

нижчим, ніж у дітей, що поступили на перший курс санаторно-курортного лікування ( $1,27 \pm 0,13$ , проти  $1,50 \pm 0,16$ ). Під впливом проведеної терапії виявлено подальше його зниження, що свідчило про перехід більшої частини дітей у групу спокійної активації (з  $1,27 \pm 0,13$  до  $1,01 \pm 0,16$ ).

Імунні показники при повторному надходженні знаходилися в діапазоні вікових норм, під впливом лікування визначалося достовірне збільшення показників комплекменту (порівняно з початковими показниками), достовірне поліпшення показників мукозального імунітету (секреторного імунoglobуліну А з  $(22,0 \pm 3,05)$  до  $(29,7 \pm 2,09)$  мг/л;  $p < 0,05$ ).

Порівняно з першим, після повторного санаторно-курортного лікування виявлені менші зміни таких показників, як вегетативна реактивність, індекс напруження, але тенденція до зниження напруження регуляторних систем зберігалася. Достовірно зменшилися показники втомлюваності і дратівливості (порівняно з першим разом), достовірно збільшувалися показники інтересу, покращали показники комфортності, що може свідчити про поліпшення загального стану обстежуваних дітей.

Ефективність (визначена за допомогою комплексної бальної оцінки клінічних і лабораторно-функціональних показників) санаторно-курортного лікування з використанням методики комплексної дії (питний режим, ентеросорбція з методикою черезшкірної лазерної дії з метою підвищення адаптаційно-компенсаторних реакцій) при першому надходженні склала 85,7 %, при повторному – 89,5 %.

**ВИСНОВКИ 1.** Для дітей, що знаходяться під тривалим впливом токсикантів, характерний астеничний синдром, наявність великого числа супутніх захворювань; зміни

захисних і адаптаційно-приспосувальних механізмів у вигляді відносного лімфо- і лейкоцитозу, еозинofilії, зниження показників мукозального, дисбалансі клітинного і гуморального імунітету, підвищенні напруження регуляторних систем з переважанням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи; змін психоемоційного стану (наявність високих показників втомлюваності, дратівливості, зниження показників інтересу, комфортності).

2. Проведене санаторно-курортне лікування з включенням в нього методики комплексної дії посиленого питного режиму, ентеросорбції і лазеротерапії сприяє нормалізації показників, що в цілому визначає достатньо високу (85,7 – при первинному і 89,5 % – при повторному санаторно-курортному лікуванні) ефективність заходів, що проводяться.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Критерії ефективності оздоровлення і санаторно-курортного лікування дітей із зон з радіонуклідним забрудненням: Н.П. Дриневский, Т.Ф. Голубова, В.І. Лисенко і співавт.: Метод. рекомендації. – Київ, 1993. – 26 с.
2. Наказ №180/115 від 14.05.2001 "Про затвердження Положення про медико-психологічну реабілітацію рятувальників аварійно-рятувальних служб та осіб, що постраждали внаслідок надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру і Положення про центри медико-психологічної реабілітації" Зареєстровано в Міністерстві юстиції України від 15 серпня 2001 р. за №701/5892.
3. Постанова Кабінету Міністрів України "Про єдину державну систему попередження і реагування на надзвичайні ситуації техногенного і природного характеру" 3.08.1998, № 1198.
4. Постанова Кабінету Міністрів України "Про порядок класифікації надзвичайних ситуацій". 15.07.1998. – № 1099.
5. Ськайлек Р. Психосоціальні наслідки катастроф // Кризисні події і психологічні проблеми людини. – Мінськ, 1997. – С. 28-48.

УДК 616.993.192.1-08-053.2

Пипа Л.В.

## ЕТИОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ЕТИОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ДІТЕЙ – Вивчалась ефективність антипротозойного препарату "Фансидару" у дітей з токсоплазмозом. Порівняльний аналіз лікування дітей тиндурином (в комбінації з сульфадимезином) і фансидаром показав більш високу активність останнього. Призначення фансидару проводилось з урахуванням швидкості процесів ацетилювання в організмі хворих дітей, що сприяло підвищенню ефективності лікування та зменшенню побічних проявів етіотропної терапії до 3,7 % (до визначення швидкості процесів ацетилювання побічна дія фансидару зустрічалась у 23 % хворих дітей, тиндурину в поєднанні з сульфадимезином – у 55 % випадків).

ЕТИОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВРОДЖЕНОГО І ПРИОБРЕТЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ДІТЕЙ – Изучалась эффективность антипротозойного препарата "Фансидар" у детей с токсоплазмозом. Сравнительный анализ лечения детей тиндурином (в комбинации с сульфадимезином) и фансидаром показал более высокую эффективность последнего. Назначение фансидару проводилось с учетом скорости процессов ацетилирования в организме больных детей, что способствовало эффективности лечения и уменьшению побочных действий этиотропной терапии до 3,7 % (до определения скорости процессов ацетилирования побочные эффекты встречались у 23 % больных детей, которые получали фансидар, и в 55 % случаев – при назначении тиндурина с сульфадимезином).

ETIOTROPIC THERAPY OF CONGENITAL AND ACQUIRED TOXOPLASMOZIS IN CHILDREN – The investigation of the effectiveness of antiprotzoal preparation "Fansidar" in children with toxoplasmosis was carried out. Comparative analysis of children treatment by tindurin in combination with sulphadimezine and fansidar has shown higher effectiveness of the last one. Administration of fansidar to children was conducted individually depending on acetylation phenotype that contributed to reducing of the side effect of preparation up to 3,7 % (before determining of the acetylation rate the side effects were found in 23 % of children who received fansidar) and in 55 % of children whom tindurin with sulfadimezine was administered.

**Ключові слова:** токсоплазмоз, лікування, діти.

**Ключевые слова:** токсоплазмоз, лечение, дети.

**Key words:** toxoplasmosis, treatment, children.

**ВСТУП** Токсоплазмоз – це вроджене або набуте хронічне паразитарне захворювання з тривалим перебігом, частим ураженням центральної нервової системи (ЦНС), органа зору та інших органів і систем [1]. Токсоплазмозна інфекція може сприяти мертворожденню, ранньому перериванню вагітності, народженню дітей з аномаліями розвитку, особливо зі сторони центральної нервової системи і органа зору, або може проявитися через роки специфічним ураженням очей, прогресуючою олігофренією, що надає цій інфекції особливого соціального значення [3, 10].

Своєчасна раціональна етіотропна терапія гострої токсоплазмозної інфекції здатна відносно швидко перевести маніфестне захворювання в латентне (інапарантна форма), тобто привести до клінічного одужання. При хронічному перебігу токсоплазмозу збудник менше піддається дії хіміотерапевтичних препаратів, тому хвороба важко піддається лікуванню, часто рецидивує [6, 7]. Однак препарати, які використовуються для лікування токсоплазмозу, особливо САП та похідні піриметаміну, токсичні [2]. Вони мають виражені побічні дії або зовсім не переносяться хворими. Антибіотики, які призначаються для лікування токсоплазмозу, особливо при ураженні ЦНС та органа зору (спіраміцин, кліндаміцин, азитроміцин), мають значно слабшу антипротозойну дію порівняно з піриметамінами та сульфаніламидами [6, 8].

Перспективним шляхом удосконалення фармакотерапії токсоплазмозу є розробка індивідуальних схем лікування окремих пацієнтів на основі застосування досягнень фармакогенетики. Відомо, що більшість препаратів, що містять аміногрупу, до яких відносяться сульфаніламідні препарати і піриметаміни, метаболізуються в організмі людини шляхом ацетилювання. Індивідуальна варіабельність активності ферменту може обумовити різні фармакологічні ефекти лікарських препаратів-субстратів N-ацетилтрансферази, сприяючи надлишковому ефекту при низькому рівні активності ферменту у повільних ацетиляторів та зниженому їх ефекту у швидких метаболізаторів [5,9].

Метою нашого дослідження було визначення ефективності при лікуванні токсоплазмозу у дітей антиплазмодійного препарату "Фансидару" з урахуванням швидкості процесів ацетилювання.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Протягом останніх п'яти років для лікування токсоплазмозу ми призначали швейцарський препарат фірми "Хоффман Ля-Рош" "Фансидар" 28 хворим дітям з вродженою токсоплазмозною інфекцією та 78 дітям з набутим токсоплазмозом. Фансидар являє собою комбінацію піриметаміну та сульфадоксину. Препарат має таблетовану та ін'єкційну форми. В одній таблетці та в ампулі (2,5 мл) міститься 500 мг сульфадоксину та 25 мг піриметаміну. Активність препарату заключається у взаємному потенціюванні обох компонентів. Етіотропна дія препарату по відношенню до токсоплазмозу заключається в блокуванні 2-х ферментів, які беруть участь в біосинтезі фолієвої кислоти в паразитах. Для обох компонентів, які входять до складу фансидару, характерний великий період напіввиведення і це дозволяє приймати його один раз у 5-7 днів, що зменшує побічний ефект і значно покращує переносимість препарату.

