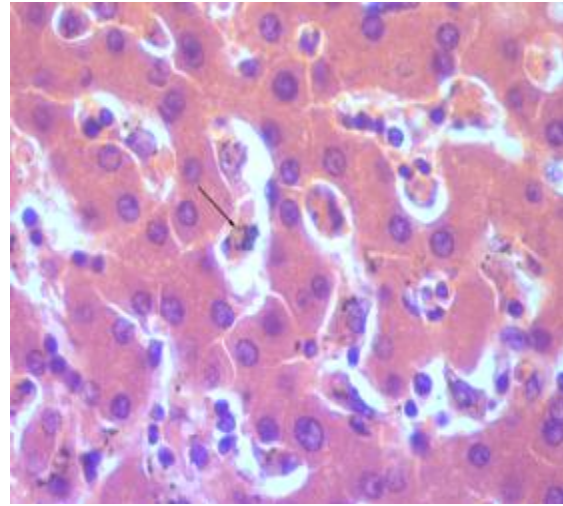
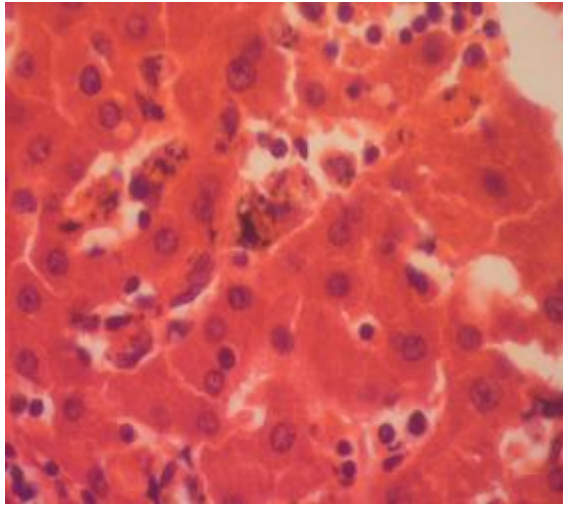
Як прояв відповіді на ішемію тканини мозку та дистрофію нейроцитів спостерігалася гліальна гранульоматозна реакція. На межі сірої і білої речовини виявляються великі накопичення макрофагів, що містять зерно гемомеланіну.

Характерною ознакою мікроскопічних змін внутрішніх органів померлого було ураження печінки і нирок. Встановлено, що в даному випадку мали місце прояви як паренхіматозного, так і інтерстиціального ураження печінки. Гістоструктура печінки на переважній кількості полів зору змінена за рахунок гіперемії, точкових крововиливів і декомплексації гепатоцелюлярних пластинок. Цитоплазма гепатоцитів забарвлена еози-

нофільно, в частині клітин – зернистої структури або ж решітчастої будови і цитолізу із накопиченням гемомеланіну. Центральні вени помірно повнокровні, синусоїди нерівномірного кровонаповнення. Клітини Купфера містять чисельні фагоцитовані шизонти. В ділянках перипортальних трактів наявні виражена лімфоцитарна інфільтрація і набряк (мал. 2).

Тканина нирки гіперемована, що проявляється повнокров'ям судин, у тому числі, капілярів клубочків. Клубочки нерівномірні за розміром. Просвіт капсули Боумена-Шумлянського розширений. Судинне тільце колабоване. В капілярах під ендотелієм відзначається відкладення гомогенної речовини (мал. 3). Епітелій зви-

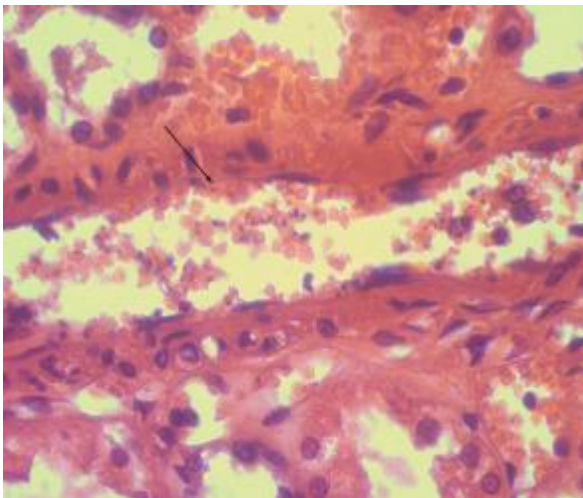
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ



Мал. 2. Гістологічний зріз тканини печінки померлого від тропічної малярії. Розширені просвіти синусоїдів. Клітини Купфера містять велику кількість темних шизонтів. Лімфоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: $\times 400$.

