

IMMUNITY LEVEL TO DIPHTERIA AND TETANUS AMONG VACCINATED CHILDREN IN MYKOLAIV REGION

O.P. Selnikova, L.M. Chudna, H.V. Moiseyeva, I.L. Marychev

SUMMARY. Morbidity by diphtheria among different age groups in Ukraine have been analysed. The results of investigation of collective immunity to diphtheria as

a whole in Ukraine and in Mykolaiv region for the latest years are adduced. Study results of antidiphtheria and antitetanus immunity in 63 children of Mykolaiv region with morbidity analysis by these infections in the mentioned age group are presented. The monitoring results of variations of specific DTP vaccine series quality indices, which was used for immunization have been analysed. The conclusions in respect of immunogenicity of DTP vaccine of domestic manufacturing are made.

© Копча В.С., Андрейчин М.А., 2004
УДК 616.935-06:616:343

В.С. Копча, М.А. Андрейчин

УРАЖЕННЯ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ШИГЕЛЬОЗІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Шляхом обстеження 40 хворих на гострий шигельоз апробовано інформативність біохімічного маркера ураження тонкої кишки – її білка, що зв'язує жирні кислоти (i-FABP), у сироватці крові. Доведено, що у 40 % таких пацієнтів поряд з товстою кишкою уражається й тонка, що дає змогу виділяти ентероколітну форму цієї недуги. Розвиток такої клінічної форми удвічі частіше спричиняють шигели Зонне, ніж Флекснера. Швидка елімінація із сироватки крові дозволяє використовувати i-FABP не тільки для ранньої діагностики ентериту, але і для встановлення повноти одужання після перенесеного шигельозу чи іншої гострої кишкової інфекції (ГКІ).

Згідно з класифікацією В.І. Покровського та М.Д. Ющука (1994), шигельоз поділяється на три форми: гостру, хронічну і шигельозне бактеріоносійство. Гострий шигельоз має колітний, гастроентероколітний і гастроентеритний клінічні варіанти, кожен з яких може мати легкий, середньотяжкий (із зневодненням I-II ступеня) і тяжкий ступінь (із зневодненням III ступеня) [1]. Примітно, що зазначені, а також деякі інші автори [2-5] не виділяють ентероколітного клінічного варіанту недуги.

Інші науковці такої думки не поділяють і зазначають, що поряд з ознаками гострого коліту при шигельозі можливе ураження слизової оболонки тонкої кишки (звичайно у формі катарального ентериту). У таких випадках говорять про ентероколітну форму хвороби, при якій можуть виявлятися

ознаки інфекційного токсикозу, зневоднення і коліту [6-8]. Щоправда, в такому разі можлива мікст-інфекція. Так, часто трапляються змішані вірусно-бактерійні інфекції, у 47 % хворих дітей – поєднання з ротавірусною хворобою [9] або із супровідними хронічними хворобами (дуоденіт, панкреатит, дисферментемія).

Такі розбіжності частково зумовлені вадами обстежень хворих. Адже, діагностуючи синдром ентериту, дослідники керувалися передусім клінічними даними та змінами копрограм, які не вирізняються достатньою специфічністю, а при комбінації з проявами коліту – й поготів.

Однак у середині 80-х років збіглого століття з урахуванням значущості таких характеристик біохімічних маркерів ішемічного пошкодження тканин, як клітинна локалізація, розчинність у воді, кліренс, специфічність і швидкість виявлення у плазмі, був запропонований новий маркер ранньої діагностики пошкодження відповідних тканин – білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP – *fatty acid binding protein*). FABP – цитоплазматичні протеїни, що містяться в тканинах, в яких активно метаболізуються жирні кислоти (серце, печінка і кишечник). FABP беруть участь у захопленні, транспорті та метаболізмі жирних кислот. Розрізняють 9 типів FABP, кожний з яких кодується власною генетичною послідовністю, відрізняється імунними властивостями і міститься в певних тканинах, зокрема в міокарді – *heart-type* (h-FABP) і тонкій кишці – *intestine-type* (i-FABP) [10].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

FABP є малими (біля 15 кДа) внутрішньоклітинними протеїнами з високим ступенем тканинної специфічності. Ішемічне пошкодження клітин гістологічно характеризується відсутністю або низьким рівнем FABP у місцях, де є значна кількість уражених клітин, та появою їх у крові. Відтак, рівень FABP у зазначених біологічних рідинах свідчить про ступінь пошкодження тонкої кишки при ішемії, інфекційному запаленні тощо [11, 12].