Для оцінки процесів ацетилювання у здорових і хворих дітей нами проведено фармакологічне тестування з сульфадимезином. Метаболіти сульфадимезину визначались в сечі за методом Bratton-Marshall.

Дітям, які виявились повільними ацетилянтами, включаючи новонароджених з транзиторною незрілістю ферментних систем, ми призначали фансидар з розрахунку 1 мг/кг

маси тіла по піриметаміну, в два прийоми, один раз в тиждень, протягом 6-8 тижнів (швейцарська схема). Дітям, які виявились швидкими ацетилянтами, препарат призначали кожний день протягом 7-10 днів з подальшим прийманням 1 раз на тиждень упродовж ще 4-х тижнів [4].

Групу порівняння склали вісім дітей з вродженим та 12 дітей з набутим токсоплазмозом, які як етіотропну терапію отримували тиндури (1мг/кг на добу) в комбінації з сульфадимезином (0,2 мг/кг на добу) циклічно: 2-3 цикли на курс, тривалість циклу 10 днів з перервою між циклами – 7-10 днів. При вродженому токсоплазмозі застосовували ці ж препарати курсами по 4-6 тижнів, чергуючи з 2-тижневими курсами ровоміцину (Дж. Ремінг і Г. Демодекс, 1990). Однак через погану переносимість препаратів дітьми як з вродженим, так і з набутим токсоплазмозом, тривалість циклів і курсів лікування ними не витримувалась, що впливало на результати лікування. Дані етіотропні засоби призначали без урахування фенотипу ацетилювання.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Ефективність фансидару в комплексі з патогенетичною та симптоматичною терапією оцінювали за клініко-лабораторними показниками. Для вродженого токсоплазмозу – це припинення прогресування процесу, регрес неврологічної симптоматики, зникнення запального процесу з боку очей, швидка позитивна динаміка гепатиту, прибавка у вазі, позитивні зміни даних нейросонографії, зникнення специфічних антитіл класу IgM та зменшення титру IgG-антитіл; при набутому токсоплазмозі – зникнення вираженого мононуклеозоподібного синдрому, лімфаденопатії, субфебрилітету, алопеції, патологічних змін з боку ЦНС тощо. Ефективність фансидару в складі комплексної терапії токсоплазмозу оцінювали, порівнюючи з ефективністю комбінації тиндури з сульфадимезином. Тиндури є препаратом групи піриметаміну і його метаболізм відбувається в організмі людини шляхом ацетилювання. Дану комбінацію препаратів ми призначали на початку нашої роботи без урахування швидкості процесів ацетилювання в організмі хворих на токсоплазмоз дітей. Дані таблиці 1 свідчать про ефективність тиндури і сульфадимезину при вродженому та набутому токсоплазмозі у дітей.

**Таблиця 1. Ефективність фансидару та тиндури при вродженому та набутому токсоплазмозі у дітей**

Вид токсоплазмозу	Кількість хворих		Ефективність					
			Повна		Часткова		Відсутня	
			Фансидар					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Вроджений	28	26,4	16	15,1	7	6,6	5	4,7
Набутий	78	73,6	56	52,8	16	15,1	6	5,6
Разом	106	100	72	67,9	23	21,7	11	10,3
Тиндури +сульфадимезин								
Вроджений	8	40	1	12,5	4	50	3	37,5
Набутий	12	60	4	33,4	3	25	5	41,6
Разом	20	100	5	25	7	35	8	40

Фансидар призначали 28 дітям з вродженим токсоплазмозом. Ефективність фансидару (повна або часткова) мала місце у 23 хворих, що склало 80,8 %. У 5-ти дітей з вродженим токсоплазмозом не було позитивних результатів від такого лікування, а саме у дітей з вродженим хронічним токсоплазмозом з органічними змінами з боку ЦНС і органа зору. У них мала місце колобома (1 випадок), двобічна катаракта (двоє дітей), прогресуючий декомпенсований гідроцефальний синдром (трьох дітей), постнатальна стійка гіпотрофія (двоє дітей). У 7 дітей з хронічним перебігом токсоплазмозу, який проявився у віддалені строки рецидивуючим двобічним хоріоретинітом, мав місце частковий ефект від виконаної терапії, що проявилось затуханням запалення, покращанням гостроти зору, однак через пізно встановлену етіологію хоріоретиніту повного відновлення зору не настало.