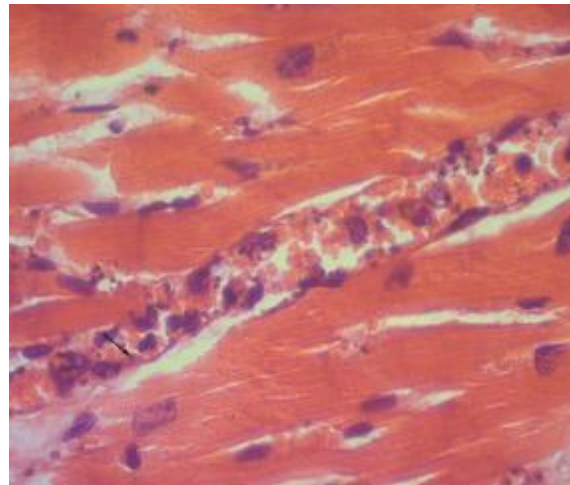
тих каналців з вираженими дистрофічними, місцями некробіотичними змінами, із накопиченням некротизованого епітелію в просвіті.

Наявність виявлених при гістологічному дослідженні органів важливих ланок патогенезу, а саме ушкодження еритроцитів із утворенням паразитарних тромбів у мікроциркуляторному руслі, накопичення гемомеланіну, спричиняють розвиток дистрофічно-некротичних змін, що дає підставу стверджувати про наявність при тропічній малярії поліорганної недостатності.



Мал. 3. Гістологічний зріз тканини нирки померлого від тропічної малярії. Виражена десквамація ендотеліоцитів артеріоли, агрегація ендотеліоцитів і прилипання їх до стінки судини. Крововилив. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: $\times 400$.

Так, в серці відмічено помірно виражений склероз, інфільтрацію периваскулярних відділів поодинокими нейтрофілами і подекуди макрофагами. Кардіоміоцити гіпертрофовані, втратили поперечну смугастість, зустрічаються ділянки їх фрагментації, зрідка контрактурні ушкодження. В просвіті інтрамуральних капілярів фібринові і еритроцитарні тромби, місцями з явищами гемолізу (мал. 4).



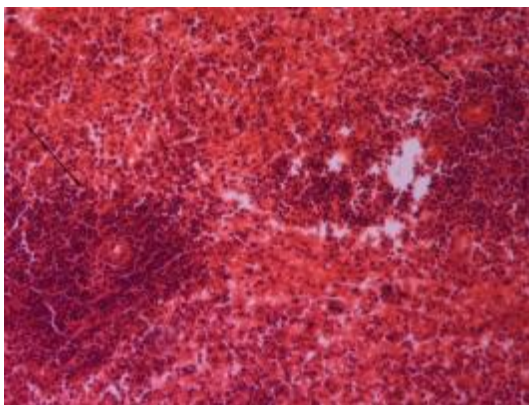
Мал. 4. Гістологічний зріз тканини міокарда померлого від тропічної малярії. В розширеній венулі серед клітинних елементів крові наявні малярійні шизонти. Агрегація еритроцитів. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: $\times 400$.

У легенях міжальвеолярні перегородки потовщені за рахунок лімфогістіоцитарних інфільтратів. Просвіти

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

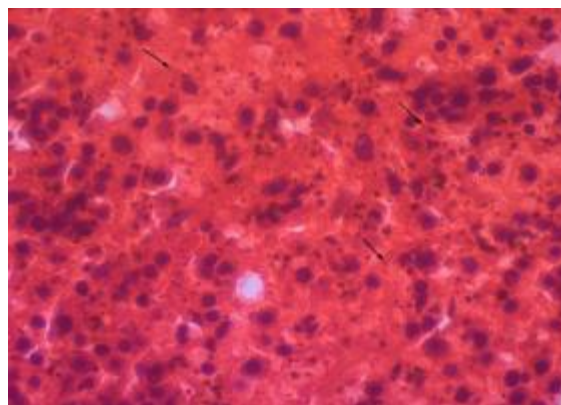
судин середнього калібру, артеріол та венул - розширені, повнокровні. Наявні вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації із домішками нейтрофілів. Серед клітинного інфільтрату зустрічаються поодинокі гігантські клітини, що за структурою нагадують клітини чужорідних тіл і містять у цитоплазмі шизонти. У просвіті більшості альвеол, особливо розташованих субплеврально, містилась прозора гомогенна рідина. Міжальвеолярні перегородки у разі емфіземи витончувались. Ділянки емфіземи чергувалися із зонами дисателектазів.

Периваскулярна сполучна тканина просвітлена. Просвіти вен і венул помірно розширені, повнокровні.



Характерно, що в артеріях та венах сформовані складжі із наявністю шизонтів.

У селезінці відмічено однорідність клітинного складу червоної пульпи. Центри розмноження в лімфатичних вузликах не визначаються. Щільність Т-лімфоцитів у періартеріальній ділянці звичайна. Позаклітинно в червоній пульпі визначається велика кількість пілоподібного і коричневого дрібнозернистого пігменту. На фоні деякого збідніння лімфоїдної тканини наявні поодинокі вогнища некрозу. Реєструються обширні скупчення макрофагів, що вміщують гемомеланін (мал. 5).



