

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2009 Том XIV №1

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ
вул. Дзержинського, 9
редакція журналу
"Медичні перспективи"
Дніпропетровська державна
медична академія

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

medpers@dma.dp.ua
www.dsma.dp.ua

Засновник
Дніпропетровська державна медична академія

Реєстраційне свідоцтво
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради
Дніпропетровської державної медичної академії
(протокол № 7 від 26.02.2009р.)

Постановою президії ВАК України журнал
"Медичні перспективи" включено до переліку
видань, в яких можуть публікуватися основні
результати дисертаційних робіт
(Бюл. ВАК України №4, 1999р.)

Підписано до друку 12.03.2009р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк 12,1
Зам. № 90 Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
К.Д. Дука, **В.О. Козлов** (куратор розділу
"Теоретична медицина"), **В.М. Лехан** (куратор
розділу "Профілактична медицина"),
О.Є. Лоскутов, **О.В. Люлько** (заступник
головного редактора), **І.С. Мащенко**,
Т.О. Перцева, **Л.В. Усенко** (куратор розділу
"Клінічна медицина")

Склад редакційної ради

В.В. Абрамов (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**
(Київ), **В.О. Бобров** (Київ), **І.М. Бондаренко**
(Дніпропетровськ), **О.З. Бразалук**
(Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),
Г.М. Кременчуцький (Дніпропетровськ),
В.Й. Мамчур (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**
(Москва), **П.О. Неруш** (Дніпропетровськ), **Радд**
Полік (Великобританія), **В.О. Потапов**
(Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк** (Київ),
Ю.М. Степанов (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),
Тоні Хью Меррі (Великобританія),
М.Г. Шандала (Москва),
Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпропетровськ),
Х.-В. Шпрингорум (Німеччина),
К. Штайнбрюк (Німеччина),
Л.М. Юр'єва (Дніпропетровськ)

Літературні редактори Т.А. Крищенко,
І.М. Клименко

Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет
Л.М. Григорчук

Макетування та друкування

виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДДМА

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2009 Том XIV №1

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Опришко В.І., Нефьодов О.О., Мамчур В.Й.**
Фармакологічний аналіз механізму дії спазмолітичних засобів
- Степанський Д.О.** Біологічна роль грампозитивних каталазонегативних коків і методи їх виділення та ідентифікації
- Хоменко А.В.** Сучасні аспекти діагностики та лікування білатерального раку молочної залози
- Камінська М.О.** Порушення репаративної регенерації при переломах кісток у дітей

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Кіресва Т.В., Белослудцева К.О.** Особливості патології нижніх дихальних шляхів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів
- Школьник В.М., Бараненко О.М., Кальбус О.І.**
Когнітивні та депресивні порушення в клініці розсіяного склерозу
- Больбот Ю.К., Клименко О.В., Бордій Т.А., Калашнікова С.Ю.** Порушення стану здоров'я вихованців інтернатного закладу раннього віку та можливості їх реабілітації
- Криси А.Ю.** Імунологічний статус ефективності місцевого і системного застосування циклоферону в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту
- Ідашкіна Н.Г.** Ефективність відновлення прикусу зубів під час лікування переломів нижньої щелепи назубними дротяними шинами власної конструкції
- Урясьєва О.О.** Аналіз механізмів зміни агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів у хворих на криоглобулінемічний васкуліт
- Дорофєєва О.Є., Абрамов В.В., Смирнова О.Л.** Вплив значних фізичних навантажень на стан імунної системи спортсменів високого класу, які мають осередки хронічної інфекції
- Риженко С.А., Кременчуцький Г.М., Крижановський Д.Г., Кожушко М.Ю., Дикленко Т.В., Гамота І.О., Бредихина М.О., Дробот О.В.** Вплив рідкого пробіотику «А-бактерин» на мікробіоту кишечника осіб, хворих на туберкульоз легень
- Маргітїч С.В.** Дослідження сили та витривалості експіраторних дихальних м'язів і гемодинамічного забезпечення експіраторного зусилля у хворих на бронхіальну астму

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- Ванханен В.Д., Ластков Д.О., Усенко А.Д., Самсонов А.В., Ванханен Н.В., Григоренко А.А., Максимчук М.М., Белицкая Э.Н., Денисенко Н.М., Денисенко В.И., Лытко С.Б.** Модернізована класифікація і трактовка болезней алиментарного генеза
- Вітовська О.П.** Скринінг первинної глаукоми в Україні та його обґрунтування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

- Процюк О.В., Поканєвич Т.М., Линчак О.В., Тимченко О.І.** Цукровий діабет у вагітних жінок в Україні

THEORETICAL MEDICINE

- 5 **Opryshko V.I., Nefyodov O.O., Mamchur V.Io.**
Pharmacologic analysis of mechanism of spasmolytics action
- 12 **Stepans'kyi D.O.** Biologic role of gram-positive catalase-negative cocci and methods of their isolation and identification
- 16 **Khomenko A.V.** Modern aspects of diagnostics and treatment of bilateral mammary cancer
- 21 **Kamins'ka M.O.** Disorders of reparative regeneration in case of bone fractures in children

CLINICAL MEDICINE

- 27 **Kireyeva T.V., Byelosludtseva K.O.** Specific features of pathology of lower respiratory ways in HIV-infected patients
- 36 **Shkol'nyk V.M., Baranenko O.M., Kal'bus O.I.**
Cognitive and depressive disorders in clinical picture of multiple sclerosis
- 39 **Bol'bot Yu.K., Klymenko O.V., Bordiy T.A., Kalashnikova S.Yu.** Disorders of health state of pupils of children's home and possibilities of their rehabilitation
- 45 **Kryss A.Yu.** Immunologic status of efficacy of local and systemic use of cyclopheron in a complex treatment of chronic generalized periodontitis
- 51 **Idashkina N.H.** Efficacy of restoration of tooth occlusion in the course of treatment of mandible fractures with wire splints of authors' own construction
- 56 **Uryaseyeva O.O.** Analysis of mechanisms of changes of erythrocyte aggregation and leukocyte adhesion in patients with cryoglobulinemic vasculitis
- 61 **Dorofeyeva O.Ye., Abramov V.V., Smirnova O.L.**
Impact of significant physical loads on the immune system of high class sportsmen who have foci of chronic infection
- 65 **Ryzhenko S.A., Kremenchuts'kyi H.M., Kryzhanovs'kyi D.H., Kozhusko M.Yu., Dyklenko T.V., Hamota I.O., Bredyhina M.O., Drobot O.V.** Impact of liquid probiotic "A-bacterinum" on intestinal microbiota of the patients with pulmonary tuberculosis
- 69 **Marhitich S.V.** Investigation of strength and endurance of expiratory respiratory muscles and hemodynamic provision of expiratory effort in patients with bronchial asthma

PREVENTIVE MEDICINE

- 73 **Vanhanen V.D., Lastkov D.O., Usenko A.D., Samsonov A.V., Vanhanen N.V., Hryhorenko A.A., Maksymchuk M.M., Bilets'ka E.N., Denysenko N.M., Denysenko V.I., Lytko S.B.** Modernized classification and discussion of the diseases of alimentary genesis
- 79 **Vitovs'ka O.P.** Screening of primary glaucoma in Ukraine, its justification

SOCIAL MEDICINE

- 88 **Protsyuk O.V., Pokanyevych T.M., Lynchak O.V., Tymchenko O.I.** Diabetes melitus in the pregnant women in Ukraine

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2009 Том XIV №1

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

НАШІ ЮВІЛЯРИ

Лікар. Вчений. Педагог. Організатор. До ювілею професора Валерія Ігоровича Чергінця

93

Професор Кондратьєв В'ячеслав Олександрович (до 50-річчя від дня народження)

95

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

Відомому вченому, педагогу, хірургу Агафії Дмитрівні Христич - 100 років

97

Пам'яті Георгія Степановича Беспалова (1914-2008)

99

НАУКОВІ ПРАЦІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ "ЛАБОРАТОРНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ"

Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Резистентность к антимикробным препаратам основных бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций: взгляд в будущее

101

Перцева Т.А., Киреева Т.В. Ошибки диагностики и лечения внегоспитальных пневмоний (анализ качества оказания пульмонологической помощи жителям Днепропетровской области)

112

Шостакович-Корецкая Л.Р. Защищенные пенициллины при внебольничной пневмонии у детей

117

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Братусь О.В. Роль колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою у формуванні хронічного системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень

126

Перцева Т.А., Плеханова О.В. Уровень плазменного фибриногена у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от фазы заболевания

132

Болбот Ю.К., Бордій Т.А., Слатвіцький В.Г., Фоменкова Н.В., Єгоренко О.В., Уваров М.Б. Оцінка ефективності антибактеріальної терапії захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей

136

Шостакович-Корецкая Л.Р., Тимофеева Л.В., Маврутенков В.В., Милых Т.М., Чикаренко З.А., Черткова И.М., Чергинен А.В., Будаева И.В., Ахундова Ю.К., Черток В.А., Чумак В.И. Этиологическая структура гнойных менингитов по результатам микробиологических исследований в эпидемическом сезоне 2008

139

Братусь Е.В., Кононович О.С., Ювко Е.В., Хлопова Е.В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий методом двойных дисков

142

Степанов Ю.М., Власова О.М. Антибіотико-асоційовані порушення нормобіозу та кандидоз кишечника

144

Шостакович-Корецька Л.Р., Чергінєць А.В., Будаєва І.В., Якуніна О.М., Чикаренко З.О. Рациональна антибактеріальна хіміотерапія генералізованих форм менингококової інфекції у дітей

149

OUR HEROES OF THE DAY

Doctor. Scientist. Teacher. Organizer. To the jubilee of Professor Valeriy Ihorovych Cherhinets'

Professor Kondratiyev Vyacheslav Olexandrovych (to his 50-th jubilee)

IN COMMEMORATION OF A SCIENTIST

100-year jubilee of a known scientist, teacher, surgeon Ahaphia Dmytrivna Khristich

To commemoration of Heorhiy Stepanovych Bespalov (1914-2008)

SCIENTIFIC WORKS OF SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE "LABORATORY AND CLINICAL ASPECTS OF RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY"

Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreyeva I.V. Resistance to antimicrobial preparations of basic bacterial causative agents of nosocomial infections: a sight into future

Pertseva T.A., Kyreyeva T.V. Errors in diagnostics and treatment of extra-hospital pneumonias (analysis of quality of pulmonologic aid-rendering to the population of Dnipropetrovsk area)

Shostakovych-Korets'ka L.R. Defended penicillines in case of extra-hospital pneumonia in children

Pertseva T.A., Konopkina L.I., Bratus' O.V. Role of colonization of lower respiratory ways with bacterial flora in formation of chronic systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary diseases

Pertseva T.A., Plekhanova O.V. A level of plasma fibrinogen in patients with chronic obstructive pulmonary disease in dependence with a phase of a disease

Bolbot Yu.K., Bordiy T.A., Slatvits'kyi V.H., Fomenkova N.V., Yehorenko O.V., Uvarov M.B. Assessment of efficacy of antibacterial therapy in case of lower respiratory ways diseases in children

Shostakovych-Korets'ka L.R., Tymofeyeva L.V., Mavrutenkov V.V., Milykh T.M., Chykarenko Z.O., Chertkova I.M., Cherynets' A.V., Budayeva I.V., Akhundova Yu.K., Chertok V.A., Chumak V.I. Etiologic structure of purulent meningites by results of microbiologic investigations in epidemic season in 2008

Bratus' Ye.V., Kononovych O.S., Yuvko Ye.V., Khloпова Ye.V. Revealing of beta-lactamases of an extended spectrum by double discs method in gramnegative bacteria

Stepanov Yu.M., Vlasova O.M. Antibiotic-associated disorders of normobiosis and intestinal candidosis

Shostakovych-Korets'ka L.R., Cherhinets' A.V., Budayeva I.V., Yakunina O.M., Chykarenko Z.O. Rational antibacterial chemotherapy of generalized forms of meningococcus infection in children

- Курята А.В., Гейченко В.П., Караванская И.Л., Фарран Хабиб Али, Сабодаш А.В.** Опыт применения ингаляционного антибиотика у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ 150 **Kuryata A.V., Heichenko V.P., Karavanskaya I.L., Fahrran Habib Ali, Sabodash A.V.** Experience of inhalation antibiotic use in patients with infectious exacerbation of COPD
- Дегтярь В.А., Лукьяненко Д.Н., Носарь А.Е.** Рациональная антибактериальная терапия метаэпифизарного остеомиелита у детей 153 **Dehtyar V.A., Lukiyanenko D.M., Nosar' A.Ye.** Rational antibacterial therapy of metaepiphyseal osteomyelitis in children
- Кухарь О.П., Братусь Е.В., Волкова И.С.** Рациональная антибактериальная терапия тонзиллофарингита 157 **Kukhar' O.P., Bratus' Ye.V., Volkova I.S.** Rational antibacterial therapy of tonsillopharyngitis
- Маврутенков В.В., Маврутенкова Т.В., Мудракова И.М., Якунина О.М., Ткаченко В.Д., Подкопаяев В.С., Семилетова В.В.** Микробиологический пейзаж бактериальной суперинфекции при инфекционном мононуклеозе 159 **Mavrutenkov V.V., Mavrutenkova T.V., Mudrakova I.M., Yakunina O.M., Tkachenko V.D., Podkopayev V.S., Syemiletova V.V.** Microbiotic picture of bacterial superinfection in infectious mononucleosis
- Богацкая Е.Е., Дмитриченко В.В.** С-реактивный протеин как маркер тяжести течения внегоспитальной пневмонии 161 **Bohatskaya Ye.Ye., Dmytrychenko V.V.** C-reactive protein as a marker of severity of extra-hospital pneumonia course
- Авраменко И.В.** Особливості діагностики і помилки встановлення діагнозу негоспітальної пневмонії у вагітних 164 **Avramenko I.V.** Peculiarities of diagnostics and errors of diagnosis making in case of extrahospital pneumonia in pregnant
- Авраменко И.В.** Стандарты лечения негоспитальной пневмонии у беременных 167 **Avramenko I.V.** Standards of treatment of extra-hospital pneumonia in pregnant
- Шевченко О.П., Ткаченко В.Д., Крилова А.Н., Мильман А.Е., Яценко Г.П., Садова Л.В., Велкодна Т.М., Коваленко В.И.** Эффективность лечения острого тонзиллита кларитромцином 169 **Shevchenko O.P., Tkachenko V.D., Krylova A.N., Mil'man A.Ye., Yatsenko H.P., Sadova L.V., Velokodna T.M., Kovalenko V.I.** Efficacy of treatment of an acute tonsillitis with clarythromycin
- Кирсанова Т.О., Кузнецов С.В., Кузнецова В.М., Соломко С.С.** Теоретичне обґрунтування антибіотикотерапії дітей, хворих на ротавірусно-бактеріальну кишкову інфекцію 171 **Kirsanova T.O., Kuznyetsov S.V., Kuznyetsova V.M., Solomko S.S.** Theoretical justification of antibiotic therapy in children with rotaviral-bacterial intestinal infection
- Андросова М.С., Холіна О.А., Андросов Є.Д.** Склад, властивості й застосування ефірної олії коріандру посівного 175 **Androsova M.Ye., Kholina O.A., Androsov Ye.D.** Composition, properties and usage of coriander sowing essential oil
- Владзимирський А.В.** Анатомо-функціональні результати лікування пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю при використанні телемедицини: когортне ретроспективне дослідження 178 **Vladzimyrs'kyi A.V.** Anatomy-functional results of treatment of patients of orthopedic-traumatologic profile whilst using television medicine: cohort retrospective investigation
- Волянська Л.А., Романюк Л.Б., Калатай Н.Р.** Стан біотопу ротоглотки у дітей з частими респіраторними хворобами та антибіотикочутливість виявлених мікроорганізмів 182 **Volyans'ka L.A., Romanyuk L.B., Kalatay N.R.** State of biotope of oral pharynx in children suffering from respiratory diseases and sensitivity to antibiotics of the revealed microorganisms
- Шкільна М.І., Покришко О.В.** Антибіотикочутливість та стан мікрофлори товстої кишки хворих на алергічний дерматит і лямбліоз 185 **Shkil'na M.I., Pokryshko O.V.** Antibiotic sensitivity and state of microflora of a large intestine in patients with allergic dermatitis and lambliaosis
- Белай И.М., Русанов И.В., Белай А.И., Пругло Е.С.** К клинической фармакологии антибиотиков: принципы рациональной фармакотерапии 187 **Belay I.M., Rusanov I.V., Belay A.I., Pruhlo Ye.S.** To clinical pharmacology of antibiotics: principles of a rational pharmacotherapy
- Белай И.М., Русанов И.В., Белай А.И., Пругло Е.С.** Осложнения антибактериальной терапии в гериатрии 190 **Belay I.M., Rusanov I.V., Belay A.I., Pruhlo Ye.S.** Complications of antibacterial therapy in geriatric practice
- Белай И.М., Русанов И.В., Белай А.И., Пругло Е.С.** Взаимодействие антибиотиков: аспекты комбинированной терапии 191 **Belay I.M., Rusanov I.V., Belay A.I., Pruhlo Ye.S.** Interaction of antibiotics: aspects of a combined therapy
- Петленко Г.Н., Жорняк Н.А., Кваснецкая И.И., Рудобашта К.В., Беляя Л.П.** Изучение зависимости заболеваемости острыми кишечными инфекциями от обсеменённости объектов внешней среды патогенной и условно патогенной флорой 193 **Petlenko H.N., Zhornyak N.A., Kvasnetskaya I.I., Rudobashta K.V., Belaya L.P.** Study of dependence of acute intestinal infections rate on insemination of objects of the environment with pathogenic and conditionally-pathogenic microflora
- Абатуров О.С.** Рецензія на підручник "Клінічна імунологія та алергологія" / Г.М. Драннік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.; за редакцією проф. Г.М. Дранніка, Київ: Здоров'я. – 2006. – 888с. 194 **Abaturov O.Ye.** Review of a textbook "Clinical immunology and allergology" / H.M. Drannik, O.S. Prylutskyi, Yu.I. Bazhora et al.; edited by Prof. H.M. Drannik, Kyiv: Zdorov'ya. – 2006 – 888p.