Метою роботи було з'ясування ступеня ураження тонкої кишки при гострому шигельозі за допомогою специфічного маркера ушкодження слизової оболонки тонкої кишки – i-FABP.

Матеріали і методи

Обстежено 40 хворих на бактеріологічно підтверджений гострий шигельоз (Зонне – 18, Флекснера – 22). Легкий ступінь хвороби встановлено у 6 (15 %), середньотяжкий – у 26 (65 %), тяжкий – у 8 (20 %) обстежених осіб. Усі хворі – жінки віком 19-45 років, які належали до режимного закритого закладу.

Негативні результати мікробіологічного дослідження на сальмонели, стафілококи та інші патогенні збудники ГКІ та вірусологічного дослідження випорожнень дали змогу зі значним ступенем імовірності заперечити наявність іншої супутньої ГКІ. Хронічної патології органів травлення у досліджуваних осіб також не було. Інші пацієнти, в яких були прояви гастритного синдрому, до обстеження не включалися. Таким чином, обстежували тільки хворих з ймовірною ентероколітною і колітною клінічними формами недуги.

Пацієнти з легким ступенем тяжкості шигельозу отримували механічно та хімічно щадну дієту, а із середнім і тяжким ступенем – ще й 5-денну терапію фуразолідом по 0,1 г 4 рази на добу.

З метою кількісного визначення i-FABP у сироватці крові використовували i-FABP-твердофазовий ELISA (ензимно-зв'язаний імуносорбентний) набір, заснований на принципі «сендвічу». Набір має мінімальний детекційний рівень 20 пг/мл і можливість виміру в межах від 20 до 5 000 пг/мл.

Метод заснований на захопленні антитілами людського i-FABP під час інкубації зразків сироватки крові та стандартів у мікротитраційних лунках, покритих антитілами до них.

У лунки додавали стрептавідин-пероксидазний кон'югат, що специфічно реагує з трейсерним (біотинальним другим) антитілом, зв'язаним з i-FABP. Надлишок стрептавідин-пероксидазного кон'югату видаляли промиванням, і в лунки після цього додавали тетраметилбензидин-субстрат. Колір насичувався пропорційно до кількості i-FABP у зразку. Ензимну реакцію зупиняли додаванням лимонної кислоти, і тоді вимірювали абсорбцію на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. Будували стандартну криву абсорбції проти відповідних

концентрацій відомих стандартів. Концентрацію людського i-FABP у зразках визначали за стандартною кривою.

Аналізували клінічні особливості шигельозу, результати копрологічного дослідження, а також вміст i-FABP у сироватці крові, який визначали в період розпалу шигельозу (4-6-а доба недуги) і під час ранньої реконвалесценції – при стиханні клінічних проявів (10-12-а доба хвороби).

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх хворих недуга розпочиналася гостро. Пацієнти скаржилися на озноб, відчуття ломоти і слабкості в усьому тілі, загальне нездужання, зниження чи відсутність апетиту, біль голови, запаморочення при вставанні з ліжка, біль у животі (помірний при легкому ступені) та різко виражений при тяжкому ступені недуги.

У 82,5 % хворих біль локалізувався за ходом товстої кишки, в 77,5 % – у проекції сигмоподібної кишки, в 15,0 % біль був розлитим, у 17,5 % – містився в епі- та мезогастрії. Біль з'являвся в основному перед актом дефекації і був переймистим. У 82,5 % осіб пальпаторно визначали спазмовану і болючу сигмоподібну кишку. Тенезми встановлені в 70,0 % обстежуваних. Завжди знаходили осугу язика, сухість слизової оболонки ротової порожнини.

Пульс у більшості хворих (переважно при середньому і тяжкому ступенях) був лабільним.

Частота випорожнень досягала 4-10 (при легкому ступені тяжкості), 11-20 (при середньому ступені) і більше 20 разів за добу (при тяжкому ступені). Залежно від тяжкості недуги температура тіла коливалася від субфебрильних цифр до 40 °С й утримувалася від декількох годин до 5-7 діб. Консистенція випорожнень коливалася від кашкоподібної або напіврідкої до водянистої. Макроскопічно завжди виявляли слиз (від незначної до великої кількості), часто – й домішки крові (40,0 %).