Мал. 5. Гістологічний зріз тканини селезінки померлого від тропічної малярії. Візуалізуються редуковані лімфоїдні фолікули селезінки та багаточисельні шизонти в ділянці червоної пульпи селезінки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 100$ і $\times 400$.

При дослідженні клітинного складу кісткового мозку груднини виявлено гіперплазію клітин із накопиченням у цитоплазмі макрофагів гемомеланіну.

Патологоанатомічний діагноз: тропічна малярія (прижиттєво в крові знайдено *P. falciparum*). Гіперплазія клітин кісткового мозку та селезінки із накопиченням в них гемомеланіну та розвитком спленомегалії. Ускладнення: дрібновогнищева пневмонія. Вогнищева ішемія речовини головного мозку, набряк мозку, малярійна кома. Супутній діагноз: гіпертонічна хвороба, ожиріння. Причина смерті: малярійна кома.

Клініко-патологоанатомічний епікріз.

Макро-мікроскопічні дані, анамнестичні дані, а також результати прижиттєвого та посмертного лабораторного досліджень дозволяють стверджувати про наявність у померлого тяжкої церебральної форми тропічної малярії із розвитком коми, ускладненої поліорганною недостатністю. Безпосередньою причиною смерті слід вважати набряк головного мозку із дислокацією у великий потиличний отвір та стисненням мигдаликів мозочка і довгастого мозку. Це підтверджується даними макроскопічного обстеження головного мозку, а саме

«навколо мигдаликів мозочка наявна виразна борозна від вклинення у великий потиличний отвір».

На наш погляд, на дошпитальному етапі мала місце низка помилок, які призвели до пізньої діагностики, що вплинуло на тяжкість і наслідок захворювання, призначення неадекватної терапії.

Причиною пізньої діагностики тропічної малярії, несвоєчасної етіотропної терапії, неадекватного ведення хворого стали недостатня епідеміологічна насторога стосовно можливого завезення тропічної малярії, відповідно, несвоєчасне проведення діагностики хвороби. Зазначене зумовило неадекватне ведення хворого із лихоманкою, який повернувся із ендемічного з малярії регіону. Водночас, необхідно зазначити, що в клінічній картині захворювання були відсутні типові малярійні пароксизми, а також мали місце нерідко виникаючі порушення функції кишкового тракту та органів дихання. За таких умов дуже часто первинна діагностика залишається незадовільною та більшість хворих госпіталізуються із помилковим діагнозом. У зв'язку з відсутністю сучасних протималярійних препаратів етіотропна терапія практично не проводилася. Пізніше, через

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

відсутність у наявності достатньої кількості протималярійних препаратів, останні були призначені у недостатній для лікування дозі.

Висновки

1. Даний випадок акцентує увагу на важливості ранньої діагностики малярії, що дозволяє своєчасно призначати етіотропну терапію та проводити превентивні заходи щодо тяжких ускладнень, які можуть спричинити летальні наслідки.

2. При малярії, а особливо тропічній, у зв'язку з особливостями її патогенезу розвиваються структурні зміни, характерні для поліорганної недостатності, яким належить важлива роль в танатогенезі.

3. Даний випадок свідчить про необхідність проводити більш поглиблену просвітницьку роботу серед лікарів загального профілю (терапевтів, сімейних лікарів) щодо патоморфозу хвороби і ранньої діагностики тропічної малярії.

Література

1. Малий В.П. Завозная тропическая малярия в Украине: проблемы диагностики и терапии / В.П. Малий, А.А. Швайченко, Н.Д. Чемич и др. // Світ медицини та біології. – 2005. – № 1. – С. 123-128.
2. Баранова А.М. Современные противомаларийные препараты, рекомендованные ВОЗ для лечения и химиопрофилактики малярии / А.М. Баранова // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 2007. – № 3. – С. 56-59.

3. Возианова Ж.И. Малярия возвращается в Украину / Ж.И. Возианова // Межд. мед. журн. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 94-97.

4. Ганнушкина Л.А. Малярийные комары в России / Л.А. Ганнушкина // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 2000. – № 2. – С. 40-45.

5. Морозов Е.Н. Диагностика малярии / Е.Н. Морозов // Научно-практическое руководство по малярии (эпидемиология, систематика, генетика). Научный редактор В.Н. Стогний. – Томск, 2007. – С. 88-104.

6. Струков А.И. Патологична анатомія: Підручник / А.И. Струков, В.В. Серов. – Переклад з рос. мови, вид. 4-е стереотипне. – Х.: Факт, 1999. – 684 с.