УДК: 615.217 : 615.017 – 092.9

**В.І. Опришко,
О.О. Нефьодов,
В.Й. Мамчур**

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕХАНІЗМУ ДІЇ СПАЗМОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоелектрофізіології
(зав. – д. мед.н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова: біль,
спазмолітики, знеболення
Key word: pain, spasmolytics,
anaesthetization

Резюме. Проведен детальний аналіз матеріалів літератури по механізму действия и точкам приложения спазмолитиков, дополнена и упорядочена классификация этих лекарственных средств. В эксперименте изучено антиноцицептивное действие классических спазмолитиков (дротаверин 6 мг/кг, папаверин 9 мг/кг) и комбинированного препарата трамадола (20 мг/кг) с дротаверином (10 мг/кг). Комбинированный препарат имеет выраженный антиноцицептивный эффект, который превосходит анальгетическое действие препаратов в отдельности. Указанные изменения болевой чувствительности при использовании комбинации препаратов объясняются, вероятно, специфическими изменениями нейрофизиологической активности центрального серого вещества – антиноцицептивной структуры мозга – под влиянием дротаверина. Исследованные спазмолитики также показали себя хорошо со стороны антиноцицепции. Исследовано влияние дротаверина и папаверина на боль неспастического генеза.

Summary. The detailed analysis of literature materials on the mechanism of action and points of application of spasmolytics was carried out, classification of these drugs was supplemented and arranged. In the experiment antinociceptive action of classic spasmolytics (drotaverine 6 mg/kg, papaverine 9 mg/kg) and a combined drug – tramadole (20 mg/kg) with drotaverine (10 mg/kg) was studied. Combined drug has an expressed antinociceptive effect which exceeds an analgesic action of drugs when taken separately. Stated changes of pain sensitivity when using a combination of the drugs are probably explained by specific changes of neurophysiological activity of central gray substance – antinociceptive brain structure influenced by drotaverine. Studied spasmolytics also showed good antinociceptive effect. Influence of drotaverine and papaverine on pain of nonspastic genesis was investigated.

Найчастішим симптомом безлічі захворювань є біль, зокрема той, що супроводжується спастичними реакціями. Препарати, що купірують спазм, усувають ноцицептивне вогнище у внутрішніх органах і тим самим реалізують свій ефект як знеболювальні засоби.

Достатньо глибоко вивчені механізми периферичного компоненту у дії спазмолітичних засобів, проте практично немає даних про нейротропну дію міотропних спазмолітиків, про їх вплив на центральну нервову систему. Ці препарати досить часто застосовуються в клінічній практиці у поєднанні з іншими лікарськими засобами, у тому числі і з анальгетиками. Тому є цікавим саме цей аспект, що дає більш точне, широкомасштабне уявлення про дію спазмолітиків на організм в цілому.

Спазмолітичні засоби (грецьк. *spasmos* спазм, *sudoma* + *lysis* звільнення, позбавлення) –

лікарські засоби, що знімають спазм гладенької мускулатури внутрішніх органів [6]. Ці препарати за механізмом дії можна розподілити на 2 групи: міотропні та нейротропні.

Міотропні спазмолітичні засоби знижують тонус гладеньком'язових органів шляхом прямого впливу на біохімічні процеси в гладеньком'язових клітинах. В умовах *in vitro* вони знижують тонус всіх гладеньком'язових органів (органів черевної порожнини, судин, бронхів і т.д.). В умовах цілого організму окремі групи цих засобів проявляють тропізм до окремих гладеньком'язових органів і у зв'язку з цим використовуються переважно при певних клінічних показниках, наприклад, як антигіпертензивні або бронхолітичні засоби, болезаспокійливі засоби при болях спастичного характеру, супутній патології органів черевної порожнини і т. ін.

Нейротропні спазмолітики надають спазмолі-

тичний ефект шляхом порушення передачі нервових імпульсів у вегетативних гангліях або у ділянці закінчення вегетативних нервів, що стимулюють гладенькі м'язи.

Периферична дія неселективних міотропних спазмолітичних лікарських засобів розвивається за допомогою декількох механізмів. Один із найбільш значущих пов'язаний з інгібуванням фосфодіестерази (ФДЕ), збільшенням внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) або зменшенням внутрішньоклітинного циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ). Ці циклічні нуклеотиди є вторинними месенджерами для гладеньком'язових клітин різних органів (гладенької мускулатури шлунково-кишкового тракту (ШКТ), трахеї, бронхів, матки, сечоводів, судин і т. ін.). Імовірно, цАМФ у гладеньком'язових клітинах судин активує депонування кальцію в саркоплазматичному ретикулумі, знижуючи скоротність клітки, а цГМФ, навпаки, збільшує вільний пул кальцію в клітині, стимулюючи його вихід із внутрішньоклітинного депо, що призводить до підвищення утворення акто-міозинових комплексів і скорочення стінок судин. Потрібно відзначити, що існує і інша точка зору, що цГМФ може відігравати роль гальмівного агента в міоциті судин. Абсолютно протилежний ефект спостерігається в кардіо-міоцитах, де накопичення цАМФ, навпаки, стимулює скорочення серцевого м'яза. Можливо, це пов'язано з існуванням численних ізоферментів фосфодіестерази в різних тканинах (тканноспецифічні та тканинонеспецифічні) [4]. Ізоферменти ФДЕ відрізняються за фізичними та кінетичними характеристиками, субстратною (цАМФ або цГМФ) специфічністю, чутливістю до ендogenous активаторів і інгібіторів, чутливістю до фосфорилування за допомогою протеїнкіназ, розподілу в тканинах і локалізації в клітині. Так, відмінності у внутрішньоклітинному розподілі ізоферментів ФДЕ є важливим чинником, що визначає їх індивідуальну регуляторну роль. За даними серії експериментальних досліджень встановлено близько 7 різних сімейств ФДЕ: кальцій (Ca²⁺)-кальмодулін-залежні (ФДЕ I), цГМФ-стимульовані (ФДЕ II), цГМФ-інгібірувані (ФДЕ III), цАМФ-специфічні (ФДЕ IV), цГМФ-специфічні (ФДЕ V), фото-специфічні (ФДЕ VI), високоафінні (стійкі) (ФДЕ VII).

Крім цАМФ та цГМФ, в реалізації спазмолітичного ефекту препаратів бере участь кальмодулін, цитоплазматичний Ca²⁺-модулюючий білок. Кальмодулін функціонує як необхідний медіатор дії іонів Ca²⁺ в Ca²⁺-залежних

внутрішньоклітинних процесах: при збільшенні концентрації іонів Ca²⁺ в стимульованій клітині кальмодулін зв'язує їх, що призводить до конформаційної зміни молекули кальмодуліну, і вона набуває здатності зв'язуватися актин-міозиновою скоротливою системою.

Відомо, що спазмолітики, зокрема, дротаверин, папаверин, здатні взаємодіяти з кальмодуліном як його антагоністи. Вони перешкоджають утворенню активного комплексу Ca²⁺-кальмодулін і таким чином інактивують фермент. Крім того, антагоністи кальмодуліну здатні інгібувати і кальмодулін-залежні ФДЕ, деякі з них впливають на функцію Ca²⁺-каналів. Незважаючи на схожість у фармакодинаміці, окремі спазмолітики проявляють вказані ефекти різною мірою вираженості і в різному співвідношенні. Так, за даними експериментальних досліджень, дротаверин володіє слабкішою активністю як антагоніст кальмодуліну і значною активністю – як антагоніст Ca²⁺. Завдяки особливим властивостям його відносять, згідно з класифікацією антагоністів Ca²⁺, до групи антагоністів кальцію-антагоністів кальмодуліну [17]. А папаверин у 5 разів сильніше дротаверину як антагоністу кальмодуліну і не проявляє властивостей антагоністу Ca²⁺. І дротаверин, і папаверин практично не впливають на кальмодулін-залежні ФДЕ I типу.

Селективні міотропні спазмолітики – блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ділтіазем) інгібують проникнення іонів Ca²⁺ із позаклітинного простору в гладеньком'язову клітину, що запобігає спазму і сприяє розслабленню гладенької мускулатури. Але, в той же час, іони кальцію беруть участь у передачі ноцицептивного сигналу. Так, при стимуляції рецепторів ендogenousними лігандами або опіоїдними анальгетиками блокуються кальцієві канали мембран, що призводить до зменшення струму іонів кальцію в закінчення первинних афферентів у спинному мозку і порушує виділення медіаторів болю [15,16]. Крім того, зниження вільного пулу кальцію в нейронах спинного мозку приводить до пригнічення нейромедіаторних систем збудливих амінокислот. Це пояснює той факт, що на експериментальних моделях болю блокатори кальцієвих каналів зарекомендували себе як ефективні анальгетики [1].

Механізм дії нітратів цікавий тим, що він ставить під сумнів висловлене раніше припущення про активуючу роль цГМФ у міоцитах судин. Так, потрапляючи всередину клітин гладеньких м'язів судин та інших органів, нітрати взаємодіють із сульфгідрильними групами ендogenousних нітратних рецепторів з утворенням нітро-

зотіолів, з яких вивільняється N_2O , який потім перетворюється в NO . Група NO є ендogenousним релаксуючим чинником (ЕРЧ), який у фізіологічних умовах під впливом NO -синтетази утворюється з L -аргініну. ЕРЧ активує гуанілатциклазу, що приводить до накопичення цГМФ, який зменшує кількість іонізованого кальцію в гладеньком'язових клітках судин. Судини, у тому числі і коронарні, розширюються. На сьогоднішній день однією з причин спазму судин вважається брак NO в організмі. Похідні нітратів, заповнюючи дефіцит ЕРЧ, реалізують свій спазмолітичний ефект по відношенню до всіх гладеньком'язових клітин (судини, бронхи, ШКТ), тобто тут простежується чіткий зв'язок між накопиченням цГМФ і розслабленням судинної стінки.

У плазматичних мембранах гладеньком'язових клітин судин знаходяться кальцій-залежні калієві канали, які функціонують за принципом зворотного зв'язку: відкриваються при підвищенні до критичного рівня внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і навпаки. При їх відкритті іони калію виходять із клітин, що призводить до гіперполяризації мембран і пригнічення входження всередину клітини кальцію - м'язовий шар судинних стінок розслабляється. Так, активатори калієвих каналів (міноксидил, діазоксид) при застосуванні в кардіології покращують кровопостачання міокарда, зменшують тонус периферичних судин [5,13].

Натрієві (Na^+) канали відіграють фундаментальну роль в утворенні і проведенні електричних стимулів і можуть бути залучені в патогенез багатьох захворювань. На натрієвих каналах ідентифіковані ділянки скріплення для лікарських препаратів різних груп. Блокатори натрієвих каналів широко використовуються як антиаритмічні, протиепілептичні і місцевоанестезуючі засоби. Цікаво, що і міотропні спазмолітики впливають на обмін Na^+ . Так, в експериментальних дослідженнях показана наявність у дроптаверину спорідненості до Na^+ -каналів, при цьому його активність по відношенню до них в 10 разів вища, ніж до Ca^{2+} -каналів [3]. Дюспаталін (мебеверину гідрохлорид), що вибірково діє на гладеньком'язові клітини ШКТ, у терапевтичних дозах знижує проникність клітинної мембрани для Na^+ , опосередковано зменшуючи відтік калію (K^+) з клітини і блокуючи наповнення клітинного депо позаклітинним Ca^{2+} .

Серед різних форм болю найчастіше відмічається вісцеральний. Саме цей біль, позбавлений локалізації, характеризується тривалістю, розмитістю і дуже слабким ступенем

регуляції, акумулює в собі основні негативні ноцицептивні риси перцепції в індивідуальному і соціальному плані. Ці болі виникають при подразненні вісцеральної очеревини або розтягуванні капсул внутрішніх органів: печінки, селезінки, нирки, сечового міхура або спазмі / раптового розтягуванні якої-небудь ділянки шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи. Болі такого типу мають характер нападів і проявляються так званими коліками.

Серед больових рецепторів виділяють 3 типи вісцеральних ноцицепторів. Високопорогові механорецептори активуються при надмірному скороченні і спазмі порожнистих органів, формуючи гострий біль. Цей тип рецепторів поширений в серці, бронхах, жовчовивідних шляхах, тонкій і товстій кишці, сечоводах, сечовому міхурі і матці. Ноцицептори "інтенсивності" реагують на слабкі механічні стимули. Вони здатні збільшувати кількість розрядів при наростанні сили збудження, кодуючи інтенсивність стимулу. Такі рецептори виявлені в серці, стравоході, товстій кишці і сечовому міхурі. Ноцицептори, що "мовчать", збуджуються тільки в умовах ушкоджувального стимулу, пов'язаного із запаленням, ішемією, атрофією, некрозом тканини внутрішніх органів, що зумовлює тривалий дифузний біль [11]. Саме спазмолітичні препарати - бутилскополамін, мебеверин, папаверин, дроптаверин, спазмолен, альверин - утримують лідируючі позиції при лікуванні вісцерального болю слабкої і середньої інтенсивності (після проведення необхідних діагностичних заходів!). Крім ефективності, до переваг спазмолітиків у цій ситуації відноситься те, що вони не маскують симптомів «гострого живота».

На другому ступені, при тривалих болях, що посилюються, в животі, необхідно включати в терапію інші антиноцицептивні засоби [2], зокрема центральні або периферичні анальгетики.

Нами були досліджені класичні спазмолітики дроптаверин та папаверин стосовно динаміки зміни больового порогу в тесті «гарячої пластини». Тварини (білі нелінійні миші) поміщалися на металевий майданчик, що зафіксований на ультратермостаті «Specol - 10» (ГДР), де автоматично підтримується температура $55^{\circ}C$. Больовий поріг (у секундах) оцінювали за латентним періодом первинної захисної реакції (тривожне збудження, швидке відсмикування та облизування лап, підстрибування). Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили препарати, що досліджувалися (дроптаверин (6 мг/кг) та папаверину гідрохлорид (9 мг/кг)), контрольної –

дистильовану воду в об'ємі 1 мл/кг. Реєстрація больового порогу проводилася у вихідному стані та через 30, 60, 90 та 120 хвилин після введення засобів, що досліджувалися [10,12].

Результати наших експериментальних досліджень показали (рис.1), що дротаверин в дозі 6 мг/кг вже на 30-ій хвилині проявляв знеболювальний ефект +45,5%, максимум спостерігався на 60-ій хвилині +48,7%, на 90-ій хвилині

його активність почала знижуватися і склала +30% в порівнянні із вихідним фоном ($p \leq 0,05$). Папаверину гідрохлорид в дозі 9 мг/кг також проявив виражений антиноцицептивний ефект, вже на 30-ій хвилині дослідження +35,8%, пік анальгезії відбувався на 60-ій хвилині і склав +55%, а в подальшому спостерігалася зниження показників – на 90-ій хвилині +32,9% в порівнянні із вихідним фоном ($p \leq 0,05$).