За даними ректороманоскопії, стан слизової оболонки товстої кишки в основному віддзеркалював тяжкість недуги (табл. 1): катаральне запалення частіше діагностували при легкому ступені тяжкості, а деструктивні форми проктосигмоїдиту – переважно у хворих із середнім і тяжким ступенем.

На наявність ентериту вказували такі клінічні ознаки: гурчання і розлитий біль у животі, а також здуття живота – у 22,5 % хворих, рясні й пінисті випорожнення з грудками неперетравленої їжі – у 15,0 %, прояви зневоднення II ступеня – в 12,5 % осіб. Лише в окремих випадках копрологічне дослідження давало можливість судити про недостатність травлен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Стан слизової оболонки товстої кишки у хворих на шигельоз (за даними ректороманоскопії)

Ступінь тяжкості хвороби	Число хворих	Проктосигмоїдит							
		катаральний		геморагічний		ерозивний		виразковий	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Легкий	6	5	83,3	-	-	1	16,7	-	-
Середній	28	5	17,9	10	35,7	9	32,1	4	14,3
Тяжкий	6	-	-	3	50,0	1	16,7	2	33,3
Всього	40	10	25,0	13	32,5	11	27,5	6	15,0

ня у тонкій кишці, що могло розцінюватися як прояви ентериту: жовтий колір випорожнень (у 17,5 % випадків), помірна кількість м'язових волокон, нейтрального жиру, жирних кислот, мил (у 20,0 %) і багато крохмалю, перетравлюваної клітковини та йодофільної флори (у 15,0 % хворих). Відтак, на підставі клінічних, копрологічних та інструментальних досліджень ентероколітну клінічну форму хвороби щонайбільше діагностували у 9 (22,5 %) осіб.

Більш переконливі дані про наявність ентериту в хворих на шигельоз отримали при визначенні i-FABP у сироватці крові. Так, в період розпалу захворювання (4-6-а доба недуги) у 16 (40,0 %) осіб рівень i-FABP перевищував пороговий (20 пг/мл): частіше при шигельозі Зонне – 11 (68,8 %) пацієнтів й удвічі рідше при дизентерії Флекснера – 5 (31,2 %) хворих (табл. 2).

З 16 осіб, в яких було виявлено біохімічний маркер ентериту, при легкому ступені недуги вміст i-FABP становив (76,6±25,7) пг/мл (межі коливань від 51,0 до 128,0 пг/мл), при середньотяжкому – (306,0±80,6) пг/мл (від 51,0 до 800,0 пг/мл), а при тяжкому – (560,0±240,0) пг/мл (від 320,0 до 800,0 пг/мл). Встановлено, що рівень i-FABP при легкому ступені недуги достовірно нижче, ніж при середньому і тяжкому (P<0,05).

Медіана вмісту i-FABP у сироватці крові під час розпалу недуги становила 282,75 пг/мл, причому у разі шигельозу Зонне середнє значення цього показника досягало (274,5±85,3) пг/мл, а при дизентерії Флекснера – (300,8±130,2) пг/мл (P>0,05).

У період ранньої реконвалесценції (10-12-а доба хвороби) i-FABP у сироватці крові жодної з пацієнток вже не визначався.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від наявності i-FABP у сироватці крові та виду шигельозу

Шигельоз	Рівень i-FABP											
	субпороговий (n=24)						вище порогового (n=16)					
	Ступінь тяжкості											
	легкий		середньо-тяжкий		тяжкий		легкий		середньо-тяжкий		тяжкий	
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Зонне (n=18)	1	2,5	5	12,5	1	2,5	2	5,0	8	20,0	1	2,5
Флекснера (n=22)	2	5,0	12	30,0	3	7,5	1	2,5	3	7,5	1	2,5
Всього	3	7,5	17	42,5	4	10,0	3	7,5	11	27,5	2	5,0

Примітка. % – відсоток від усіх хворих (n=40).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою ілюстрації ентероколітної форми шигельозу наводимо витяг з історії хвороби.