CASE OF IMPORTED FALCIPARUM MALARIA WITH A FATAL OUTCOME

V.P. Maly, Ya.Ya. Bodnar, H.I. Hubina-Vakulik, O.V. Hololobova, J. Abdou

SUMMARY. *The case of the clinical practice of imported falciparum malaria is presented. Given a detailed clinical and epidemiological analysis of the clinical features and treatment of disease. The description of pathological and morphological pattern of changes in the tissues of the deceased and their photos are presented.*

Key words: *tropic imported malaria, diagnosis, treatment, pathological and morphological changes.*

Отримано 17.09.2014 р.

© Копча В.С., Борак В.Т., 2014
УДК 616.981.553

В.С. Копча, В.Т. Борак

ВИПАДОК ІН'ЄКЦІЙНОГО БОТУЛІЗМУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська університетська лікарня

Описано випадок захворювання, що виникло на фоні ін'єкцій ботоксу – як запевняють косметологи, «безпечного та ефективного препарату для коректування зморщок». Диференціювання з іншими органічними причинами та позитивна реакція нейтралізації на білих мишах дали змогу встановити діагноз «ін'єкційний ботулізм».

Ключові слова: ботулізм, ботокс.

Ботулізм – гострий токсикоз, що характеризується тяжким ураженням нервової системи з порушенням

зору, ковтання, мови, зі слабкістю скелетних і гладких м'язів, моторики кишок. Спричиняється анаеробним мікробом *C. botulinum* (серотипи А, В, С, Е), який утворює спори і найсильніший екзотоксин.

Інфікування людини відбувається при споживанні забруднених спорами продуктів, частіше домашнього консервування (м'ясо, гриби, овочі, риба). Захворювання спричиняють не самі мікроби, а екзотоксин, який утворюється при розмноженні їх в анаеробних умовах. Тому ботулізм є класичним прикладом харчового токсикозу.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

Дуже рідко трапляється ботулізм немовлят, оскільки доведено, що розиток хвороби у них може бути зумовлений продукуванням токсину вегетативними формами *C. botulinum*, які контамінували кишечник дитини (ендогенний шлях). Припускають, що це може бути пов'язано з нерозвиненою кишковою мікрофлорою немовлят, та й досі причини цього явища не вивчені. До речі, синдром раптової смерті у дітей до 6 міс. майже в 10 % випадків пов'язують саме з такою формою ботулізму. Ще рідше розвивається рановий ботулізм внаслідок попадання у рану спор, які там проростають. Зокрема описані випадки ботулізму в наркоманів після інюкуляції спор з наркотиками, які були виготовлені в антисанітарних умовах [1, 2].

Ми стали свідками ще одного «екзотичного» випадку ботулізму, спричиненого ін'єкціями ботоксу – очищеного нейротоксину комплексом ботулотоксину типу А (*Allergan*, США), який в силу своєї нейропаретичної властивості здатний «розслаблювати» надактивні м'язи. Тому ботокс (*botox*) застосовується зазвичай в естетичній медицині для паралічу м'язів мускулатури обличчя, що дає змогу розгладити стійкі глибокі складки, які з'являються з часом. Це чоло, перенісся, «гусячі лапки» і зморшки навколо очей, «кролячі зморшки» на спинці носа, зморшки верхньої губи і підборіддя, при опущенні кутів рота, «кільця Венери» на шиї, для розгладження шкіри в ділянці декольте і т.д. Також до цього способу вдаються з метою усунення різних асиметрій обличчя внаслідок підвищеного або зниженого тону окремих груп м'язів, при лікуванні гіпергідрозу у пахвових ділянках, на долонях і ступнях [3, 4].

Жінка М.Н., 32 роки, 4.06.2014 р. звернулася до приватного косметолога з проханням «омолодити» обличчя та зменшити підвищене потіння у пахвових ділянках. Лікар здійснив декілька ін'єкцій ботоксу у м'язи чола та в обидві пахви. Вже через 2-3 год після процедури пацієнтка звернула увагу на запаморочення, неможливість насуплення брів, різке погіршення зору, двоїння в очах (при спробі читання закриває долонею одне око), сухість у роті, хриплість голосу, м'язову слабкість. Звернулася до інфекціоніста через 16 днів – 20.06. Об'єктивно: астеничної тілобудови, маса тіла 42 кг. Обличчя маскоподібне, монокулярна розбіжна косоокість (ліво-бічна екзотропія), горизонтальний ністагм, мідріаз, анізокорія. Читання зблизко різко утруднене через двоїння та парез акомодатії. Слизові оболонки ротоглотки сухі. Ковтання затруднене, глотковий рефлекс млявий. Голос злегка хриплий. Дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихання 24 за 1 хв. Пульс 98 за 1 хв. Серцеві тони чисті, голосні.

При магнітно-резонансній томографії головного мозку та комп'ютерній томографії органів грудної порожнини патології не виявлено.