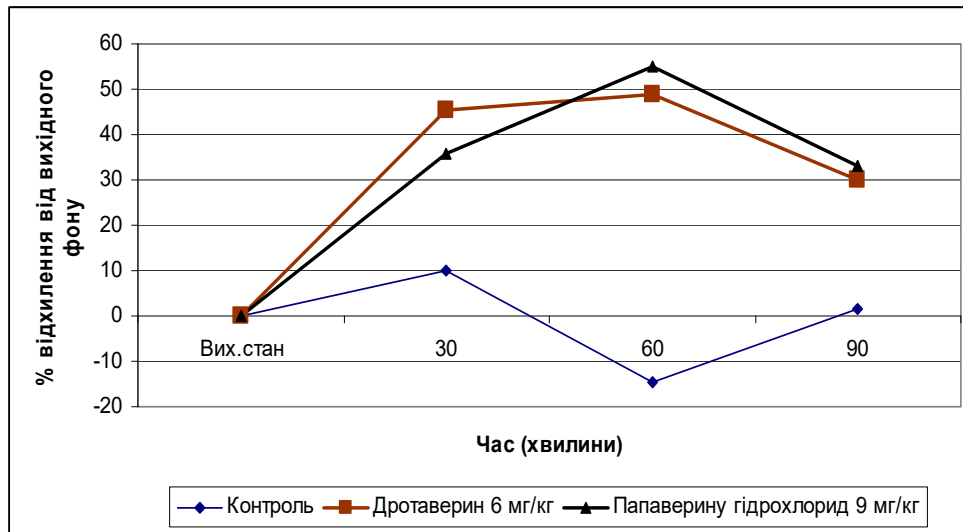


Рис. 1. Вплив дротаверину (6 мг/кг – в/о) та папаверину гідрохлориду (9 мг/кг – в/о) на поріг болю в тесті «гарячої пластини»

Отже, як дротаверин, так і папаверин підтвердили факт наявності знеболювального компоненту, що дає передумови для подальшого, більш поглибленого дослідження спазмолітичних лікарських засобів у боротьбі з болем неспастичного генезу.

Ми в своїй лабораторії отримали цікаві дані при комбінації дротаверину (10 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о)) з наркотичним анальгетиком трамадолом (20 мг/кг в/о), який володіє низьким наркогенним потенціалом. Так, у досліді на мишах в тесті "оцтово-кислі корчі" спостерігалася підвищення анальгетичної дії трамадолу при сумісному введенні з дротаверином (+77%, $p < 0,05$). Вісцеральний біль тісно пов'язаний із станом механорецепторів порожнистих органів, які активуються при спастичних процесах. Такий стан може спостерігатися під впливом біологічно активних речовин, що утворюються при нанесенні хімічного подразника, наприклад, оцтової кислоти, простагландинів, гістаміну, серотоніну. Тому в даному тесті дротаверин, як спазмолітик, викликав редукцію

болю, потенціюючи дію центрального анальгетика.

У досліді на кролях з імплантованими у структуру головного мозку біполярними ніхромовими електродами ми вивчали центральні нейротропні ефекти дротаверину як монопрепарату і у поєднанні з наркотичним анальгетиком трамадолом. Було встановлено, що комбінація даних препаратів, при одноразовому внутрішньоочеревинному (в/о) введенні інтактним кролям, зменшувала збудливість всіх досліджуваних нами структур головного мозку різною мірою. Найбільш сильний депримуєчий ефект при цьому виявлявся по відношенню до ретикулярної фармації (РФ) (на 31,37%, $P < 0,05$), слабкіше пригнічувалася фронтальна кора (ФК) (на 26,3%, $P < 0,05$). Спостерігалася зниження рівня збудливості дорсомедіальної мигдалини (ДММ) на 18,9 % ($P < 0,05$) і активація центральної сірої речовини (ЦСР) – на 27,8 % ($P < 0,05$). Трамадол, як монопрепарат, після одноразового в/о введення проявляв себе аналогічно дії комбінації, а дротаверин достовірно

змінював тільки збудливість ЦСР (+26,1%, $p < 0,05$) – антиноцицептивної структури мозку, не викликаючи при цьому змін збудливості інших структур головного мозку. Крім того, комбінований препарат трамадолу з дротаве-

рином послаблював гальмівний контроль РФ середнього мозку на ДММ і ДГ, зменшував пригнічувальний вплив ФК на ДГ (у 1,8 раза), а також активуючий вплив РФ на ФК (у 2,3 раза) (рис.2).

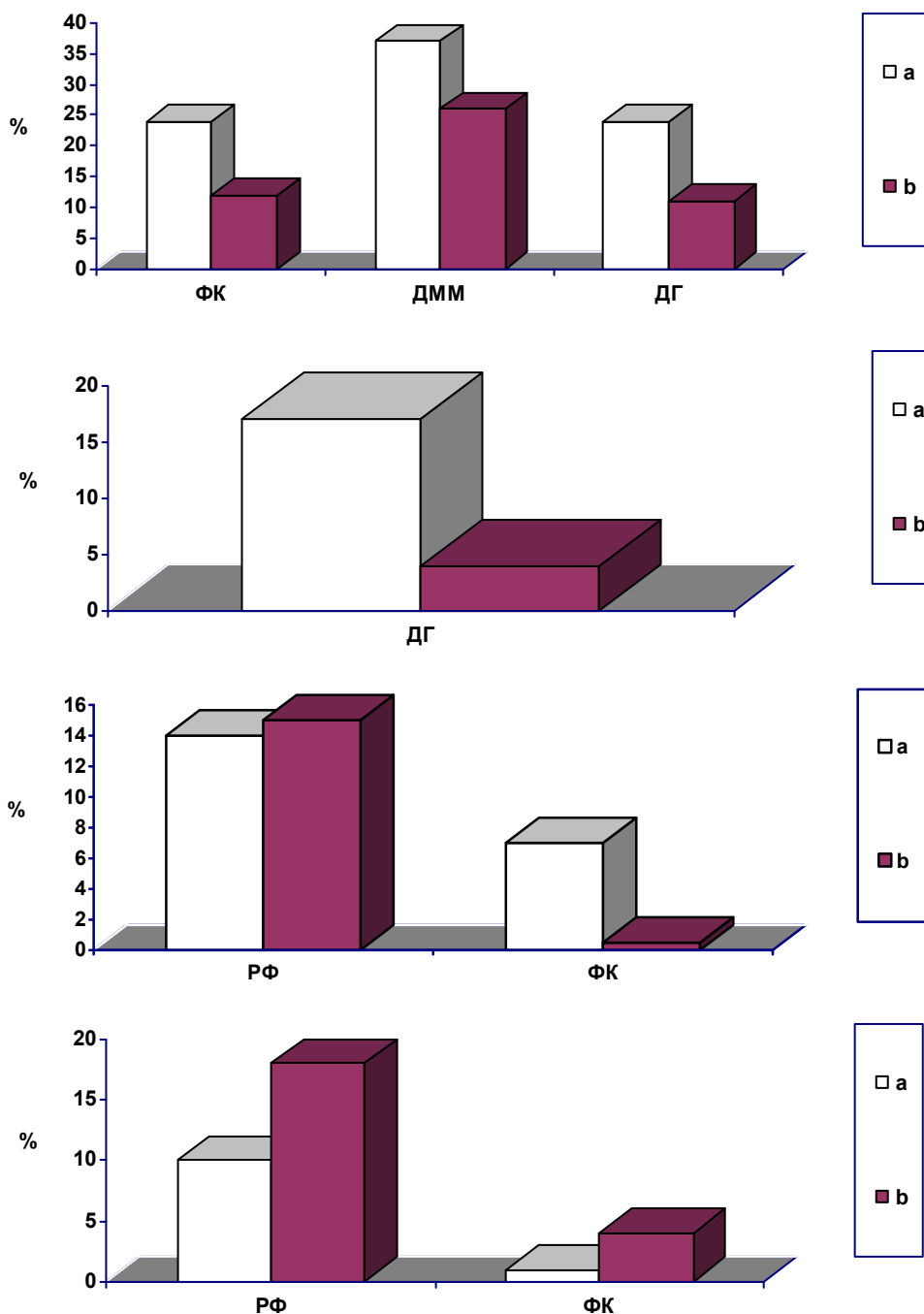


Рис. 2. Зміни збудливості структур головного мозку після підпорогового подразнення, що передус мезенцефалітичній ретикулярній формації (РФ – верхній ряд), фронтальної кори (ФК), дорсомедіального мигдалика (ДММ) та дорсального гіпокампу (ДГ – нижній ряд) при введенні комбінованого препарату трамадолу (20 мг/кг внутрішньшлунково (в/ш)) і дротаверину (10 мг/кг в/ш) інтактним кролям

Примітки: а - фон; б – анальгезія; * - відмінності достовірні ($p < 0,05$) при порівнянні із збудливістю до нанесення кондиціонуючого подразнення; + - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні із вихідним станом

Вибір препарату для фармакологічної корекції болю спастичного характеру в певній клі-

нічній ситуації проводиться з урахуванням специфіки локалізації і особливості ефектів окремих

представників ряду спазмолітиків. Так, ведучими в клінічному використанні при захворюваннях стравоходу, підшлункової залози, кишечника для зменшення і усунення болювого синдрому є

міотропні спазмолітики (дротаверин, папаверин) і антихолінергічні засоби (пірензепін, бутилскополамін, платифілін, метацин), при необхідності терапія доповнюється анальгетиками.

Сучасна класифікація спазмолітиків виглядає таким чином [9, із доповненнями]

Міотропні спазмолітики (МС)			
I. Неселективні МС			
Інгібітори фосфодіестерази:	похідні ізохіноліну	папаверин дротаверин	Папаверин Но-шпа, Но-х-ша та ін.
	похідні ксантину	теофілін	Еуфілін, Теопек
	препарати інших груп	бенциклан	Галідор
		пінаверій	Дицетел
II. Селективні МС			
1.Інгібітори кальцієвих каналів:	похідні дігідропіридину	ніфедипін	Коринфар, Адалат та ін.
		амлодипін	Норваск, Нормодипін, Азомекс та ін.
	похідні феніланіламіну	верапаміл	Ізоптин, Фіноптин, Лекоптин
2.Донатори оксиду азоту (нітрати)	похідні бензотіазепіну	ділтіазем	Кардил, Діакордин ретард
	нітрогліцерин		Нітронг форте, Нітро-мік та ін.
	ізосорбід дінітрат		Нітросорбід, Кардикет ретард та ін.
ізосорбід дінітрат		Плодин, Мононітросид та ін.	
3.Активатори калієвих каналів		Міноксидил, діазоксид	
4.Інгібітори натрієвих каналів		Мебеверин Дюспаталін	
Нейротропні спазмолітики			
1. М-холіноблока-тори (ХБ):	пр-ти красавки		Н-ка красавки
	бутилскополамін		Бускопан, Спазмобрю, Бускоцин
	платифілін		Платифілін
2. М- Н- ХБ	спазмолітин		Спазмолітин
3.Гангліоблокатори			Бензогексоній, Пирилен
4.Адреноміметики		Ізадрин, Орципреналін, Сальбутамол, Фенотерол, Адреналін	
5.Симпатоміметики		Ефедрин	
Комбіновані препарати, що містять спазмолітики			
Склад		Торгівельна назва	
Метамізол, пітофенон, фенпівериній		Баралгетас, Брал, Максиган, Спазмалгон, Спазмогард	
Парацетамол, діцикломін		Циклопар, Комбіспазм, Спазго	
Німесулід, діцикломін		Сиган	
Декстропропксифен, парацетамол, діцикломін		Спазмолекс, Спазмо-проксивон	
Альверил, сіметикон		Метеоспазміл	
Спазмолітики, отримані з лікарських рослин [7]			
Лікарська рослина		Препарати, що містять рослинні спазмолітики	
Душиця звичайна		Уролесан	
Валеріана лікарська		Валокордин, Настойка валеріани	
Тим`ян звичайний		Пертусин	
Пасифлора		Естракт пасифлори рідкий, Ново-пасит	
Ногітки лікарські		Калефлон, Настойка календули	
М`ята перцева		Пектусин, Валідол, Оліметин, Краплі Зеленіна, Корвалол, Меновазин ін.	
Крестовник широколистий		Платифілін	
Глід		Настойка глоду	

При патологічних станах жовчовивідної системи, зумовлених спазмом гладенької мускулатури жовчного міхура, проток і сфінктерів, також на першому місці у використанні стоїть група міотропних спазмолітиків (дюспаталін, магнію сульфат), препаратами другого ряду є антихолінергічні лікарські засоби (бутилскополамін (бускопан, бускопан плюс, спазмобрю)) [8].

Наявність вазодилатуючого ефекту у спазмолітичних засобів призвела до застосування цих препаратів у лікуванні судинних захворювань у хворих із церебральними і периферичними порушеннями кровообігу. Так, донатори оксиду азоту (нітрогліцерин і його похідні) використовують для купірування і профілактики нападів стенокардії [14]. Інгібітори кальцієвих каналів, зменшуючи гемодінамічне навантаження на міокард і послаблюючи судини, мають істотний вплив у лікуванні болю при ішемічній хворобі серця і гіпертензії.

Галуззю медицини, де міотропні спазмолітики продовжують достатньо широко використовуватися, є акушерство, оскільки для ряду міотропних спазмолітиків доведена відносна безпека застосування під час вагітності (наприклад, дротаверин при загрозі викидня).

ВИСНОВКИ

1. Міотропні спазмолітики, в певному значенні, є «золотим стандартом» медикаментозної терапії болю спастичного характеру. Багато хто з

них реалізує свій виражений терапевтичний ефект переважно в умовах порушення функції внутрішніх органів: при нападі жовчото-сечокам'яної хвороби, спазмі гладенької мускулатури матки, судин, що робить їх ефективними знеболювальними лікарськими засобами при болю даної етіології.

2. Папаверину гідрохлорид та дротаверин в умовах тесту «гарячої пластини» володіють анальгетичними властивостями різного ступеня вираженості відносно болю неспастичного характеру.

3. Застосування міотропного спазмолітика дротаверину у поєднанні з анальгетиком опіатного ряду трамадолом викликає сильнішу редукцію болю, потенціюючи дію центрального анальгетика (по тестах «оцтово-кислі корчі» і «гарячої пластини»). Вказані зміни больової чутливості при використанні комбінації препаратів пояснюються, ймовірно, специфічними змінами нейрофізіологічної активності центральної сірої речовини – антиноцицептивної структури мозку – під впливом дротаверину.

4. Поєднане використання опіатергічного анальгетика трамадолу і міотропного спазмолітика дротаверину може зробити знеболення безпечнішим, оскільки дозволяє досягти в експерименті більш вираженої анальгезії без збільшення дози трамадолу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андренергическая аналгезия / Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Страшнов В.И. – СПб.: 1994. – С. 54-55.
2. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Гастроэнтерология. – 2003. – №14 (109). – С. 23-27.
3. Белоусов Ю.Б. Но-шпа – классика спазмолитической терапии // Русский мед. журнал. – 2002. – Т.10, № 15. – С. 56-59.
4. Белоусов Ю. Б. Спазмолитические средства // Фармацевтический вестник. - 2001. - №36. – С. 235.
5. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Клиническая фармакология но-шпы: Методическое пособие для врачей. – М.: 2002. – 45 с.
6. Большой медицинский энциклопедический словарь / Под ред. В.И. Бородулина. – Изд. 4-е, испр. и доп. – М.: РИПОЛ классик, 2007. – 960 с.
7. Гродзінський А.М. Лікарські рослини. – К.: Головна редакція української радянської енциклопедії ім М.П. Бажана, 1990. – 544 с.
8. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Миотропные спазмолитики // Consilium-Provisorum. – 2001. – Т. 1, №2. – С. 1-4.
9. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Неспецифические миотропные спазмолитики: применение в современной медицинской практике // Фарматека. – 2001. – №8 (50). – С. 23-25.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2002. – 527 с.
11. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Воробейчик Я.М. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – №4. – С. 36-41.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 20-21.
13. Степанюк Г.И., Столярчук А.А. Фармакология. – Винница: Континент, 2005. – 154 с.
14. Сумин С.А. Неотложные состояния. – М.: Миа, 2002. – 323 с.
15. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Геотар-медицина, 2008. – 752 с.
16. Чурюканов В.В. Болеутоляющие средства: сравнительная оценка, механизмы действия, перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №5. – С. 6-7.
17. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Русский мед. журнал. – 2001. – Т. 9, №12. – С. 4-7.