Пацієнтка В., 27 років, госпіталізована на 3-ю добу хвороби. Захворіла разом з 14 іншими особами під час харчового спалаху шигельозу Зонне. Гостро підвищилась температура тіла до 38,5 °С, з'явилися озноб, біль голови й розлитий біль у животі, несправжні поклики на низ, часті випорожнення зі слизом і прожилками крові (до 20 разів за добу). Діагноз при госпіталізації: «гострий шигельоз (клінічно та епідеміологічно), колітна форма».

Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда. Язик з брудно-сірою осугою. Пульс 90 за 1 хв, слабкого наповнення і напруження. Артеріальний тиск 100 і 70 мм рт. ст. Тони серця ослаблені. Живіт при пальпації м'який, різко болючий за ходом товстої кишки, особливо у лівій здухвинній ділянці. Сигмоподібна кишка ущільнена, спазмована, обмежено рухома. Печінка, селезінка не збільшені. Кал рідкий, зі значною кількістю слизу і прожилками свіжої крові.

При ректороманоскопії на 4-у добу хвороби виявлено геморагічний проктосигмоїдит: слизова оболонка гіперемічна, набрякла; складки потовщені. У просвіті та на стінках кишки велика кількість слизу, нерівномірно перемішаного з кров'ю. Помітні численні діapedезні крововиливи й крупніші геморагії.

Аналіз крові: ер. 3,95 Т/л, гем. 106 г/л, КР 0,8, лейкоц. 10,1 Г/л; еоз. 1 %, п. 23 %, с. 59 %; л. 13 %, м. 4 %; ШОЕ 16 мм/год; токсична зернистість нейтрофілів «+»; ЛПІ 2,88 од., ГПІ 3,04 од. Копрограма: кал рідкий, слизисто-кров'янистий; лейкоцити та еритроцити суцільно вкривають поле зору; незначна кількість нейтрального жиру, мил і неперетравлених волокон клітковини. Найпростіших, яєць глистів не знайдено. При бактеріологічному дослідженні калу виділена *S. sonnei*. РНГА з шигельозними і сальмонельозними діагностикумами негативна.

На 5-у добу недуги в сироватці крові виявлено і-FABP у концентрації 320 пг/мл.

На підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних діагностовано: гострий шигельоз Зонне, ентероколітна форма, середній ступінь тяжкості; геморагічний проктосигмоїдит.

Пацієнтка отримувала таке лікування: діету № 4, фуразолідон (0,1 г 4 рази на добу протягом 5 днів), парентеральні дезінтоксикаційні та регідратаційні розчини, кальцію глюконат, фестал. На 5-й день перебування в ізоляторі нормалізувалася температура тіла, ще через 2 доби зник біль у животі,

припинилися несправжні поклики на низ, тенезми, пронос. На 11-у добу і-FABP у сироватці крові не знайдено. Хвора виписана на 15-й день недуги в задовільному стані. У цей час ректороманоскопічна картина характеризувалася незначними ознаками катарального проктосигмоїдиту.

Таким чином, у значної частини хворих на гострий шигельоз виникають ураження тонкої кишки. До такого висновку доходять й інші дослідники [13, 14]. Однак реєстрація надпорогового рівня і-FABP у розпал хвороби (після 3-ї доби від початку захворювання) свідчить про те, що шигельозний ентерит не можна розглядати лише як швидкокомунічний (1-3-добовий) тонкокишковий компонент патогенезу цієї інфекції, коли шигели розмножуються у цьому відрізку кишки, а звільнення токсину може спричинити появу водянистих випорожнень. Як видно з наведених даних, і-FABP визначається у сироватці крові після ймовірного тонкошкового компоненту шигельозу. Причому розвиток супутнього ентериту більш притаманний для шигельозу Зонне і вдвічі рідше трапляється при дизентерії Флекснера.