Загальний аналіз крові від 20.06 – тенденція до нейтрофільного лейкоцитозу.

Реакція нейтралізації на білих мишах (20.06) позитивна з протиботулінічною сироваткою типу А.

Враховуючи анамнестичні, клінічні та лабораторні дані, вважаємо, що описані симптоми вкладаються в діагноз «ін'єкційний ботулізм, тип А, офтальмофоноларингоплегічний синдром, легкий ступінь».

З огляду на тривалість хвороби (16-а доба), її легкий ступінь і потенційний ризик високонебезпечних ускладнень серотерапії, від введення протиботулінічної сироватки було вирішено утриматися. Призначена парентеральна дезінтоксикаційна та ентеросорбційна терапія.

Через 2 міс. загальний стан суттєво покращився, очна симптоматика й диспепсичні прояви безслідно щезли.

Численні рекламні матеріали переконують, що велика молекулярна маса (900 кДа) діючої речовини ботоксу перешкоджає її дифузії в навколишні тканини, забезпечуючи, таким чином, локальну дію, а тисячоразово нижчі від токсичних дози – його абсолютну безпеку [3, 5]. Щоправда, в інструкції до препарату «Ботокс (*Allergan*)» перелік побічних ефектів дуже великий і включає як загальні, так і місцеві прояви: локальний біль, запалення, парестезія, гіпоестезія, млявість, набряк, еритема, локалізована інфекція, кровоточивість і/або гематоми; блефароспазм і/або геміфасціальний спазм, запаморочення, парез лицьового нерва, птоз верхньої повіки (часто), плямистий кератит, не зімкнення очної щілини, сухість очей (не часто), диплопія, порушення і нечіткість зору (рідко), дерматит, медіастинальні порушення (не часто), дисфагія, сухість у роті, м'язова слабкість і багато інших [4].

Однак, враховуючи комплекс типової для ботулізму симптоматики та її значну тривалість, вважаємо, що описані прояви не можна пояснити тільки ймовірними побічними реакціями ботоксу. Водночас виявлення ботулотоксину у крові (позитивна біопроба) дає змогу однозначно підтвердити діагноз. Мабуть, через можливість передозування ботоксу (декілька ін'єкцій попри низьку масу тіла), ймовірність не тільки дифузії, але й безпосереднього попадання ботулотоксину в капілярну кров і той факт, що він є найсильнішою біологічною отрутою [6], на тлі популярних сьогодні ін'єкцій ботоксу не виключаються й випадки парентерального ботулізму.

Література

1. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 500 с.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

2. Інфекційні хвороби: підручник / За ред. О.А. Голубовської. – Київ: ВСВ «Медицина», 2012. – 728 с.
3. Инъекции ботулотоксина Botox (Allergan, США). – [http://antiage-clinic.com.ua/aac/Препараты/Инъекции_ботулотоксина_BOTOX_\(Allergan,_США\)/](http://antiage-clinic.com.ua/aac/Препараты/Инъекции_ботулотоксина_BOTOX_(Allergan,_США)/)
4. Ботокс. – <http://www.likar.info/lekarstva/Botox/>
5. Уколы красоты botox. – http://harmony.ua/ru/ukoli_krasoti/botox.html
6. Андрейчин М. Біотероризм: Медична протидія / М. Андрейчин, В. Копча. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 300 с.

CASE OF INJECTION BOTULISM

V.S. Kopcha, V.T. Borak

SUMMARY. The case of disease which arose up on background the injections of botox is described – as cosmetologists notarize – «safe and effective preparation for adjustment of wrinkles». Differentiation with other organic reasons and positive reaction of neutralization on white mice enabled to set diagnosis «injection sausage-poisoning».

Key words: sausage-poisoning, botox.

Отримано 24.07.2014 р.

© Ничик Н.А., Сніцаренко С.В., 2014
УДК 616.36-006.03

Н.А. Ничик, С.В. Сніцаренко БІЛІАРНА ГАМАРТОМА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

Описано випадок виявлення біліарної гамартоми під час обстеження пацієнта з ознаками хронічного гепатиту.

Ключові слова: біліарна гамартома, мікрогамартома, комплекси von Meyenburg.

Біліарні гамартоми (*H. biliarе*, мікрогамартома, комплекси von Meyenburg, VMC) вперше описані Meyenburg в 1918 р. як доброякісні утворення печінки у вигляді вогнищевих скупчень жовчних проток у фіброзній, інколи гіалінізованій, стромі. Часто мають багатовузловий характер, розташовуються поблизу капсули печінки. Протоки вистелені кубічним епітелієм, можуть бути кістозно розширені, містити жовч. Вкрай рідко з них можуть розвиватися злоякісні пухлини [1]. Описані окремі випадки поєднання біліарної гамартоми з холангіокарциномою [2, 3]. Є поодинокі повідомлення про виявлення VMC, пов'язані з клінічними симптомами жовтяниці, болями в епігастральній ділянці, холангітом та гарячкою. Гамартоми легко сплутати з різними мультивогнищевими ураженнями печінки, наприклад, синдромом Каролі, кістами або метастазами. Вкрай рідко VMC можуть спричиняти розвиток тяжкої портальної гіпертензії [4].