УДК 579.84/86:57.083

Д.О. Степанський

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ГРАМПОЗИТИВНИХ КАТАЛАЗОНЕГАТИВНИХ КОКІВ І МЕТОДИ ЇХ ВИДІЛЕННЯ ТА ІДЕНТИФІКАЦІЇ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології
(зав. – д. мед. н., проф. Г.М.Кременчуцький)

Ключові слова: грампозитивні каталазонегативні коки, методи ідентифікації, інфекції

Key words: gram-positive catalase-negative cocci, methods of identification, infections

Резюме. В статті йдеться про особливості мало вивченої групи мікроорганізмів (грамположительні каталазоотрицательні кокки) і обобщаються мирові досягнення в методах їх виділення і ідентифікації. Особливо актуально питання виділення і ідентифікації стоїть в наше время, коли спостерігається зростання тяжких інфекцій, викликаних грамположительними каталазоотрицательними кокками. В зв'язі з великою актуальністю цього питання повинно привертати увагу не тільки мікробіологів, але і практикуючих лікарів.

Summary. The article dwells upon the peculiarities of the insufficiently explored group of microorganisms (gram-positive catalase-negative cocci) and generalizes the worldwide achievements in the methods of their distinguishing and identification. The problem of distinguishing and identification is particularly topical nowadays, when the rise of severe infections caused by gram-positive catalase-negative cocci is observed. Regarding a high actuality, this problem must draw attention both of microbiologists and practitioners.

В останні роки спостерігається наростання частоти важких інфекцій, викликаних грампозитивними, каталазонегативними коками, які раніше не враховувалися при виділенні культур збудників.

Група гем-негативних коків містить 12 родів. Представники родів усередині цієї групи розрізняються продукцією гідролази L-піролідонил-β-нафтиламід (L-pirrolidonyl-β-naphthylamide; PYR) і лейцинамінопептидази (LAP), здатністю гідролізувати ескулін у присутності солей жовчі, продукцією газу із глюкози, здатністю рости в присутності 6,5% NaCl і при 45°C, рухливістю, чутливістю до ванкоміцину та типом гемолізу [7]. У літературі з'являється все більше статей про аерококи, що викликають різні інфекції [6, 9]. Був описаний новий патогенний вид *A. urinae*, що викликає інфекції сечовивідних шляхів, ендокардити й сепсиси, які часто закінчуються летально у людей літнього віку й пацієнтів зі схильністю до сечових інфекцій [14]. Із крові та вагінального секрету були виділені аерококи, віднесені до роду *Aerococcus*, виду *A. christensenii* [15]. Із клінічних зразків (із крові хворих на пневмонію, ендокардит і у хворих із нез'ясованою клінікою) було виділено 16 культур, віднесених до виду *A. sanguinicola*. *A. sanguinicola* - каталазонегативні, вансоміцин-чутливі, грампозитивні коки, розташовані скупченнями та тетрадами, як всі види *Aerococcus*, крім *A. chris-*

tensenii (3 культури) [10]. На основі аналізу 16S rRNA gene sequence and DNA-DNA hybridization data була проведена рекласифікація виду *Pediosoccus urinaeequi*, віднесеного до роду *Aerococcus* з ім'ям *Aerococcus urinaeequi* comb. nov. [10] Р.А. Lawson et al. (2001) [5] провели філогенетичне й фенотипічне вивчення грампозитивних, каталазонегативних коків, виділених із сечі. Порівняльне вивчення послідовності генів 16S r-RNA показало, що виділені коки є новим видом роду *Aerococcus*. Було запропоновано класифікувати новий вид як *Aerococcus urinaehominis* sp. nov. [9].

Практичні мікробіологи часто не звертають увагу на описувані мікроорганізми через їхню нестандартність у відношенні біохімічних і фізіологічних властивостей, у результаті чого вони не враховуються в клінічних аналізах. Необхідна розробка спеціальних методів транспортування і їхнього зберігання, з огляду на те, що ці бактерії є факультативно анаеробними, мікроаерофільними, або облігатно аеробними. Ми поставили за мету проаналізувати спектр грампозитивних каталазонегативних ванкоміцин-чутливих коків, виділених із сечі хворих з інфекцією сечовивідних шляхів, що відносяться до аерококоподібних коків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом дослідження були аналізи сечі хворих, що надійшли в бактеріологічну лабо-

раторію кафедри мікробіології з лікарень м. Дніпропетровська. Забір і транспортування аналізів, а також ідентифікація мікроорганізмів проводились згідно з уніфікованими методиками [5, 9.]

Визначення продукції пероксиду водню досліджуваними культурами проводилось йодометричним методом [2]. Ідентифікація культур аерококів проводилася згідно з визначником бактерій Берджі [15]. З метою виявлення аерококів при дослідженні сечі було додатково введене індикаторне середовище з калій-йод-крохмальною системою визначення пероксиду водню, яка була розроблена Г.М. Кременчуцьким та співавт. [4]. Чутливість до антибіотиків визначалася методом дифузії в агар із застосуванням дисків [3]. Антагоністична дія аерококів по відношенню до тест-культури мікроорганізмів вивчалася з використанням методики відстроченого антагонізму [1].

Наявність каталазної активності визначалась за методикою: частину колонії поміщують на предметне скло або порожню чашку Петрі й спостерігають за появою пухирців після додавання краплі 3%-ого H_2O_2 .

Тест чутливості до ванкоміцину визначався за методом Facklam і Вашингтона [13].

LAP-тест визначає наявність ферменту лейцин-амінопептидази (синонім - лейцин-ариламідаза) і визначається за допомогою API - швидкої стрептококової системи (bioMerieux Vitek, Hazewood, Mo.) та комерційного швидкого дискового тесту LAP (Carr-Scarborough Microbiologicals, Inc., Stone Mountain, Ga.).

Ріст на 6,5% NaCl визначався відповідно до методу Facklam й Washington [13].

PYR-тест, тест на гідроліз ескуліну визначалися згідно із загальноприйнятими методиками [9].

Якщо проводилась вибірка ізоляція членів ванкоміцинрезистентних родів *Leuconostoc* й *Pediococcus*, використовувалось середовище Тар-Мартина, щоб пригнітити ріст нормальної флори й інших контамінантів [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження проводилися на базі мікробіологічної лабораторії Дніпропетровської державної медичної академії. Було проведено 2730 аналізів сечі, що надійшли в лабораторію з лікувальних установ міста. Виділені аерококоподібні мікроорганізми з сечі склали 3,7% (101 мікроорганізм). Всі штами були виділені від осіб з інфекціями сечовивідних шляхів (ІСВШ), не супутніх іншим захворюванням.

Таблиця 1

Перелік штамів аерококоподібних мікроорганізмів, виділених з аналізів сечі

Кількість культур	Діагноз
10	Хронічний пієлонефрит
61	Інфекції сечовивідних шляхів у вагітних
5	Гострий пієлонефрит
24	Хронічний цистит
101	

Всі виділені культури були грампозитивними, нерухомими коками 1,0- 2,0 мкм у діаметрі, розташовувалися парами та кластерами. У мазках із культур, вирощених на рідких живильних середовищах, вони розташовані тетрадами. На агаризованих середовищах бактерії утворюють біло-сірі колонії. На кров'яному агарі викликають α -гемоліз, можливо, за рахунок утворення H_2O_2 , хоча проведені нами модельні експерименти по введенню розчинів H_2O_2 в кров'яний агар не дали позеленіння кров'яного агару. На індикаторному середовищі з калій-йод-крохмальною системою продукція аерококами пероксиду водню дає характерну зону посиніння. Виділені аерококоподібні мікроорганізми були каталазонегативними факультативними анаеробами. Подібно до ентерококів, вони росли на середовищах, що містять 6,5% NaCl, але не росли при 45°C. Росли в молоці з 0,1% метиленовим синім без редукції. Розкладали різноманітні вуглеводи з утворенням кислоти, але не газу. На підставі даних, наведених у роботах [5, 10], нами було підсумовано у таблиці властивості виділених видів аерококів асимілювати вуглеводи, їхнє відношення до основних диференціальних тестів та їх ідентифікація.

Необхідно відзначити, що при інфекціях сечовивідних шляхів найчастіше виділялися *A. urinae* і *A. urogenitalis*, що відповідає даним літератури [5, 11]. Характерною особливістю *A. viridans* є поява кольорової реакції при їх зростанні на спеціальному індикаторному середовищі. Ця властивість використовувалася нами при їх ідентифікації. На фотографії представлені культури *A. viridans*, посіяні у вигляді бляшок на спеціальне середовище.

Розподіл різних видів аерококів на підставі здатності асимілювати вуглеводи і їхнє відношення до основних диференціальних тестів

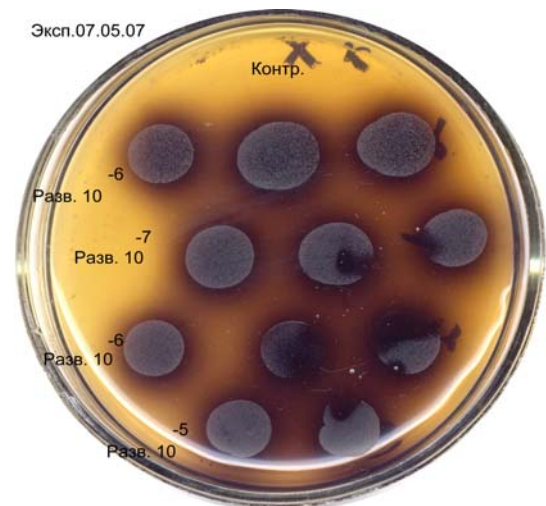
	<i>A. christensenii</i>	<i>A. sanguinicola</i>	<i>A. urinae</i>	<i>A. urinaeequi</i>	<i>A. urinaehominis</i>	<i>A. viridans</i>
Лактоза	-	-	-	вар.	-	+
Мальтоза	-	+	-	+	+	+
Манітол	-	-	+	вар.	-	вар.
Рибоза	-	-	вар.		+	вар.
Сахароза	-	+	+	+	+	+
Трегалоза	-	+	-	+	-	+
β-глюкуронидаза	-	+	+	-	+	вар.
Кисла пироглютамінова ариломидаза	-	+	-	-	-	+
Лейцин-ариламідаза	-	+	+	-	-	-
Аргінін-гідролаза	-	+	-	-	-	-
Гідроліз гіпурату	вар.	+	+	-	+	+
Гідроліз ескуліну	-	+	-	-	+	вар.
Кількість видів аерококів	6	5	45	0	30	15

Ця властивість характерна саме для *Aerococcus viridans*, що окиснюють молочну кислоту. Інші грам-позитивні каталазонегативні мікроорганізми в меншому ступені мають цю здатність, окиснюючи відновлений нікотинаміддинуклеотид.

Положення про ідентифікацію аерококів, представлені в цьому розділі, відбивають доступну інформацію, у цей час відносно нечасто ізольовуваних грам-позитивних коків, які є факультативними анаеробами. Додаткові таксономічні дослідження клінічних ізолятів можуть змінити схеми ідентифікації, представлені тут. Хоча морфологія й забарвлення за Грамом (які найкраще візуалізуються в бульйонних культурах) дають суб'єктивну інтерпретацію, це використовується як головний пункт рішення в ідентифікації двох категорій: грам-позитивна морфологія, подібна до стрептококів, що представляє коки в парах і ланцюжках; і стафілококова морфологія, що складається з кокоподібних клітин (звичайно більше сферичної форми), розташованих парами, кластерами або тетрадами.

На додаток до перерахованих ознак аерококи ростуть слабо або не ростуть, коли культивуються в анаеробній атмосфері [9]. Це можна перевірити інкубацією двох культур на чашках із кров'яним агаром в анаеробній й аеробній атмосфері, порівнюючи ріст після 24 - 48 h.

Aerococcus viridans й *G. haemolysans* чутливі до пеніциліну й ванкоміцину і мають низький рівень стійкості до аміноглікозидів.



Зони забарвлення навколо бляшок росту аерококів

Вуц-Ної і колеги [8] відзначили, що, незважаючи на те, що *A. viridans* природно стійкі до макролідів, тетрацикліну і хлорамфеніколу, іноді спостерігалася стійкість до цих агентів. *A. urinae* був описаний як чутливий до пеніциліну й ванкоміцину, але стійкий до сульфонамідів і

нетилміцину, має негативний PYR і позитивний LAP-тест, на відміну від *A. viridans* [6]. Інформація з гетерогенної природи роду *Aerococcus* може бути знайдена в дослідженні Bosley [12]. Мікробіологи повинні радитися із клініцистами в оцінці значення цих нечасто ізолюваних організмів [11].

ВИСНОВКИ

1. Грампозитивні коки, обговорювані тут, можуть з'явитися в клінічних культурах як контамінанти або частина резидентної флори, їхня ідентифікація робиться, коли їхня ізоляція клінічно істотна (тобто ізолюються неодно-

разово, у чистій культурі або зі звичайно стерильних).

2. Роль описаних мікроорганізмів у виникненні інфекції сечовивідних шляхів не може бути завжди причиною хвороби, а може залежити від величини контамінації мікроорганізмів у сечі, починаючи з 10⁴ - 10⁵ КУО/мл.

3. Потрібно пам'ятати, що ці бактерії є опортуністами; ізоляція від імунокомпетентного пацієнта, можливо, не має того ж самого значення, як ізоляція від імунокомпрометованого хазяїна.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А-бактерин в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов: Монография / Г.Н.Кременчуцкий, С.А.Рыженко, А.Ю.Вольнянский и др.-Днепропетровск: Пороги, 2000.- 150 с.
2. Государственная фармакопея СССР.- 10-е изд.- М.: Медицина, 1968.- 1079 с.
3. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам: Приказ № 250 МЗ СССР от 13.03.1975.- М., 1975.- 14 с.
4. Пат. 80892 Україна. Спосіб визначення оксидної активності мікроорганізмів/ Г.М.Кременчуцький, Д.О.Степанський, Л.В.Хілько (Україна).- № 200600328; заявл. 13.01.2006; Опубл. 12.11.2007, Бюл. № 18.
5. *Aerococcus urinaehominis* sp. nov., isolated from human urine/ Lawson P.A., Falsen J.E., Ohlen M., Collins M. D. // International J. Systematic Evolutionary Microbiology.-2001.-Vol. 51.-P. 683-686.
6. Aguirre, M., Collins M.D. Phylogenetic analysis of some *Aerococcus*-like organisms from urinary tract infections: description of *Aerococcus urinae* sp. nov.// J. Gen. Microbiol.- 1992.-Vol. 138.-P.401-405.
7. Bascomb S., Manafi M. Use of Enzyme Tests in Characterization and Identification of Aerobic and Facultative Anaerobic Gram-Positive Cocci// Clin. Microb. Reviews.- 1998.- Vol. 11, N 2.- P. 318-340.
8. Вuu-Hoi A., Le Bouguenec C., Horaud T. Genetic basis of antibiotic resistance in *Aerococcus viridans*// Antimicrob. Agents Chemother.- 1989.-Vol. 33.-P.529-534
9. Colman G. *Aerococcus*-like organisms isolated from human infections // J. Clin. Pathol. -1967.-Vol. 20.-P.294-297.
10. Facklam, R. R., Washington J. A. Streptococcus and related catalase-negative gram-positive cocci // Manual of Clinical Microbiology / Balows A., Hausler W.J., Herrmann K.L., Isenberg H.D. et al.- 5th ed.- Washington, 1991.- Vol. 2.- P. 238-257.
11. Facklam R., Elliott J.A. Identification, classification, and clinical relevance of catalase-negative, Gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci // Clin. Microbiol. Rev.- 1995.-N 8.-P. 479-495.
12. Phenotypic characterization, cellular fatty acid composition, and DNA relatedness of aerococci and comparison to related genera / Bosley, G.S., Wallace P.L., Moss C.W. et al. // J. Clin. Microbiol. -1990.-Vol 28.-P.416-421.
13. Phenotypic Description and Antimicrobial Susceptibilities of *Aerococcus sanguinicola* Isolates from Human Clinical Samples / Facklam R., Lovgren M., Shewmaker P., Tyrrell G. // J. Clinical Microbiology.- 2003.-Vol. 41, N 6.-P.2587-2592.
14. Schuur P.M., Kasteren M.E., Sabbe L. Urinary tract infections with *Aerococcus urinae* in the south of The Netherlands// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.- 1997.- Vol.16, N 12. -P.871-875.
15. The low G + C Gram-positive Bacteria / Bergey's Manual of Systematic Bacteriology George M. Garrity.- 2-nd Edition.- New York : Editor-in- Chief Springer, 2006.- Vol. 3- P. 167-194.



УДК 618.19-006-07-08

А.В. Хоменко

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БІЛАТЕРАЛЬНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер

Ключові слова: первинно-множинний рак молочної залози, синхронний рак молочної залози, білатеральний рак молочної залози, критерії діагностування

Key words: primary-multiple mammary gland cancer, synchronous mammary gland cancer, bilateral mammary gland cancer, diagnostic criteria

Резюме. В последнее время отмечается увеличение количества женщин со злокачественными новообразованиями обеих молочных желез, при этом процесс может быть как синхронным (одномоментным), так и асинхронным (с разницей во времени при развитии новообразований). Первично множественные злокачественные опухоли представляют собой исключительно сложную и актуальную проблему клинической онкологии, вызывающую затруднения как при проведении дифференциально-диагностических исследований, так и при выборе стратегии лечения и спектра лечебных мероприятий. В статье представлен современный взгляд на проблему первично-множественного синхронного рака молочной железы, а также изложены подходы к своевременной диагностике и лечению данной патологии.