З наростанням тяжкості недуги спостерігається тенденція до підвищення рівня і-FABP у сироватці крові. Однак концентрація білка, що зв'язує жирні кислоти, при шигельозі та, очевидно, інших ГКІ не висока порівняно з такою патологією, як інфаркт кишечника, коли і-FABP досягає 2 000-5 000 нг/мл і вище, чи інфаркт міокарда (в останньому випадку – h-FABP) [15, 16]. Це може бути доказом того, що ураження тонкої кишки при шигельозі швидше дрібновогнищеві. Швидка нормалізація цього біомаркери підтверджує гіпотезу про минаючі прояви ентериту. Очевидно, це може бути пов'язано з тим, що, з одного боку, шигели у просвіті тонкої кишки зазнають згубної дії травних ферментів, а з іншого – пасаж хімусу досить швидкий і тому в багатьох випадках ці бактерії не встигають повною мірою проявити свою цитопатичну дію. До того ж у цьому відділі кишечника збудники зазнають згубної дії інтерферонів, що виробляються інтерепітеліальними гранулоцитами, присутніми тут у значній кількості. Вони роблять епітеліоцити відносно резистентними до зараження шигелами й, очевидно, сприяють швидшому відновленню епітелію, ніж у товстій кишці [7].

Висновки

1. Біохімічним маркером, придатним для раннього виявлення ураження тонкої кишки при шигельозі, є поява і-FABP у сироватці крові.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Швидка елімінація i-FABP із сироватки крові дозволяє використовувати цей маркер не тільки для ранньої діагностики ентериту, але й для встановлення повноти одужання після перенесеного шигельозу.

3. За даними визначення i-FABP, у 40 % хворих на гострий шигельоз поряд з товстою кишкою уражається й тонка, що дає змогу виділяти ентероколітний варіант цієї недуги. Розвиток такої форми удвічі частіше спричиняють шигели Зонне, ніж Флекснера.

4. Якщо наявність i-FABP у сироватці крові прийняти за 100 % ознаку ентериту при гострому шигельозі, то клінічні та копрологічні ознаки ентериту засвідчують його наявність тільки в половині таких хворих (у 9 випадках з 16).

Література

1. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.
2. Ющук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Островский Н.Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика острой дизентерии Флекснера // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 1. – С. 29-32.
3. Мусабаев И.К., Расулев Р.М. Дизентерия. – Ташкент: Медицина, 1982. – 164 с.
4. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 418 с.
5. Класифікація інфекційних і паразитарних хвороб / М.А. Андрейчин, А.О. Руденко, О.Л. Ивахив, М.Д. Чемич. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 144 с.
6. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 856 с.
7. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
8. Гебеш В.В., Сухов Ю.А. Шигеллезы // Журн. практического врача. – 1997. – № 5. – С. 24-27.
9. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.

10. Meunier-Durmort C., Poirier H., Niot I. et al. Fatty acid-binding proteins and unsaturated fatty acids as endogenous bioregulators // Biochem. J. – 1996. – V. 319. – P. 483-487.

11. Wu A., Graff L. Role of heart fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 2000. – V. 46. – P. 718-719.

12. Kapetanios K., Pitsavos C., Vassiliadou K. et al. Heart fatty acid binding protein: the advent of a unique marker for the early detection of acute myocardial infarction patients // Eur. Heart J. – 2001. – V. 22 (Abstr. Suppl.). – P. 608.

13. Takeda I., Miwatani T. Bacterial diarrheal diseases. – Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1995. – 310 p.

14. Wolf D.C., Gianella R.A. Invasive pathogens // Consultations in Gastroenterology. – 1996. – V. 1. – P. 381-384.

15. Ishii J., Nomura M., Naruse H. et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more useful than cardiac troponin T and CK-MD isoforms for risk stratification in patients with acute coronary syndrome within 3 hrs after onset of chest pain // Circulation. – 2001. – V. 37. – P. 648A.

16. Kaptein W., Cheng S., Glatz J. et al. Early detection of acute myocardial infarction with the new marker fatty acid-binding protein: kinetic release and diagnostic value // Eur. Heart J. – 2000. – V. 21 (Abstr. Suppl.). – P. 524.

REFEAT K F INTESTINE AT SHIGELLkSIS

V.S. Kopcha, M.A. Andreychyn

SUMMARY. By the inspection of 40 patients with acute shigellosis is approved the informativeness of biochemical marker of defeat of small intestine – intestinal fatty acid binding protein (i-FABP) in the blood serum. It is proved, that in 40,0 % such patients both large bowel and small intestine are defeated, that enables to select the enterocolitic form of this illness. Shigella sonnei causes the development of such clinical form double more frequently than Shigella flexneri. Rapid elimination from blood serum allows to use i-FABP not only for early diagnostics of enteritis, but also for revealing the plenitude of convalescence after shigellosis or other acute intestinal infection.