Сам термін «гамартома» запропонував у 1904 р. німецький патанатом E. Albrecht (1872-1908), описуючи дизембріоплазії печінки. Біліарні гамартоми трапляються вкрай рідко. Зазвичай не викликають ніяких клінічних симптомів або порушень функції печінки і, таким чином, у більшості діагностуються випадково під час проведення УЗД, діагностичних лапароскопій чи при патогістологічному дослідженні у 5,6 % [5].

Випадок VMC мав місце у нашій практиці.

До клініки інфекційних хвороб звернувся пацієнт Б., 1964 року народження, зі скаргами на помірну загальну слабкість, швидку втомлюваність, періодично важкість в правому підбер'ї, здуття живота. Під час обстеження виявлено гепатомегалію (+2 см), в біохімічному аналізі крові – помірне підвищення активності АлАТ, АсАТ; показники білково-синтетичної функції печінки, червоної та білої крові в межах фізіологічної норми. При УЗД – збільшення печінки в розмірах, ехоструктура – однорідна, в 3-му сегменті – вогнища розмірами 10×11, 12×13, 7×9 мм, у 4-му сегменті – 10×12 мм, селезінка не збільшена. Проведене дообстеження на маркери гепатитів А, В, С методом ІФА та ПЛР виявило низькі титри сумарних антитіл до HCV, anti-HCV NS3 IgG, anti-HCV NS5 IgG, однак при повторних багаторазових до-

слідженнях на наявність RNA HCV методом ПЛР результати були негативні. Зроблено висновок про ймовірно перенесений раніше гепатит С із спонтанним одужанням (даних за перенесену в анамнезі жовтяницю у пацієнта не було). З метою виключення об'ємного процесу в печінці проведено комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини з контрастуванням, під час якої виявлено помірно збільшену печінку, зовнішні контури її рівні, в обох частках печінки визначаються множинні гіподенсивні вогнища, поліморфні, округлої форми, щільністю $-3+20\text{Hu}$, діаметром 5-20 мм, без контрастного підсилення. Патологічних змін внутрішньопечінкових жовчних протоків, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, інших органів не виявлено. Висновок: КТ-картина вогнищового ураження печінки (необхідно диференціювати з мікозами, паразитарною інвазією). Даних за лімфаденопатію немає. Органічного ураження внутрішніх органів не виявлено.

Для остаточного з'ясування діагнозу пацієнту в Інституті хірургії і трансплантології НАМН України (історія хвороби № 3672) було проведено пункційну біопсію печінки. Виявлено вогнища фіброзної тканини з групами неправильно розвинених жовчних протоків, частина яких кістозно-розширена, в оточуючій тканині – віражена зерниста і крупно-краплинна жирова дистрофія гепатоцитів.

Встановлено діагноз: «Біліарна гамартома печінки (комплекси Меєнбурга). Жирова дистрофія печінки. Поверхневий гастрит. Хронічний проктосигмоїдит. Внутрішній геморой». Після оцінки показників ліпідограми пацієнту діагностовано метаболічний синдром і рекомендовано: низькокалорійну дієту з обмеженням вуглеводів, помірні фізичні навантаження, статини, гепатопротектори. Нагляд гастроентеролога за місцем проживання. Контроль ліпідограми, обстеження на паразити.

Таким чином, виявлення множинних вогнищ у печінці потребує детальної диференційної діагностики між злоякісними, доброякісними чи паразитарними утворами. В нашій клінічній практиці ретельне обстеження пацієнта з ознаками хронічного гепатиту дозволило виявити у нього біліарні гамартоми, встановити наявність метаболічного синдрому і скорегувати лікування. Лікарям варто знати і пам'ятати про існування біліарних гамарт – доброякісного пухлиноподібного процесу, який потребує періодичного медичного нагляду.

Література

1. The clinical presentation of Von Meyenburg complexes. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209683/>
2. Hepatic von Meyenburg complex simulating biliary cystadenocarcinoma / O. Karahan, G. Kahrman, I. Soyuer, E. Ok // Clin. Imaging. – 2007. – Vol. 31. – P. 50-53.
3. Evidence for the neoplastic transformation of Von-Meyenburg complexes / [D. Jain, V. Sarode, F. Abdul-Karim et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2000. – Vol. 24. – P. 1131-1139.
4. Hepatic von Meyenburg complex: a trigger of severe portal hypertension. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2711260/>
5. The «von Meyenburg complex». – <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23772/full>