Summary. An increasing number of women with malignant tumors of both mammary glands is noted last time. Therewith a process may be both synchronous (one-stage) and asynchronous (with difference in time in cancer development). Primary-multiple tumors present exceptionally complicated and topical problem in clinical oncology, causing difficulties both in differential diagnostics and in choice of treatment strategy and spectrum of treatment measures. This article presents a modern view on a problem of primary-multiple breast cancer and approaches to its timely diagnostics and treatment.

Рак молочної залози (РМЗ) посідає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності у жінок (його розповсюдженість серед пухлинних захворювань серед жінок становить у середньому 26%), а частота РМЗ поступово зростає та має тенденції до змолодшення.

Захворюваність на РМЗ в Україні в середині 90-х років минулого століття складала 48,8 на 100 тис. населення, тоді як в 2005 р. цей показник збільшився до 58,8 на 100 тис. населення. За даними національного канцер-реєстру, в Україні у 2005р. у структурі захворюваності злоякісними новоутвореннями серед жінок онкопатологія молочної залози впевнено зайняла перше місце і становила 18,9%.

За останніми даними, поряд зі збільшенням кількості хворих на односторонній рак молочної залози, спостерігається зростання частоти первинно-множинних пухлин з ураженням обох молочних залоз – білатеральних раків молочної залози (БРМЗ) [12].

Згідно з терміном розвитку пухлин у залозах білатеральний рак може бути синхронним (пухлини в обох молочних залозах виявляються одночасно) та метакронним (пухлина в іншій молочної залозі виявляється через деякий проміжок часу). Пухлини, які виявлені через 1-2

роки після лікування первинної пухлини, є фактично синхронними, але не діагностованими в період первинного лікування [23].

Встановлення та діагностування двосторонніх синхронних раків молочних залоз залежить від методу обстеження – так, при пальпації БРМЗ в онкологічній практиці виявляються досить рідко (не більш ніж в 0,65% хворих), тоді як при мамографії частота реєстрації синхронного контрлатерального раку молочної залози зростає до 3-4% випадків. При цілеспрямованому комплексному пошуку таких уражень, проведеному з обов'язковими рентгенологічним та сонологічним обстеженнями обох молочних залоз і трепан-біопсією підозрілої ділянки, частота синхронних змін в обох молочних залозах досягає 7,5-12,5%. [15, 22].

Серед первинно-множинних злоякісних новоутворень молочних залоз найчастіше виявляються метакронні пухлини (синхронні двосторонні пухлини молочних залоз діагностуються значно рідше).

Як відомо, найбільш частою нозологічною формою первинно-множинних злоякісних новоутворень у жінок прийнято вважати білатеральний рак обох молочних залоз (БРМЗ), питома вага якого становить 39,9 % від усіх випадків

поліорганних неоплазій з ураженням молочної залози [24].

Проте, як справедливо вважають багато авторів, незважаючи на те, що білатеральний рак молочної залози є найчастішим різновидом первинно-множинних пухлин і становить значну частину від загальної кількості випадків РМЗ, знання про БРМЗ є неповними і, певною мірою, досить суперечливими - зокрема, навіть відносно клінічних критеріїв БРМЗ спостерігаються деякі розбіжності. Метахронні БРМЗ ускладнюють проблему, тому що підтвердження первинно-множинного ураження молочних залоз та контрлатерального метастазування має дискусійний характер. Найбільш часто зустрічаються посилання на роботу А.М. Chaudary et al. (1984), у якій автори пропонують вважати злоякісний процес первинно-множинним за наявності наступних умов: 1) білатеральні злоякісні ураження належать до різних гістологічних форм; 2) наступна пухлина має більший ступінь диференціювання, ніж первинне новоутворення; 3) у наступній пухлині відзначається *in situ* компонент; 4) не виявляються метастази в інших органах і тканинах.

Деякі автори пропонують дещо змінити критерії діагностування БРМЗ, запропоновані М.А. Chaudary et al.(1984), тобто при збігу гістологічного типу, ступеня диференціювання й відсутності *in situ* компонента в контрлатеральній пухлині за БРМЗ можуть прийматися ті білатеральні ураження, при яких відсутні віддалені метастази, у той час як наявність залучених лімфатичних вузлів не виключає первинно-множинного ураження.

На відміну від метастазу, дійсно первинний БРМЗ завжди локалізується та прогресує у паренхімі молочної залози (а не в жировій клітковині), частіше розташовується в зовнішніх квадрантах органу, супроводжується перипухлинною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та може мати мультицентричний ріст [23].

Недостатній рівень клініко-лабораторних обстежень та об'єктивні труднощі диференціальної діагностики можуть приводити до того, що внутрішньошкірне поширення пухлини у вигляді інвазії пухлинними клітинами периневральних просторів, а також емболізація лімфатичних і кровоносних судин може виявлятися у 80% хворих із метастазами в протилежній молочній залозі [11, 23]. На цій підставі деякі автори до ознак первинності пухлинного вузла в протилежній молочній залозі відносять відсутність внутрішньоорганної дисемінації первинної пухлини [11, 16]. Проте слід відмітити, що наявність

дисемінації першої пухлини не виключає незалежно виниклого метахронного рака у протилежній молочній залозі.

Таким чином, відсутність дисемінації, особливо через 2-3 роки після лікування, є одним із найбільш достовірних критеріїв первинності при білатеральних пухлинах [21, 28, 33]. У той же час відсутність або наявність дисемінації не можна розглядати без взаємозв'язку зі строком, через який з'являється метахронна пухлина. Оцінка цього терміну необхідна в диференційній діагностиці між первинними й метастатичними пухлинами.

Умовний часовий інтервал між появою першої й другої пухлин є одним із критеріїв, що дозволяють віднести первинно-множинні пухлини до групи метахронних. Деякі автори клінічними доказами метахронного розвитку раку, що відрізняє його від метастатичної пухлини, вважають не менш ніж дванадцятимісячний термін появи другої пухлини після мастектомії [8]. Більшість авторів схилиються до 2-річного періоду між виникненням пухлин у протилежних молочних залозах, тобто це питання не є остаточно вирішеним. Більше того, ряд авторів [5, 33], що вивчають синхронні БРМЗ, до них відносять новоутворення, які виникають з інтервалом до трьох років. Р.Е.Кавецький [8] припускав, що цей період повинен тривати не менше 5-6 років, а саме бути достатнім для розвитку другої пухлини.

У ряді публікацій наводяться відомості про те, що ризик появи раку в другій молочній залозі у хворих із монолатеральним раком в 3-21 рази вищий у порівнянні із загальною популяцією і пов'язаний з віком хворих [18, 32]. Ряд дослідників вказують на те, що середній вік хворих на білатеральний метахронний рак молочних залоз у момент першої операції дорівнює 45-55 років, тобто на 7 років менше, ніж у групі хворих із монолатеральним раком молочної залози [7].

У цілому слід зазначити, що умовний часовий інтервал між появою першої та другої пухлини є одним із критеріїв у визначенні первинно-множинної пухлини в групу синхронних або метахронних [1, 7].

У зв'язку з тим, що метастатичний потенціал інфільтративних пухлин значно перевищує частоту метастазування (як регіонального, так і віддаленого), до критеріїв первинності білатерального раку відносять вузловий тип росту пухлини [11, 23]. Вищевказане підтверджується даними, наведеними В.Ф.Семіглазовим із співавт. [22, 23]. Авторами описані вузлові або змішані форми раку у 98,3% хворих із первинно-

множинними новоутвореннями, тоді як інфільтративна анатомічна форма представлена лише у 1,7% хворих із білатеральним процесом. Таким чином, вузлова форма раку молочної залози може служити критерієм первинності білатеральних уражень цього органу. У той же час інфільтративна форма пухлини в першій молочної залозі при метахронному раку підвищує ймовірність метастатичного походження пухлини в протилежній молочної залозі.

Також одним із критеріїв первинності пухлини в молочної залозі є локалізація первинної пухлини в зовнішніх квадрантах, тоді як при локалізації її в медіальних квадрантах є найбільша ймовірність метастазування первинної пухлини в протилежну молочну залозу [2, 17, 20, 20]. Пов'язане це з тим, що основною зоною регіонального метастазування при розташуванні пухлини в зовнішніх квадрантах молочної залози є пахвинні, підключичні та надключичні лімфатичні вузли [18, 30, 37].

Таким чином, до критеріїв первинності метахронного раку молочної залози з певною часткою вірогідності можна віднести різну морфологічну структуру пухлин, відсутність ознак дисемінації первинного раку молочної залози в поєднанні з терміном, що минув після виявлення та лікування первинного новоутворення, а також відсутність регіональних метастазів при лікуванні первинної пухлини.

У наш час абсолютна більшість авторів схиляється до думки, що лікування раку молочної залози повинне бути комбінованим і комплексним [1, 33, 35, 36], при цьому тактику лікування необхідно планувати з урахуванням віку, стану репродуктивної функції, стадії захворювання, гістоструктури пухлини, патогенетичної форми, супутньої патології, гормонального й імунного статусу тощо.

Таким чином, незалежно від сполучення й комбінації використовуваних методів лікування безперечною є провідна думка: проведення лише оперативного втручання або застосування будь-якого іншого методу (променева, хіміо-гормональна терапія) ізольовано не може бути визнане адекватним і повноцінним лікуванням.

Як правило, лікування хворих із первинною множинністю злоякісних пухлин здійснюється відповідно до загальних принципів [3]. При цьому план проведеної терапії виробляється індивідуально (залежно від характеру уражень, стадії захворювання, місцевого поширення процесу, наявності регіональних і віддалених метастазів, віку, стану оваріально-менструальної функції, загального стану й супутніх захво-

рювань [4]). У цьому зв'язку обстеження цієї категорії хворих повинне сформувати чітке уявлення про біологічні й анатомічні властивості пухлини (розмір, локалізація, тип і темп росту, гістологічна форма, ступінь злоякісності та стан регіональних лімфатичних вузлів, рівень рецепторів до естрогену та прогестерону) і особливості організму.

При хірургічному лікуванні синхронного раку молочних залоз використовують як метод одночасної двосторонньої мастектомії, так і послідовне видалення пухлини з інтервалом між першим і другим втручанням до 3-х місяців [13, 21]. Однак переваги симультанного або послідовного хірургічного лікування хворих із синхронним БРМЗ дотепер не визначені. Проте дослідження окремих авторів доводять доцільність проведення симультанного хірургічного видалення обох синхронних пухлин у хворих із БРМЗ.

Як відзначає В.М. Соркін [24, 25], при відсутності значущих клінічних розходжень між одночасно й послідовно оперованими пацієнтками відзначається явна тенденція до покращення віддалених результатів при симультанному хірургічному видаленні білатеральних пухлин, і причину цього автори вбачають у самій методиці одночасного або відстроченого хірургічного втручання. Посилаючись на дослідження Chang J.C. [30], автори вважають, що в найближчі години після радикальної мастектомії у сироватці крові хворих підвищується пул циркулюючих злоякісних клітин, що сприяє віддаленому метастазуванню пухлини. Це диктує необхідність проведення загальнорезорбтивного протипухлинного впливу (хіміотерапії) на організм пацієнтки у максимально стислий термін після операції з метою знищення можливих метастатичних фокусів. Після симультанних двосторонніх мастектомій середній строк від операції до початку ад'ювантної хіміотерапії становить 1-2 тижні, тоді як при послідовній методиці видалення цей строк значно подовжується й становить у середньому 10-11 тижнів. Більше того, при відстроченому виконанні другої радикальної мастектомії в організмі пацієнтки може відбуватися повторний "викид" пухлинних клітин, навіть у більшій кількості, що в остаточному підсумку вірогідно підвищує ймовірність віддаленого метастазування рака і значно впливає на показники виживаності. Таким чином, відстрочене хірургічне видалення другої пухлини спричиняє повторну дисемінацію злоякісних клітин пухлини при хірургічному втручанні, а також втрату часу, необхідного для

початку ад'ювантної системної протипухлинної хіміотерапії.

Променева терапія - один з основних компонентів у лікуванні раку молочної залози. Існують різні принципи її використання, і результати лікування також оцінюються по-різному. Більшість авторів [8, 31,] підкреслюють, що основним критерієм в оцінці ефективності променевого лікування є ступінь руйнування пухлини. Останній залежить від значення разової та сумарної доз. Використання променевої терапії при РМЗ показано у вигляді передопераційного опромінення, післяопераційного опромінення, при рецидивах і метастазах РМЖ, як етап комбінованого й комплексного лікування, як самостійний метод консервативного лікування [9, 29, 34].

При розробці тактики лікування первинно-множинного раку молочних залоз варто враховувати, що хірургічне втручання та променева терапія самі по собі не є вирішальними щодо питання про радикальність лікування. Тому поряд із цими методами необхідно використати комплекс загального впливу на організм (гормоно-, хіміо- і імунотерапія).

Відомо, що більшість пухлин молочної залози є гормонозалежними, тобто в присутності естрогенів пухлини ростуть швидше, ніж без них (втім, це тільки один із механізмів пухлинного росту та прогресії), причому навіть за умов перебування пацієнтки в менопаузі секреція естрогенів може підтримуватися наднирниками. Гормонотерапія розглядається як додатковий метод лікування раку молочної залози [25, 26, 27]. Для ефективного проведення гормонотерапії необхідна коректна оцінка ендокринного статусу (визначення рівня рецепторів до естрогену, прогестерону та HER-2/neu) [25]. На підставі цих

даних визначаються показання до призначення антиестрогенових препаратів, двосторонньої оваріоектомії або променевої абляції яєчників, а також до таргетної терапії із застосуванням гуманізованих моноклональних протипухлинних антитіл (герцептин, авастин тощо).

За останнє десятиріччя в Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблені модифіковані методи селективної внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії в комплексному лікуванні РМЗ, що дозволило отримати вагомий позитивний внесок у схему ведення пацієнток [19]. Захищені патентами та пройшли клінічну апробацію способи хірургічних доступів до кровопостачаючих молочної залози та регіональні лімфатичні вузли артерій [13, 14]. Внутрішньоартеріальну ПХТ при білатеральному РМЗ здійснюють шляхом катетеризації внутрішньої грудної артерії через верхні епігастральні артерії з обох боків. Внутрішньоартеріальною хіміотерапією (ХТ) досягають такого ефективного впливу на клітини пухлини, що призводить до вираженої регресії пухлини та дозволяє нівелювати недолік системної терапії (занадто мала концентрація препарату в органі-мішені). Внутрішньоартеріальна ХТ у більшості випадків дозволяє перевести інооперабельні пухлини в резектабельні і, наприкінці, покращити результати лікування даної патології.

Первинно-множинні злоякісні пухлини є виключно складною та актуальною проблемою клінічної онкології, що викликає труднощі як при проведенні диференціально-діагностичних підходів, так і при виборі стратегії лікування та лікувальних заходів, і, таким чином, потребує подальшого вивчення особливостей розвитку, прогресії та клінічного перебігу БРМЗ та постійного динамічного спостереження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бавли Я.Л. Первично-множественные опухоли у больных раком молочной железы, подвергавшихся адъювантной химиотерапии // Первично-множественные злокачественные опухоли / [Под ред. Н.П.Напалкова и др.]. – Л., 1987. – С. 134-138.
2. Баженова А.П., Лазичев Ю.Д. Внутріартеріальна хіміотерапія в комплексному лікуванні місцево-росповсюдженого рака молочної залози // Хірургія.- 1973.- №3.- С. 16-20.
3. Бердичев М.С., Андросов Н.С., Нікітін Р.Г. Внутріартеріальне регіональне введення радіоактивних препаратів при лікуванні злоякісних пухлин // Вопр. онкології. - 1978.- №1.- С. 21-24.
4. Бондар Г.В., Сєдаков І.Є, Шлопов В.М. Первинно-неоперабельний рак молочної залози. - Донецьк: Каштан, 2005. – 348с.

5. Данилова Л.А. Поліпшення результатів лікування хворих місцево-росповсюджений рак молочної залози: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. - М., 2004.- 24 с.
6. Думанський Ю.В., Яковець Ю.И., Роголев А.В. Методи комбінованого і комплексного лікування метастазів рака молочної залози // Запорізький медичний журнал.- 2004.- №3.- С. 108-110.
7. Жданова О.С. Механізми протиінфекційного захисту шкіри у хворих раком молочної залози в умовах протипухлинної хіміотерапії: Автореф.дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.16.- 14.00.14.- М., 2005. – 21с.
8. Імянітов Е.Н. Молекулярно-генетичні аспекти патогенезу білатерального раку молочної залози: Автореф.дис. ... д-ра мед. наук.: 14.00.14.- М., 2001.-21с.