При гострому та підгострому перебігу набутого токсоплазмозу ефективність здійсненої терапії спостерігалась у всіх дітей. Підгострий перебіг токсоплазмозу проявився в'ялим затяжним міокардитом з артралгіями, лімфаденопатією (5 дітей), нефритом з алопецією (1 дитина). При хронічному набутому токсоплазмозі частковий терапевтичний ефект мав місце у 8 дітей з нейротрофічною формою токсоплазмозу внаслідок пізнього встановлення причини алопеції, у 3-х дітей з перенесеним арахноїдитом та однієї дитини з епісклеритом. Специфічна терапія токсоплазмозу була неефективною у 2-х дітей з хронічним перебігом набутого токсоплазмозу, який проявився однобічним ураженням лівого ока з ознаками пігментної дегенерації сітківки внаслідок перенесеного хоріоретиніту, та у 2-х дітей з тотальною алопецією токсоплазмозної етіології. Побічні прояви етіотропної терапії мали місце у 3-х дітей (2,3 %), що

проявилось алергічним висипом на шкірі та диспепсичним синдромом. Фансидар в комбінованій терапії був ефективним при гострому перебігу токсоплазмозу у 28 дітей, що склало 26,4 %, при підгострому – у 15 (14,2 %), при хронічному токсоплазмозі – у 52, що склало 49 %. В загальному терапія була ефективною у 94 з 104 дітей, що склало 89,6 %. Відсутність ефекту відмічено у 11 дітей, тобто в 10,3 % випадків, а саме, в однієї дитини з підгострим та у десяти хворих дітей з хронічним перебігом токсоплазмозу.

Дані таблиці свідчать, що позитивний ефект (повний і частковий) комбінованої терапії “тиндури + сульфадимезин” отримано у 7 дітей (58,4 %), з них при гострому перебігу токсоплазмозу – у 3 дітей (25 %), підгострому – в однієї дитини (8,3 %), при хронічному – у 3 дітей (25 %); відсутній – у 5 дітей (41,6 %) при хронічному токсоплазмозі. В загальному, у дітей, які отримували тиндури з сульфадимезином, позитивний ефект мав місце у 12 дітей, що склало 60 %, а саме, при гострому токсоплазмозі – у 5 дітей (25 %), при підгострому – у 2 (10 %) дітей, при хронічному – у 5 дітей (25 %). Не було ефекту від лікування у 8 дітей (40 %), з них в однієї дитини при підгострому перебігу токсоплазмозу і у 7 дітей при хронічному токсоплазмозі.

Таким чином, відсутність ефекту при терапії фансидаром спостерігалась лише у 10,3 % випадків, в той час як в групі дітей, які отримували терапію “тиндури + сульфадимезин”, – в 40 % дітей, тобто в 4 рази частіше, що можна пояснити частими побічними проявами цих препаратів, їх непереносимістю, що не завжди дозволяло провести повні цикли і, відповідно, курси лікування. Так, побічна дія комбінованої терапії тиндури з сульфадимезином зустрічалась у 55 % хворих дітей. Побічна дія фансидару до визначення у дітей фенотипу ацетилювання зустрічалась у 23 % хворих, однак після впровадження методики визначення у дітей з токсоплазмозом швидкості процесів ацетилювання і диференційованого підходу до призначення специфічної терапії, згідно з цим показником, побічні прояви лікування мали місце лише у 4 хворих (3,7 %). Різниця достовірна ( $P < 0,05$ ).

Опираючись на власний досвід та дані літератури, вважаємо, що лікування токсоплазмозу у дітей показано при гострому набутому токсоплазмозі в імунокомпетентних осіб з тяжким або тривалим перебігом хвороби, очною токсоплазмозі, хронічному токсоплазмозі з рецидивуючим перебігом, вродженому токсоплазмозі, токсоплазмозі в імунокомпрометованих осіб, гострому набутому токсоплазмозі у вагітних жінок.