BILIARY HAMARTOMA

N.A. Nychyk, S.V. Snitsarenko

SUMMARY. *A case of biliary hamartoma detection when examining a patient with signs of chronic hepatitis.*

Key words: *Biliary hamartoma, microhamartoma, complexes von Meyenburg.*

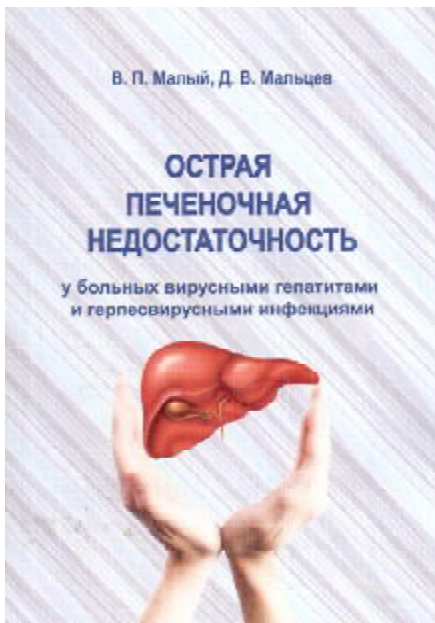
Отримано 4.09.2014 р.

РЕЦЕНЗІЇ

© Андрейчин М., 2014

УДК 616.36-008.64-02:616.36-002.14-002.14-022(049.32)

Малый В.П., Мальцев Д.В. Острая печеночная недостаточность у больных вирусными гепатитами и герпесвирусными инфекциями. — Харьков: Вид-во ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014. — 216 с.



Серед виданих кафедрою інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти медичних книжок ця монографія вирізняється особливим науково-практичним значенням.

Як відомо, гостра печінкова недостатність (ГПН) при ураженні печінки гепатотропними вірусами – це критичний стан, який характеризується швидкісним розвитком і різким зниженням функції печінки з вираженою коагулопатією, порушенням ментальної функції у пацієнтів. Печінкова енцефалопатія є найбільш показовим і чутливим клінічним проявом функціональної недостатності печінки, чітко відображаючи позитивну або негативну динаміку захворювання. В останні півтора десятиріччя відбулися значні зміни у розумінні причин і патогенезу ураження печінки при вірусних гепатитах й герпесвірусних інфекціях, її неспроможності та накопились нові дані для удосконалення лікування, що дасть змогу забезпечити виживання таких хворих.

У монографії автори не намагалися представити всеохоплюючий огляд проблеми ГПН, вони сконцентрували увагу переважно на наукових даних, які відоб-

ражають суттєві успіхи в розумінні патогенезу та клініки, детально виклали традиційні й нові методи лікування.

В історичному плані представлена термінологія печінкової недостатності у хворих на вірусні гепатити, яка досі ще не уніфікована. Зазначено, що продовжує використовуватися класифікація ГПН за J.G. O'Grady і співавт. (1993), за якою у дорослих розрізняють найгострішу, гостру та підгостру форми. Причому ГПН асоціюють як з парентеральними, так і з ентеральними вірусними гепатитами, а також з герпесвірусними інфекціями, в першу чергу з цитомегало- та EBV-вірусами.

У розвитку ГПН важливу роль відведено і збуднику, і реакції організму на інфекцію з фульмінантним перебігом, у першу чергу – надмірній та/чи незбалансованій імунній відповіді або (рідше) імунологічній толерантності. У патогенезі печінково-клітинної недостатності висвітлено такі важливі вузлові ланки, як вірусна реплікація; вірусне навантаження; апоптоз та його механізми й інші шляхи загибелі гепатоцитів; генотипи вірусів, їх асоціації, що дозволяє з нових позицій представити механізм розвитку та діагностику ГПН при вірусних гепатитах й на підставі цього аргументовано висвітлити нові методи лікування. Певне значення відведено ролі системної запальної відповіді та її механізмів у патогенезі ГПН, коагулопатії, порушенню кислотно-основної рівноваги, електролітного складу крові тощо.

Окремим розділом представлені механізми розвитку печінкової енцефалопатії, яка є найбільш об'єктивним показником та чутливим проявом печінкової недостатності. Слід зазначити, що, згідно з даними літератури, патогенез печінкової недостатності та набряк головного мозку вивчені тільки частково. Тому дуже важливіми є деталізовані дані про роль підвищеної концентрації нейротоксинів на фоні зниження бар'єрної функції печінки. Аналіз наявної інформації дає підставу зробити висновок, що найважливішими патогенетичними факторами у формуванні печінкової недостатності виступають амінокислотний дисбаланс, гіперамоніємія та низка інших метаболічних порушень.

Грунтовно представлена клініка ГПН з елементами патогенезу, приводяться сучасні класифікації печінкової недостатності. Вказано, що в патологічний процес

закономірно втягується нервова система і виникають психічні розлади, що формують стадії печінкової недостатності.