9. Крижанівська А.Є., Костінський Й.Ю. Безпосередні результати застосування ад'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у хворих на місцевопоширений рак молочної залози // Галиц. лікар. вісник. - 2003.- №3.- С. 46-47.
10. Можливості керованої регіональної васкуляризації при лікуванні місцево-роповсюдженого раку молочної залози / Бондар Г.В., Смирнов В.Н., Седаков І.Є., Зубов А.Д. // Злоякісні новотвори. – Київ, АТ «Телеоптик», 2002.- Вип.2. –С. 19-20.
11. Неоад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози / В.Ф. Семіглазов, Э.Э. Топузов, Я.Л. Бавли та ін. // Вопр.онкології. – 1992.- Т.38, №8.- С. 936-942.
12. Отдаленные результаты комплексного лечения метастатического рака молочных желез / Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Седаков И.Г., Роголев А.В. // Междунар. мед. журнал. – 2006. – Т. 12, №3. – С. 110-113.
13. Пат. №6353, Україна. Спосіб лікування хворих на білатеральний рак молочних залоз / Бондар Г.В., Смирнов В.М., Хоменко А.В. та ін. заявл. 15.08.2006; Бюл. №8.
14. Пат. №34361 Україна: Спосіб лікування первинно-множинного раку молочної залози / Бондар Г.В., Седаков І.Є., Хоменко А.В., Балашова О.І.; заявл. 11.08.2008.
15. Первично-множественные злокачественные опухоли: Сб. науч. тр. / НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова; [Под ред. Н.П. Напалкова и др.]. – Л.: Б.И., 1987.- 169с.
16. Сафроні Л.Є. Фактори прогнозу синхронного й метастатичного первинно-множинного раку молочних залоз // Високі технології в онкології.- 2000.- №3.- С. 103-104.
17. Седаков І.Є. Можливості післяопераційної регіональної хіміотерапії в комплексному лікуванні раку молочної залози: Автореф.дис....д-ра мед. наук.- Донецьк, 2004.- 42с.
18. Седаков І.Є. Можливості післяопераційної регіональної хіміотерапії в комплексному лікуванні раку молочної залози // Архів клінічної й експериментальної медицини.-1996.-Т. 5, № 1.-23-27.
19. Седаков І.Є. Новий метод інтраопераційної катетеризації внутрішньої грудної артерії // Роль і місце об'єктивних диспансерів в організації онкологічної допомоги населенню України.- Полтава, 1994.- С. 182-183.
20. Седаков І.Є. Селективна внутріартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози // Архів клінічної й експериментальної медицини.- 1996.- Т. 5, №1.- С. 23-27.
21. Селюжицкий И.В., Лапшин И.М., Поленко В.К. Про лікувальну тактику при синхронних і метастатичних раках молочних залоз // Вопр. онкології. – 1980.- Т.26, №8.- С. 17-20.
22. Семіглазов В.Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы.- Ташкент: Медицина УзССР, 1989. – 182с.
23. Семіглазов В.Ф., Попова Р.Т. Диагностика билатерального рака молочной железы // Первично-множественные злокачественные опухоли: Сб. науч. тр. / [Под ред. Н.П. Напалкова и др.]. – Л., 1987. - С. 7-16.
24. Соркін В.М. До питання про реєстрацію й облік хворих з первинно-множинними злоякісними новоутвореннями // Журн. АМН України.- 2000.- №3.- С. 54-59.
25. Соркін В.М., Александров А.Л. Гормональна терапія хворих раком молочної залози // Високі технології в онкології.- 2000.- Т.3.- С. 103-104.
26. Тарутинов В.И. Рак молочної залози // Лікувальна справа.- 1998.- №2.- С. 22-27.
27. Хансон К.П., Імянітов Е.Н. Молекулярний патогенез білатерального раку молочної залози // Вопр. онкології. – 2002. - Т.48, №4. С. 513-523.
28. Чісов В.И., Дар'ялова С.Л., Бойко А.В. Загальні принципи лікування первинно-множинних злоякісних пухлин // Первинно-множинні злоякісні пухлини: Керівництво для лікарів / Під ред В.И. Чісова, А.Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2000.-С.52-66.
29. Шапченко В.І. Порівняльна ефективність деяких препаратів при передопераційній внутріартеріальній хіміотерапії раку молочної залози. - М., 1976.- С. 123-130.
30. A large lumen microcatheter for oncologic intervention / Chuang V.P., Lawrence D.D., Richli W.R. et al. // Cardiovasc Intervent Radiol. - 1995.- Vol. 18, N 4.- P. 265-268.
31. Baxter N., McCready D., Chapman J. A. Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer // Ann.Surg.Oncol.- 1996.- Vol.3.- P. 235-240.
32. Intra-arterial antiproliferative treatment of breast carcinoma / Roversi R., Rossi G., Ricci S. et al. // Radiol. Med. Torino. - 1998.- Vol.95, N 3.- P.211-216.
33. Intraarterial chemotherapy using a combination of etoposide and cisplatin for recurrent malignant lymphoma / Hirayama A., Nakagawa H., Maeda N. et al. // Gan Kagaku Ryoho.- 1998.- Vol. 25, N 13. - P. 2135-2140.
34. Intraarterial infusion chemotherapy for unresectable or recurrent breast cancer / Matsumoto Y., Kishi T., Terakado H. et al. // Gan Kagaku Ryoh.- 1998.- Vol. 25, N 9.- P.1330-1332.
35. Intraarterial infusion therapy via a subcutaneous port for limb-threatening ischemia: a pilot study / Strecker E.K. et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol.- 1998.- Vol. 21, N2.- P.109-115.
36. Invasion Factors uPA/PAI-1 and HER2 Status Provide Independent and Complementary Information on Patient Outcome in Node-Negative Breast Cancer / Zenzoum I., Kates R., Ross J. et al. // Cancer Detect. Prev.- 1998.- Vol.13, N 5-6.- P.287-292.
37. Murakami M., Yoden E., Kono K. Experience in treatment of patients with locally advanced or recurrent breastcancer: intraarterial infusion chemotherapy combined with radiotherapy / Nippon-Igaku-Hoshasen-Gakkai-Zasshi.- 1997.- Vol.57, N 4. - P.189-194.

М.О. Камінська

ПОРУШЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КІСТОК У ДІТЕЙ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра дитячої хірургії
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Дігтяр)*

Ключові слова: *репаративна регенерація, фактори ризику, уповільнена консолидація, хибний суглоб, діти*

Key words: *reparative regeneration, risk factors, retarded consolidation, pseudarthrosis, children*

Резюме. *В статті представлений сучасний погляд на проблему стадійності репаративної регенерації кістки. Проведено аналіз літературних джерел (вітчужинських та іноземних) та власних досліджень про вплив локальних факторів ризику на процес репаративної регенерації при переломах кісток у дітей. Ці фактори розділені на три основні групи: залежні від травмируючого впливу та характеру травми, пов'язані з лікуванням, пов'язані з ускладненнями. Розглянуто дані про вплив системних факторів на процес репаративної регенерації, а саме: вік, рівень фізичної активності, захворювання, особливості харчування, гормональні речовини, лікарські препарати, екологічне середовище. Представлено різні варіанти класифікації порушень репаративної регенерації кісток у дітей.*

Summary. *The article presents a modern view on a problem of staging of reparative regeneration of a bone. Analysis of literature sources (Ukrainian and foreign ones) and our own researches about influence of local risk factors on the process of reparative regeneration in case of bone fractures in children is presented. These factors are divided into three basic groups: dependent on injuring action and trauma character, connected with treatment, connected with complications. The data on impact of systemic factors on the process of reparative regenerations are considered, namely: age, a level of physical activity, past diseases, specific features of nutrition, hormonal substances, medicines, ecological environment. Different variants of classification of impairments of reparative regeneration in children are presented.*

Проблема відновлення цілісності кісток при переломі має одне з першорядних значень у травматології. Незважаючи на те, що при репаративній регенерації є передумови до повного відновлення кісткових структур замість утрачених, відсоток ускладнень після травматичних ушкоджень залишається досить високим. Частота розвитку цих порушень, за даними літератури, становить від 2,5% до 18% [7,11,21]. З цього випливає необхідність розробки нових експериментально-теоретичних підходів до проблеми репаративної регенерації кістки, що включають з'ясування біологічних механізмів, вивчення формування складних клітинних і тканинних структур та факторів, що керують процесами регенерації.

Одним з головних питань репаративної регенерації кістки є систематизація даних про стадійність процесу, тому що нові знання, пов'язані з розвитком молекулярної біології, біохімії, морфології, генетики та інших наук, дають можливість переглянути існуючі уявлення і розробити прогностичні критерії ризику розвитку уповільненої консолидації перелому.

У клінічній практиці немає єдності поглядів на етіологію порушення репаративної регенерації, класифікацію, визначення показань до консервативної та оперативної тактики лікування. Викладене визначає необхідність аналізу цієї проблеми на підставі даних літератури.

Особливості організації кісткової тканини при загоєнні перелому.

За сучасними уявленнями, у процесі репаративної регенерації для проведення фармакотерапії необхідно виділяти наступні стадії, терміни перебігу яких накладаються одна на одну [16].

1 стадія - запалення (0-5 день після травми). Травматичне ушкодження кістки супроводжується некрозом клітин і вивільненням гідролітичних ферментів, крововиливом із кровоносних судин кістки і кісткового мозку. Запальний процес виступає як індуктор, що запускає каскад локальних та системних механізмів, спрямованих на загоєння перелому. Утворюється гематома, що служить джерелом гемопоетичних клітин і тромбоцитів, останні сприяють стабілізації гематоми і виділяють фактори росту.

Клітини, що збираються в зоні запалення на

початковому етапі, – це поліморфноклітинні нейтрофіли і макрофаги, пізніше з'являються тучні клітини. Припускають, що останні стимулюють місцеві процеси кровообігу, тому що містять гепаринові частки в цитоплазмі. У наш час отримані нові знання про клітинні джерела регенерації і поведження клітин у регенераті. Сформувано уявлення про наявність як мінімум двох типів остеогенних клітин (що беруть участь у формуванні кісткового регенерату) – детермінованих до остеогенезу (стромальні клітини кісткового мозку, кісткові клітини скелету) і індукцибельних до остеогенезу (переваскуляції, клітини періосту і ендосту та ін.), диференціювання останніх відбувається тільки в присутності факторів росту.

2 стадія - формування клітинної бласти (4-40 днів). На цій стадії формуються судинні і капілярні мережі, а також збільшується кількість клітинних елементів. Грануляційна тканина, що утворюється, складається з кліток фібробластичного та остеобластного рядів, що синтезують різні типи колагену. Потім з'являється хондроїд, що складається з хрящових клітин і їхніх попередників та супроводжується формуванням міжклітинної речовини регенерату, у тому числі колагенового каркасу.

Продукція колагена остеогенними клітинами, обсяг хондроїду досягають свого піку на першому тижні, а в наступний термін повільно знижуються.

Надалі для успішного перебігу остеогенезу на початковому етапі цієї стадії відбувається ремоделювання кісткових відламків.

3 стадія - реорганізація тканинних структур і мінералізація кістки (25-50 днів). На цій стадії відбувається подальша реорганізація тканинних структур. Хондроїд шляхом енхондрального остеогенезу заміщається кістковою тканиною. Отримано нові дані про те, що хондроцити хондроїду гинуть шляхом апоптозу (програмованої загибелі клітин) [43]. Доказів метапластичного диференціювання хондроцитів в остеобласти не існує [6].

У вогнищах грануляційної тканини формується остеїд. Мінералізація починається навколо кінців відламків і поширюється на центральні частини регенерату з варіантами локального прояву. На цій стадії пацієнту дозволяється дозовано навантажувати травмовану кінцівку, тому що протилежно спрямовані осьові навантаження в зоні перелому (стиск-розтягання) приводять до стимуляції остеогенезу.

4 стадія - стадія ремоделювання. На цій стадії відзначається повне відновлення і активація

судинного русла, резорбція надлишкового регенерату.

При ремоделюванні йде заміщення грубоволокнистої кістки пластинчастою кістковою тканиною, у якій остеони розташовуються паралельно піку подовжньо спрямованої компресії, і розтягання, зумовлене механічним навантаженням і м'язовою силою, що діє на ділянку перелому. На цій стадії відбувається резорбція регенерату, який заповняє мозковий канал.

5 стадія - результат. Результат перелому - це материнська і новостворена кісткова тканина, ідентичні за структурою, відновлення нормальної форми і функції. Процеси ремоделювання можуть тривати протягом 8-10 тижнів після перелому, або можливе подовження їх в залежності від перелічених факторів ризику.

Вплив різних факторів ризику на процес репаративної регенерації.

На думку більшості авторів, причини порушення репаративної регенерації можливо розділити на загальні та місцеві [9, 20, 23, 35, 40].

У дитячому віці провідна роль належить місцевим причинам, до яких відносять наступні: неадекватна репозиція, відсутність надійної іммобілізації, раннє видалення фіксаторів, характер травми, порушення місцевого кровообігу, периферичні нейропатії, порушення окістя, інфекція. Результатом дії вищеперерахованих причин є порушення нормального репаративного процесу. Слід зупинитися на основних, котрі впливають на процес консолідації перелому.

Вид травмуючого фактора та характер ушкодження значно впливають на хід репаративного остеогенезу. Доведено, що перебіг регенерації кістки залежить від динамічних характеристик сили, прикладеної під час травмуючого впливу [33, 40].

Терміни зрощення також залежать від збереження цілісності окістя [21, 42], кровообігу як самої кістки, так і навколишніх м'яких тканин, збереженості нервів [10, 20]. Тому відкриті переломи є найбільш небезпечними для розвитку уповільненої консолідації і вимагають особливого підходу у лікуванні.

Особливе значення в розвитку порушення репаративного остеогенезу має нестабільна фіксація фрагментів і недостатній контакт "кістка-кістка", що приводять до відстроченого утворення ендостального регенерату чи незрощення [2, 39]. Існують дві точки зору про стабільність фіксації фрагментів. Відповідно до першої, тільки абсолютно нерухома фіксація здатна забезпечити зрощення в оптимальний термін за рахунок скорочення тривалості катоболічної фази [12].

Відповідно до другого погляду, мікрорухливість, що виникає в зоні регенерату в умовах застосування раннього дозованого навантаження, забезпечує формування повноцінного регенерату [27].

Позитивний ефект раннього застосування механічного навантаження і можливість його застосування у лікуванні діафізарних переломів і їх наслідків детально вивчені та обґрунтовані у фундаментальних дослідженнях А.К. Попсуйшапки [17].

У дослідженнях С.Н. Cornell [30] проведений порівняльний аналіз характеристик регенерату при різних видах остеосинтезу і встановлені зміни "біології зрощення переломів" при застосуванні заглибних фіксаторів, а також виявлено, що при наявності проміжку між відламками величиною до 1 мм і більше зрощення буде уповільненим, первинне кісткове зрощення неможливе, а в ряді випадків розвиваються незрощення.

Інші автори максимальним припустимим проміжком між відламками вважають відстань 2мм [18].

З метою вирішення питання про вибір оптимального варіанту фіксатора провели порівняльний аналіз впливу на кісткову тканину різних фіксуєчих пристосувань при виконанні остеосинтезу гвинтоподібного перелому, установили, що застосування компресійної пластини приводило до вираженого кортикального некрозу в зоні контакту кістки з імплантантом, а інтрамедулярна фіксація - до вторинного кісткового зрощення і некрозу ендостальної ділянки кортикальної кістки [40]. Інші автори вважають, що негативний вплив різних типів фіксаторів на кісткову тканину свідчить про необхідність створення чітких показань до вибору того чи іншого фіксатора, а також суворого виконання усіх вимог технології конкретного виду остеосинтезу [24].

У зв'язку з наявним радикалізмом відносно інтраопераційного видалення гематоми актуальним залишається питання про її роль у процесі зрощення перелому. Відповідно до досліджень О. Grundnes [36], при видаленні гематоми із зони перелому протягом першої доби після травми відзначається порушення процесу формування регенерату. Ще більш негативний вплив на процес регенерації має видалення гематоми в термін від 2 до 4 доби після травми.