Нами запропонована методика призначення фансидару залежно від клінічних форм та перебігу токсоплазмозу у дітей:

1. При вродженому токсоплазмозі в період новонародженості протягом 10 днів застосовуємо внутрішньовенно краплинно бісептол з подальшим 7-10-денним курсом метрагілу з розрахунку 1-1,5 мл/кг маси тіла 2 рази на добу. При ураженні ЦНС або органа зору ці препарати слід комбінувати з ровоміцином, який призначається в дозі 50мг/кг протягом 2-х тижнів. Після цього призначаємо фансидар. В першому півріччі його призначаємо без визначення фенотипу ацетилювання за схемою, як для повільних ацетиляторів. Тобто хворі отримували препарат з розрахунку 1-1,5 мг/кг один раз на тиждень протягом 4-6 тижнів, після чого призначався повторно ровоміцин протягом 2-х тижнів. В подальшому діти отримували таких 3-4 курси терапії упродовж року (патент на винахід 36974А від 22.06.2000 р.).

2. При гострому набутому токсоплазмозі в імунокомпетентних осіб фансидар призначається згідно з фенотипом

ацетилювання (1-2 курси). При ураженні ЦНС або органа зору фансидар комбінували з ровоміцином протягом 2-4-х тижнів.

3. Для лікування рецидиву хронічного токсоплазмозу призначали 1-2 курси фансидару (згідно з фенотипом ацетилювання) в поєднанні з ровоміцином.

Такий диференційований підхід до призначення специфічної терапії при токсоплазмозній інфекції з урахуванням фенотипу ацетилювання сприяв запобіганню побічних проявів фансидару та інших препаратів специфічної терапії, покращував ефективність лікування.

**ВИСНОВКИ** 1. Для більш ефективного лікування токсоплазмозу у дітей слід приймати швейцарський препарат “Фансидар”, який має пролонговану дію, що дає можливість зменшити кратність приймання і покращує його переносимість.

2. З метою оптимізації лікування токсоплазмозу доцільно під час призначення специфічної терапії визначати у хворих дітей фенотип ацетилювання, поліморфізм якого генетично обумовлений і може мінятися під дією інших чинників, однак від його активності залежить призначення дози і тривалості терапії, що дозволить запобігати побічній дії препаратів.

3. Під час призначення специфічної терапії немовлятам при вродженому токсоплазмозі слід користуватись схемою, яка має використовуватись у повільних ацетиляторів.

4. Необхідність проведення лікування хворих на токсоплазмоз визначається клінічною формою хвороби, ступенем її тяжкості та імунним статусом хворого.

Під час призначення специфічної терапії із застосуванням сульфаніламідів та препаратів групи піриметаміну слід всім дітям визначати в подальшому фенотип ацетилювання. Поліморфізм фенотипу ацетилювання генетично обумовлений, тому перспективним є продовження визначення швидкості ацетилювання у хворих на токсоплазмоз дітей, оскільки у більшій вибірці, можливо, можна буде виявити генетичну залежність схильності до хронізації токсоплазмозної інфекції та її маніфестного перебігу у дітей з різною швидкістю ацетилювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Асатова М.М. Роль токсоплазменной инфекции в формировании акушерской и перинатальной патологии: Дис... д-ра мед.наук. – Л., 1991. – 181 с.
- Клініка, діагностика та лікування перинатальних захворювань з групи TORCH: Метод. рекомендації / Л.М. Трубіна, В.А. Тишечкіна, М.В. Малікова та ін. – Одеса, 1997. – 27 с.
- Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. – М., 2002. – 251с.
- Піпа Л.В., Крамарев С.О. Лікування токсоплазмозної інфекції у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – №2. – С. 65-74.
- Тараховський М.Л., Малолетня С.В., Касьянчук Н.Р. Использование маркерных лекарственных препаратов для прогнозирования особенностей их окисления и ацетилирования у детей // I Укр. наук. конф. “Актуальні проблеми клінічної фармакології”. – Вінниця, 1993. – С. 43-44.
- Траякіна І.П. Клинические особенности токсоплазмоза и рациональные методы его лечения: Дис... канд. мед. наук. – М., 1992. – 145 с.
- Епидемиология, клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза: Метод. рекомендации / Л.И. Грачева, Д.Б. Гончаров. – М., 1996. – 16с.
- Fung H.B., Kirschenbaum H.L., Arnold J., Marie Schwartz. Treatment regimens for patients with toxoplasmic encephalitis. College of Pharmacy and Health Sciences. New-York, USA // Clin. Ther. – 1996, Nov. Dec:18(6). – P. 1037-56.
- Hein D.W. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis // Mutat. Res. – 2002. – Sep. 30:506-507. – P. 65-77.
- Holliman R.E. Congenital toxoplasmosis: prevention, screening and treatment // J. Hosp. Bifect. – 1995. – Jun.30, Suppl. – P. 179-190.