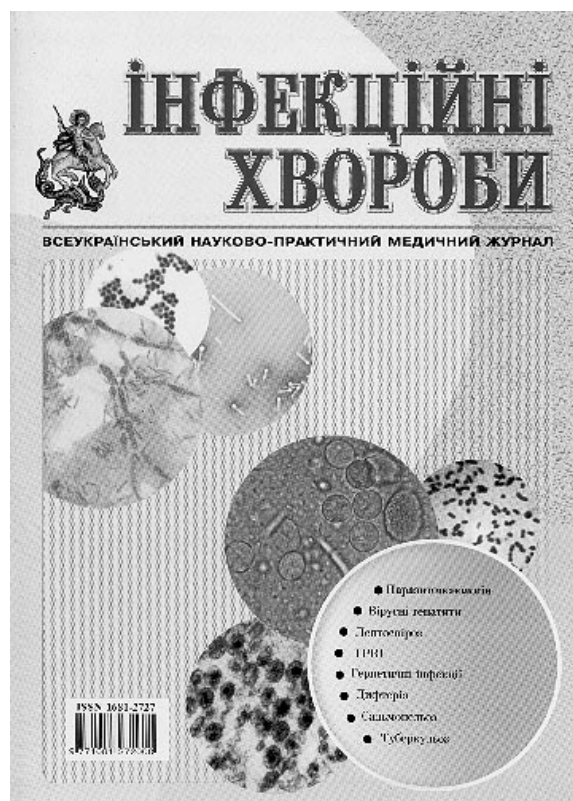
Достатньо важливим для клініциста є розділ, присвячений лікуванню ГПН. У ньому знайшли місце проблемні й організаційні питання лікування цього невідкладного стану та його ускладнень, програма інтенсивної терапії та загальні питання надання невідкладної спеціалізованої медичної допомоги. Окремо висвітлено етіотропну терапію ГПН, спричиненої облігатно гепатотропними вірусами та герпесвірусними інфекціями. Далі докладно представлені варіанти патогенетичної терапії, такі як інфузійно-дезінтоксикаційна й підтримка функції печінки, зниження накопичення та знешкодження ендогенних нейротоксинів (у першу чер-

гу, посилення метаболізму аміака), корекція енергетичних затрат, усунення провокуючих факторів або послаблення їх дії, лікування й профілактика печінкової недостатності й моніторинг внутрішньочерепного тиску, особливості призначення кортикостероїдної терапії; корекції згортальної та антизгортальної систем тощо. Окремо наведено дані про трансплантацію донорської печінки або гепатоцитів. У підсумку наголошено, що терапія ГПН стосується розряду інтенсивної і успіх може бути досягнутий лише в тому випадку, якщо вона є превентивною й проводиться ще до розвитку енцефалопатії.

На нашу думку, монографія має важливе науково-практичне значення і буде цінною для профільних практичних лікарів.

*Член-кор. НАМН України, професор М. Андрейчин
(м. Тернопіль).*

Отримано 18.09.2014 р.



Шановні колеги!
ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
щоквартальний всеукраїнський
науково-практичний медичний журнал
«Інфекційні хвороби»,

що регулярно видається вже 20-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, лікарів-лаборантів, інших практикуючих лікарів, а також працівників санітарно-епідеміологічної служби.

Передплатний індекс 22868. Ціна на 3 міс. (один номер) – 66 грн 55 коп., на 6 міс. – 133 грн 10 коп., на 12 міс. – 266 грн 20 коп. Передплата приймається у кожному поштовому відділенні України.

Видавництво «Укрмедкнига»

**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 чи телефон, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1 інтервал, кегль 12, шрифт Times New Roman. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту, записаного у форматі DOC чи 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 чи JPG. З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

3. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, пацієнти (матеріали) і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

6. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

7. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Тільки у разі цитування фундаментальних праць допускаються посилання на окремі раніші публікації. Список літератури наводиться у двох варіантах: перший оформляється відповідно до «Прикладів оформлення бібліографічного опису в списку джерел» (Бюлетень ВАК України. – 2007. – № 2); другий – джерела латиницею у транслітерованому вигляді (механічна передача кириличного тексту й окремих слів латиницею при другорядній ролі звукової точності – можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.kh.ua/>). Ідентифікацію статті наводити за doi.

Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті, незалежно від мови оригіналу.

8. До усіх статей додаються короткі україно- та англомовні резюме з ключовими словами, а, відповідно до вимог міжнародних баз даних наукової літератури *Scopus*, *Index Copernicus* і *DOAJ* – ще й розширене резюме (1,5-2 сторінки – близько 6 тисяч знаків) та ключові слова англійською мовою. Задля гарантії якості перекладу воно має бути завізоване представником кафедри іноземних мов університету чи фахівцем бюро перекладів.

9. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки.

10. 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