Особливої уваги вимагає розгляд питання про вплив на репаративну репарацію інфекційного процесу. Інфікування м'яких тканин у ділянці перелому приводить до розширення зони запаль-

ного процесу в ділянці ушкоджених тканин, що відбивається на макро- і мікроциркуляції ушкоджених фрагментів. Серед гнійно-некротичних ускладнень, що впливають на репаративний остеогенез, найбільш несприятливим є остеомієліт. За даними різних авторів, наявність посттравматичного остеомієліту у хворих із порушенням зрощення перелому відзначається в 12% випадків [9, 14]. Факторами, що сприяють розвитку остеомієліту, є значне ушкодження м'яких тканин у зоні перелому, відкритий характер перелому, наявність вогнищ гнійної інфекції різної локалізації, порушення кровообігу та іннервації в ушкодженному сегменті [41].

Загальні причини у дітей у меншому ступені впливають на репаративну регенерацію при переломах кісток, але їх не можна не враховувати.

Загальні причини порушення репаративного остеогенезу: 1. Мальабсорбція кальцію і кальціферолів; 2. Синдром Кушінга; 3. Гіпогонадізм; 4. Хронічні захворювання нирок; 5. Недостатність гормону росту; 6. Важкий церебральний параліч; 7. Застосування лікарських препаратів (антиконвульсанти, цитостатики); 8. Гіпертиреоз; 9. Гіперпаратиреоз; 10. Аліментарні фактори (як наслідок недостатнього надходження вітамінів і кальцію).

У даній групі причин головну роль треба відвести особливостям харчування, гормональному статусу, екологічному оточенню і лікарським препаратам.

При розгляді аліментарних факторів основну увагу варто звернути на достатнє надходження Са і Р в організм дитини, вітамінів групи D. Доведено, що дефіцит у харчуванні кальцію і частково фосфору може асоціюватися з уповільненим формуванням регенерату і його мінералізації [37]. При дефіциті білків знижується міцність якості регенерату [13, 34]. У той же час порушення усмоктування може привести до вторинного авітамінозу і гіпокальціємії, що у свою чергу не може не позначитися на процесах остеорепації [22, 32, 38, 44].

При недостатньому вмісті активних метаболітів вітаміну D, крім вищезазначених ефектів, знижується швидкість ремоделювання кісткової тканини, що приводить до зниження її міцнісних характеристик, відзначається зниження активності остеобластів, на який має стимулюючу дію кальційтриол [28].

Важливу роль у репаративному остеогенезі відіграють гормони. Так, паратиреоїдний гормон активізує резорбцію кісткової тканини, гальмує синтез колагену остеобластами. Тиреоїдні гормо-

ни прискорюють кістковий обмін і збільшують втрату кісткової тканини. Естрогени сповільнюють процеси ремоделювання кістки, переважно резорбцію. Андрогени створюють анаболічну дію на кісткову тканину. Глюкокортикоїди стимулюють резорбцію, підвищують чутливість кісткових клітин до ПТГ, пригнічують активність остеобластів і проліферацію їхніх попередників [38, 44].

Виходячи з наведених даних, стає зрозумілим, що порушення гормонального статусу хворого як при уроджених станах, так і на фоні лікування різної патології може створювати значний ефект на остеорепарацію, що повинно бути обов'язково враховане при лікуванні даної категорії пацієнтів, оскільки багато хто з них становить групу ризику з порушення репаративної регенерації.

Деякі лікарські препарати володіють, крім основної дії, ще і впливом на остеорепарацію. Так, у відношенні застосування нестероїдних протизапальних препаратів необхідний диференційований підхід до кожного з них. Виявлено, що месулід та ібупрофен не порушують перебіг репаративного процесу, тоді як індометацин та аналгін його інгібують. Механізм інгібуючої дії цих препаратів може бути розглянутий з позиції концепції про роль протизапального ферменту ЦОГ-2 і ПГЕ-2 [9, 16].

Екологічне оточення впливає на структуру і метаболізм кісткової тканини, що може відбиватися на перебігу репаративної регенерації. Свинець у великій кількості приводить до конкурентного вбудовування цього елемента в кісткову тканину через наступні механізми: стимуляцію хондрогенезу і затримку енхондральної осифікації за рахунок порушення апоптозу хондроцитів і резорбції хондроїду, порушення васкуляризації хряща, інгібіції диференціювання стромальних клітин в остеогенні [19, 31]. Алюміній сприяє розвитку остеопенії та остеомалаяції, що, у свою чергу, сповільнює перебіг репаративного процесу. Підвищений вміст фтору порушує структурно-метаболічні характеристики кістки [3]. При вивченні впливу радіоактивного опромінення на процеси зрощення переломів встановлене уповільнення регенерації, збільшення кількості ускладнень, у тому числі гнійних, за рахунок виразності в кістковій тканині дистрофічних і некротичних змін [1].

Класифікація порушень репаративної регенерації.

Існуючі класифікації порушень репаративної регенерації базуються на клініко-рентгенологічній картині або на етіологічних чинниках, але не завжди включають чіткі, обґрунтовані кри-

терії. Більшість авторів розрізняє уповільнену консолидацію, незрощений перелом, справжній псевдоартроз, неоартроз, кістковий діафізарний і епіфізарний дефект [2, 4, 5, 10, 25, 28].

Так, В.Д. Чаклин [26] зазначав, що хибним суглобом можна вважати незрощений перелом у терміни, що у 2 рази перевищують необхідні для зрощення перелому подібної локалізації. Однак слід уточнити, що і сам автор, і інші фахівці все ж таки пропонують вважати уповільненою консолидацією всі ті незрощення, що не мають типових ознак хибних суглобів: закриття кістково-мозкового каналу, ділянки склерозу тканини на кінцях уламків.

В.Ф. Трубников [25] ототожнював незрощені переломи та переломи із уповільненою консолидацією. При цьому стані рентгенологічно визначається щілина між фрагментами, кісткова мозоль виражена незначно, але кістковомозкові порожнини кінців уламків ще не запаяні кістковою речовиною, як при псевдоартрозі, а самі кінці не склерозовані. Для клінічної картини псевдоартрозу є характерними такі ознаки: деформація, рухомість на протязі сегменту, атрофія м'язів, порушення функції (недостатня опорність кінцівки, біль при навантаженні та ін.). При рентгенологічному дослідженні визначається зарощення кістковомозкових порожнин кінців фрагментів, формування замикаючих кісткових пластинок, наявність щілини між уламками. Останні склеротично змінені та ущільнені. Між кінцями фрагментів розташовується фіброзна тканина. Один із кінців заокруглений, а інший увігнутий.

За А. В. Капланом [8], до переломів з уповільненим зрощенням відносяться ті, при яких після закінчення звичайного терміну, достатнього для зрощення даного перелому, кінці відламків не з'єднані механічно стійкою кістковою мозоллю; клінічно на цьому місці визначається деяка дуже обмежена рухливість уламків.

За даними рентгенологічної характеристики уповільненої консолидації переломів кісток за О.В. Роликом [20], виділяють наступні: 1. Вільно консолидуючий перелом, який характеризується відсутністю остеорепарації; 2. Гіпертрофічний вид; 3. Оліготрофічний вид; 4. Гіпотрофічний вид; 5. Дефект кісткової тканини - відсутність фрагмента діафіза внаслідок первинної травми; 6. Дисрегенерація на фоні хронічного постравматичного остеомієліту.

Класифікація за В.М. Гайдуковим [25]: за етіологією – уроджені, патологічні, травматичні; за характером походження – невогнепальні, вогнепальні, уповільнена консолидація; за клініко-

рентгенологічною картиною – туті (щілиноподібні, фіброзні), з вираженою патологічною рухливістю, справжні (неоартрози), з дефектом кісткової речовини; за ступенем остеогенної активності – гіпертрофічні, гіпотрофічні, атрофічні; за наявністю гнійних ускладнень – неускладнені, інфіковані, ускладнені гнійною інфекцією; за локалізацією – плечова кістка, кістки передпліччя, стегнова кістка і т.д.

За даними зарубіжних авторів, хибним суглобом можна вважати стійке незрощення, що формується через 9 місяців від моменту травми. Однак і самі автори підкреслюють, що використання даного терміну не зовсім коректно, оскільки терміни зрощення переломів різних локалізацій неоднакові [28].

Таким чином, існуючі систематизації порушень репаративної регенерації, засновані на показниках клініко-рентгенологічних параметрів та термінів попереднього лікування, є загально-визнаними. Але вони не відповідають на питання: який метод лікування показаний хворому на

даному етапі: консервативне чи оперативне, та яким чином можливо оптимізувати лікування переломів?

ПІДСУМОК

На сучасному етапі розвитку медицини установлено, що загоєння перелому - це запрограмована поява клітин, їхня проліферація, диференціювання і формування тканин у ділянці регенерату, що може супроводжуватися порушенням цих фізіологічних процесів під цією різними чинників. З наведених даних стає зрозумілим, що вивчення питань впливу різних факторів на процес репаративної регенерації, розробка сучасної класифікації з урахуванням таких перехідних станів, як уповільнена консолидація та тривале незрощення перелому, повинні продовжуватися, що у свою чергу дозволить диференційовано підходити до питань прогнозування, діагностики та лікування цієї категорії хворих та отримувати кращі результати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верховський В.В. Репаративний остеогенез при переломах довгих кісток у осіб, що постраждали від аварії на ЧАЕС (експериментальне та клінічне дослідження): Автореф. ... канд. мед. наук. – Киев, 2006. – 16с.
2. Гайдуков В.М. Ложные суставы костей: этиология, диагностика, лечение // Сб. науч.тр. – Санкт-Петербург, 1998. – С.105-108.
3. Гамиянец С.А., Раимов Х.З. Влияние флюороза на регенерацию костной ткани при экспериментальном переломе // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Сб. науч.тр. – Ташкент, 1991. – С.23-25.
4. Девятков А.А. Чрескостный остеосинтез. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 312с.
5. Дедух Н.В. Экспериментально-теоретические аспекты регенерации кости // Проблемы остеологии.- 2002. – Т.4, №1. – С.14-17.
6. Дедух Н.В., Панков Е.Я. Скелетные ткани // Руководство по гистологии. – СПб.: Спец. лит-ра, 2001. – Т. 1. – С.95-105.
7. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Склянчук Е.Д. Ферментативная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. – 2007. - №2. - С. 80-85.
8. Калашников А. В. Диагностика, лікування та профілактика розладів репаративного остеогенезу при переломах кісток // Травма. – 2001. – Т.2, №2 – С. 201-203.
9. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Репаративна регенерація кістки: сучасний погляд на проблему // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2006.-№2. – С.99-105.
10. Лавришцева Г.И., Михайлова Л.Н., Оноприенко Г.А. Об оптимальных условиях репаративной регенерации опорных органов // Гений Ортопедии. – 2002. - № 1. - С. 120-125.
11. Меркулов В.Н., Дорохин А.И., Стужина В.Т. Современные принципы обследования и лечения детей с переломами длинных костей, осложненными нарушением консолидации // Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. – 2006. - № 3. - С. 52-56.
12. Мюллер М.Е., Альльговер М., Шнайдер Р. Руководство по внутреннему остеосинтезу. – Берлин; Гейдельберг; Нью-Йорк: Springer-Verlag, 1996.- 750 с.
13. Особенности репаративного остеогенеза у больных гемофилией / Ряшенцев М.М., Мамонов В.Е., Чемис А.Г., Зоренко В.Ю. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. -2005. - № 4. - С. 40-48.
14. Остеомієліт: Посібник з актуальних проблем кістково-гнійної хірургії та методів консервативного лікування / І.П. Вернигора, В.П. Гайко, М.П. Грицай, О.К. Коструб, О.М. Литвиненко та ін. – Київ: ТОВ „Трик”, 1999. – 440 с.
15. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Повознюка, Н.В. Дедух, І.А.Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002.- 646с.
16. Поздеев А.П. Ложные суставы и дефекты костей у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Ленинград, 1999. – 20с.
17. Попсуйшапка А.К. Функциональное лечение диафизарных переломов конечностей: клиническое и экспериментальное обоснование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 1991. – 38с.

18. Равелл П.А. Патология кости. – М.: Медицина, 1993.- 368с.
19. Родионова Н.В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе. – Киев: Наукова думка, 1998. – 185с.
20. Ролик О.В., Засадюк І.А. Незрощення довгих кісток (аналіз, фактори ризику, лікувальна тактика) //Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 2 - С. 61-64.
21. Романенко К.К. Несросшиеся диафизарные переломы длинных костей (факторы риска, диагностика, лечение): Автореф. ... канд. мед. наук. – Харьков,2002. – 21с.
22. Руководство по остеопорозу / Под ред. Беневоленской Л.И. – Москва: Бинум, 2003.- 523с.
23. Серов В.В. Пауков В.С. Воспаление: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995.- 508с.
24. Тарасов Н. И. Остеосинтез металлическими пластинами при переломах костей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. - 36с.
25. Трубников В.Ф. Травматология и ортопедия. – К.: Здоровье, 1984. – 328с.
26. Чаклин В.Д. Ортопедия. – М.: Медгиз, 1957.- 258с.
27. Aro H.T., Chao E.Y. Bone-healing patterns affected by loading, fracture fragment stability, fracture type, and fracture site compression //Clin. Orthop. – 1993. – Vol. 293. – P.351-364.
28. Campbell's O. Operative Orthopaedics. – 9th ed. – Toronto: The C.V. Mosby Company, 1998. – 302p.
29. Carter D.R. Mechanobiology of skeletal regeneration // Clin. Orthop. – 1998. – N 355, Suppl. – P. 541-555.
30. Cornell C.N Management of fractures in patients with osteoporosis // Orthopedic Clinical Northern American. – 2000. – Vol. 277. – P. 297-311.
31. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair / Zhang X., Schwarz E., Young D. et al. // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol.109. – P.1405-1415.
32. Defects of early fracture healing in experimental diabetes / Macey L.R., Kana S.M., Jingushi S. et al. // J. Bone Joint. Surg. – 1999. – Vol. 71-A. – P.722-733.
33. Donald Vichick A basic science primer in Orthopaedics /Ed. By F. Bronner, R. Worrel. – N.Y.: Williams & Wilkins, 1991. – 253p.
34. Einhorn T.A., Bonnarens F., Burnstein A.H. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures: A biomechanical study //J. Bone Joint Surg. – 1996. – Vol. 68-A. – P.1389-1395.
35. Frost H.M The Biology of Fracture Healing. An Overview for Clinicians. Part I //Clinical Orthopedic. - 1999. – Vol. 248. – P. 283-303.
36. Grundnes O., Reikeras O. The importance of the hematoma for fracture healing in rats //Acta Orthop. Scand. -1998. - Vol.64, N 3. – P. 340-342.
37. Hayda R. A., Brightone C.T., Esterhai J.I. Pathophysiology of delayed healing //Clin. Orthop.Rel.Res. – 1998. – Vol.355. – P.31-40.
38. Juliano J.S., Juliano P.J. Hyperparathyroidism presenting as a nonunion of the femur: case report and review of the literature // Clin. Orthop. – 2000. – Vol. 423. – P. 230-240.
39. Kasser J.R. Bone healing and grafting: Orthop. Knowledge Update-5. Home Study Syllabus //Am. Acad. Orthop. Surg. – 1996. – Vol.4, N 1. – P. 21-27.
40. Simmons J. Fracture Healing Perspectives //Clin. Orthop. – 1995. – Vol. 200. – P. 100-113.
41. Sturmer K.M. Pathophysiology of disrupted bone healing // Orthopaede. – 1996. – Vol.25, N 5. – P.386-393.
42. Utvar S., Grundnes O., Reikeras O. Effects of lesion between bone, periosteum and muscle on fracture healing // Acta Orthopedic Scand. – 2002. – Vol.69, N 2.- P.177-180.
43. Webb J.C., Tricker J. A review of fracture healing // Current orthopedics.-2000. - Vol.14. – P.457-463.
44. Wilkins K.E. Principles of fracture remodeling in children Injury // Clin. Orthop. – 2005. – Vol. 6611. – P. 341-554.



УДК 616.98:578.828ВІЛ:616.24

**Т.В. Кіреєва,
К.О. Белослудцева**

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д.мед.н., проф. Т.О. Перцева)

Ключові слова: ВІЛ/СНІД, інфекційні хвороби, ураження нижніх дихальних шляхів, гостра дихальна недостатність, задишка, пневмоцистна пневмонія, цитомегаловірусна пневмонія, кандидозна пневмонія, мікоплазмова пневмонія, інтерстиційне ураження легень, лейкопенія

Key words: HIV/AIDS, infectious diseases, lesion of lower respiratory ways, acute respiratory failure, dyspnea, pneumocystic pneumonia, cytomegalovirus pneumonia, candidosis pneumonia, mycoplasmic pneumonia, interstitial lesion of the lungs, leukopenia

Резюме. Данная статья включает в себя результаты изучения особенностей поражения нижних дыхательных путей (пневмоний) у ВИЧ-инфицированных. В ней, на основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов, лечившихся в ОРИТ нашего города в 2006 году, выделены основные отличия течения оппортунистических пневмоний от тяжелых типичных, определены их основные клинические критерии тяжести и летальности. При наличии особенно тяжелого, двустороннего, интерстициального течения пневмонии, некупируемой лихорадки на фоне абсолютной лимфопении, неэффективности традиционной антибиотикотерапии, сложности диагностики настороженность врача должна быть направлена на поиск иммунодефицитного состояния и обязательное проведение обследования такого больного на наличие ВИЧ-инфекции. В такой ситуации помочь врачу должны: во-первых, прижизненная верификация возбудителя с обязательной специфической окраской по Гимзе для обнаружения *Pneumocystis carini*; во-вторых, диагностические лаборатории, необходимые для исследования крови и бронхоальвеолярного лаважа и точного выявления возбудителя; в-третьих, назначение специфической вместо эмпирической терапии для скорейшего выздоровления больного.

Summary. A given article includes results of study of features of lower respiratory ways lesion (pneumonias) in HIV-infected persons. On the basis of retrospective analysis of case-histories of patients treated at intensive therapy units of our city in the year 2006, main differences of opportunistic pneumonias course from severe typical ones were distinguished, basic clinical criteria of severity and lethality were defined. At presence of especially serious, bilateral, interstitial pneumonia, uncontrolled fever on the background of absolute lymphopenia, inefficiency of traditional antibiotic therapy, complexity of diagnostics, doctor's concern should be directed at search for immunity deficiency state and obligatory inspection of such patient as for HIV-infection presence. In a such situation first, occurring during life verification of causative agent with obligatory specific Giemsa stains as for *Pneumocystis carini* detection; second, diagnostic laboratories necessary for blood analysis, bronchoalveolar lavage and exact revealing of causative agent; third, administration of specific therapy for the further convalescence of the patient must help a physician.

Світова громадськість 1 грудня відзначила День боротьби зі СНІДом. Ця лиховісна аббревіатура особливо актуальна для нас, адже, згідно з даними Об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у Доповіді про стан епідемії СНІДу за 2007 рік, епідемія ВІЛ-інфекції у світі продовжує поширюватися. В 2007 році у світі проживало 33,2 (30,6 - 36,1) мільйона осіб із ВІЛ, 2,5 (1,8 - 4,1) мільйона

людей були вперше інфіковані ВІЛ і 2,1 (1,9 - 2,4) мільйона хворих померли від СНІДу (стан на 01.12.2007) [11].

Крім того, Україна вийшла на перше місце в Європі за поширеністю СНІДу, темпи росту кількості ВІЛ-інфікованих продовжують зростати.

Станом на 01.01.2008 року кількість ВІЛ-інфікованих осіб, які перебувають на диспансерному обліку в Україні, становить 81 741. Показ-

ник поширеності дорівнює 174,9 на 100 тис. населення (на 01.01.07 - 152,8 на 100 тис. нас.).

Найвищі рівні поширеності ВІЛ-інфекції спостерігаються в Дніпропетровській (408,8 на 100 тис. нас.), Одеській (414,2), Донецькій (389,6) областях [10]. У Дніпропетровську, за офіційними даними, проживають 40 осіб, хворих на СНІД, і 1769 – ВІЛ-інфікованих [12]. Вітчизняні лікарі пов'язують такий стан не тільки з ростом кількості наркозалежних, соціально дезадаптованих жителів, а й з поширеними міжнародними зв'язками українців та ростом контактів із ВІЛ-інфікованими іноземцями; зі збільшеною настороженістю до цієї проблеми та росту виявлень випадків ВІЛ/СНІДУ серед населення; та, безумовно, з ефектом «геометричної прогресії», тобто, зі збільшенням кількості носіїв прогресує розповсюдженість інфекції.

При ВІЛ/СНІД розрізняють ВІЛ- та СНІД-асоційовані захворювання. До ВІЛ-асоційованих хвороб чи інфекцій належать ті, що людина може отримувати одночасно з інфікуванням ВІЛ. СНІД-асоційовані хвороби розвиваються в результаті імунодефіцитного стану людини і є проявом СНІДУ [6]. Можливо, проблема ВІЛ/СНІДУ не була б такою актуальною, якщо б щоденно не забирала з життя таку кількість молодого населення у світі, у нашій країні, в нашому місті. 50% інфікованих вмирають від ураження дихальної системи [13]. Саме тому настільки необхідно обговорити особливості патології дихання у пацієнтів із ВІЛ.

Патологія дихальної системи при ВІЛ-інфекції

Інфекційні хвороби:	Неінфекційні хвороби:
інфекції верхніх дихальних шляхів гострий бронхіт гострий синусит бактеріальна пневмонія пневмоцистна пневмонія ураження <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ураження <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> грибкова пневмонія	саркома Капоши неспецифічний інтерстиційний пневмоніт лімфоїдний інтерстиційний пневмоніт

Відомо понад 170 мікроорганізмів-збудників пневмонії, але найчастіше у ВІЛ-інфікованих вона спричинюється пневмоцистами (у 57% хворих) і цитомегаловірусами (у 43%) [6].

Нерідко виділяють мікобактерії, у тому числі туберкульозу, криптококи, легіонели, аспергіли, токсоплазми. Пневмоцистна пневмонія викликається *Pneumocystis jirovecii* (раніше називалася *P. carinii* f. sp. *hominis*) (рис. 1-6) [9]. Це - позаклітинний паразит із переважним тропізмом до легеневої тканини. В основі патогенетичних механізмів пневмоцистної пневмонії лежить механічне ушкодження інтерстицію міжальвеолярних перегородок як самим збудником, так і запальними клітинами. Товщина альвеолярної стінки збільшується в 5-20 разів, виникає альвеоло-капілярний блок, що закінчується важкою аноксією й загибеллю хворих від наростаючої дихальної недостатності. Характерними симптомами у хворих на СНІД є: задишка, лихоманка, кашель. При клінічному обстеженні в легенях дуже часто не вдається виявити яких-небудь характерних змін. Може визначатися короткий відтінок легеневого звуку, твердий подих, іноді розсіяні сухі хрипи. Рентгенологічне дослідження не може бути інформативним діагностичним методом, тому що й інші опортуністичні інфекції викликають подібні симетричні інтерстиційні зміни (за типом «ватяної» або «завуальованої» легені). Із прогресуванням захворювання з'являються інтерстиційні зміни [5].

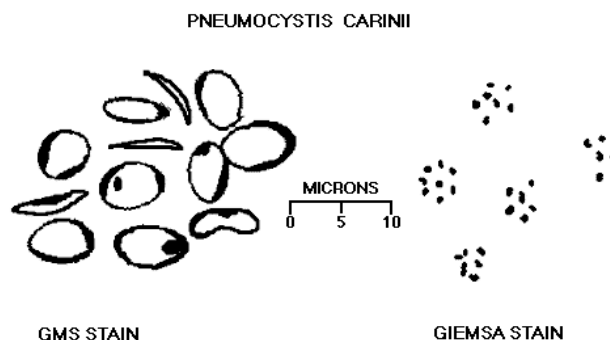


Рис.1. *Pneumocystis carinii*, схематичне зображення

Пневмонія цитомегаловірусна (рис. 7-9) [9] спостерігається в осіб з імунодепресією. Ураження легень носить розповсюджений характер (за типом інтерстиційного) [5] із дрібними вогнищами. В осіб з імунодефіцитами починається з тривалої лихоманки, нездужання, анорексії, нічних потів, міалгій й артралгій. Роз-

вивається тромбоцитопенія, лейкопенія. Постійно порушуються органи дихання, що проявляється в задишці, гіпоксії, хворих турбує сухий кашель. Рентгенологічно виявляються інтерсти-

ційні, рідше інфільтративні зміни, звичайно двобічні, що локалізуються переважно в нижніх частках.

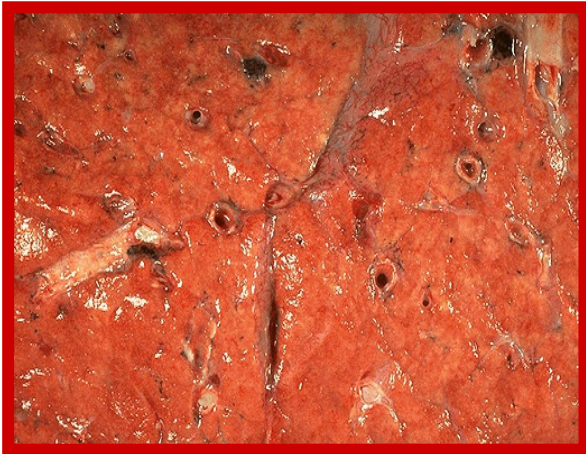


Рис. 2. Pneumocystis carinii, макроскопічне зображення легень: легені ущільнені, строкаті, з поверхні стікає мутнувата рідина

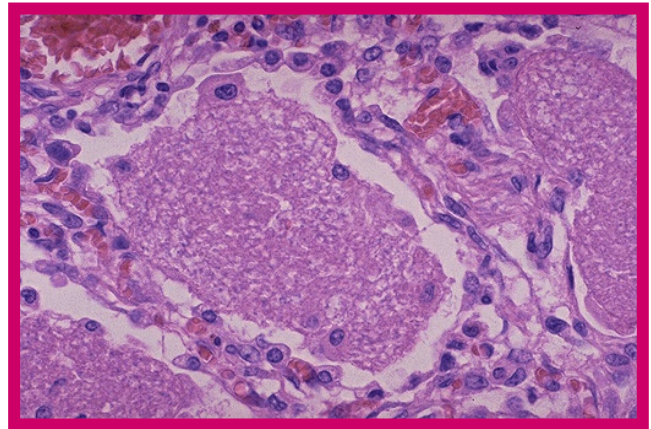


Рис. 3. Pneumocystis carinii, мікроскопічне зображення легень (×120)

Найбільш часте захворювання, викликане *Mycoplasma pneumoniae* (рис. 10) [8], починається з респіраторного синдрому за типом ринофарингіту й/або ларинготрахеїту, характерні непродуктивний кашель і осиплість голосу, відзначаються пароксизми сухого кашлюкоподібного кашлю особливого низького тембру, що пояснюється частим розвитком синдрому трахеоброн-

хіальної дискінезії. Вислуховуються сухі й/або локальні вологі хрипи. Характерна дисоціація ознак: нормальна лейкоцитарна формула й слизувате мокротиння при високій лихоманці; заливні поти й сильна слабкість при низькому субфебрилітеті. Найбільш характерними рентгенологічними змінами є негомогенні осередкові інфільтрації, інтерстиційні зміни.

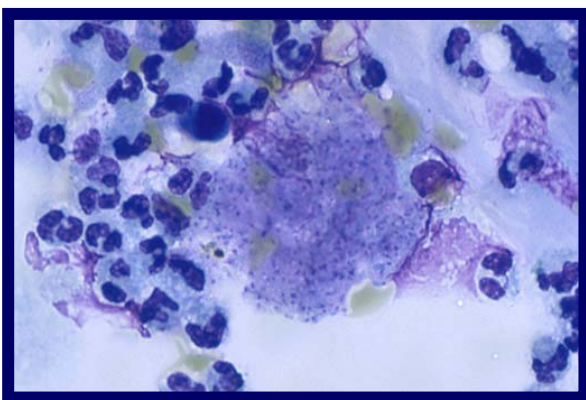


Рис. 4. Pneumocystis carinii, окрас за Гімзе (Giemsa stain): виявлення пневмоцист в альвеолах

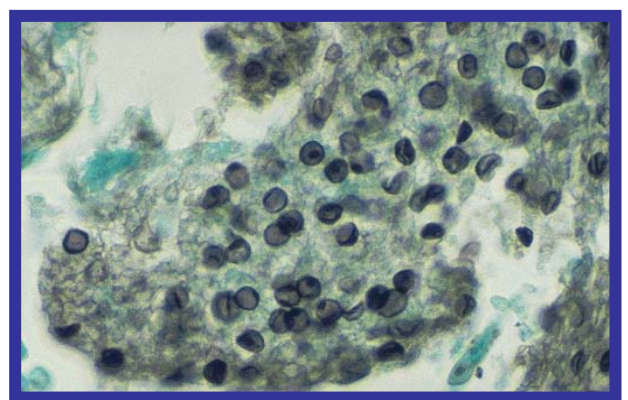


Рис. 5. Pneumocystis carinii, окрас за Грокоттом (Grocott's methenamine silver nitrate): пневмоцисти у вигляді м'ячиків для пінг-понгу

Симптоми кандидозної пневмонії, викликаной *Candida albicans* (рис. 11-13) [9, 4]: висока або помірна лихоманка, майже постійний кашель, що супроводжується відділенням рясного мокро-

тиння, кровохаркання, часто біль у грудній клітці тупого характеру. Зміни гемограми нехарактерні. На рентгенограмі виявляються множинні плямисті затінення, зумовлені пневмонічними вог-

нищами невеликих розмірів, і ателектази. Більшого розміру вогнища розташовані звичайно в

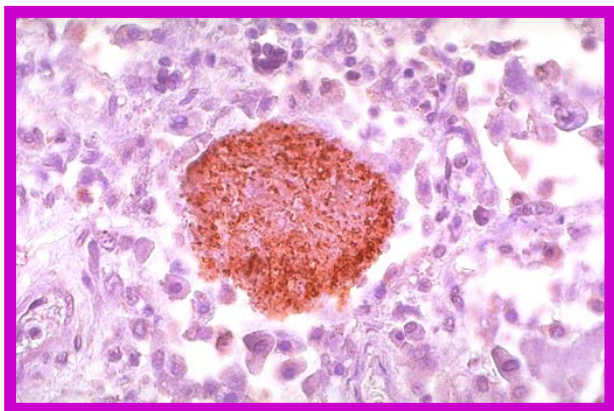


Рис. 6. *Pneumocystis carinii*, імунопероксидазна реакція: світіння ексудату

Пневмонія у ВІЛ-інфікованих, відповідно до класифікації пневмоній, прийнятої в нашій країні в 1998 році, є окремою нозологічною формою через особливості клініки, діагностики й, звичайно, лікування. Однак, з огляду на відсутність інформації про інфікованість від хворих і наявність наказу МОЗ України №415 від 19.08.2005

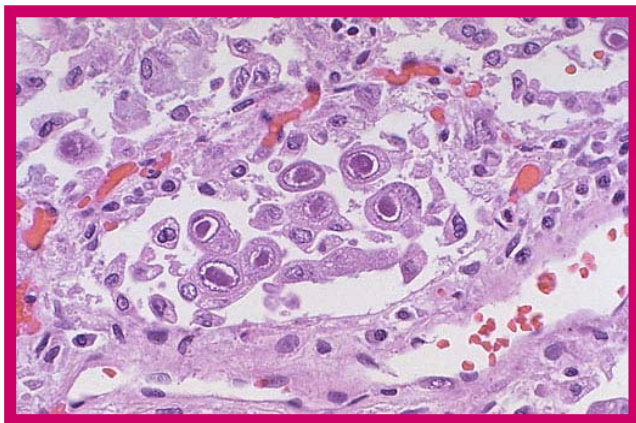


Рис. 8. *Cytomegalovirus*, мікроскопічне зображення легень ($\times 120$)

Метою нашої роботи було вивчити особливості ураження нижніх дихальних шляхів (пневмоній) у ВІЛ-інфікованих і виявити основні клінічні критерії тяжкості та летальності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ретроспективний аналіз історій хвороб та амбулаторних карт ВІЛ-інфікованих пацієнтів, аналіз клініко-лабораторних даних (у т.ч. рент-

нижніх відділах легенів. Іноді з'являються міліарні затінення ("снігові пластівці").

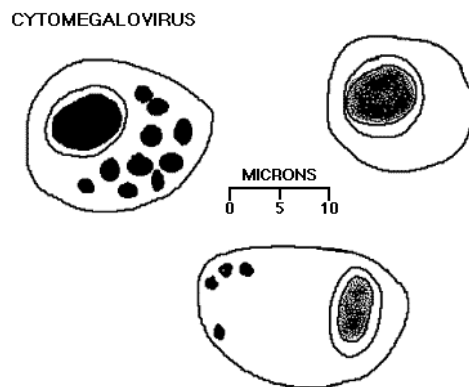


Рис. 7. *Cytomegalovirus*, схематичне зображення

[3], за яким обстеження на ВІЛ можна проводити тільки при наявності підписаної згоди хворого після повідомлення про мету дослідження, необхідно виділити особливості ураження легенів у ВІЛ-інфікованих, які дозволять лікареві запідозрити опортуністичну інфекцію.

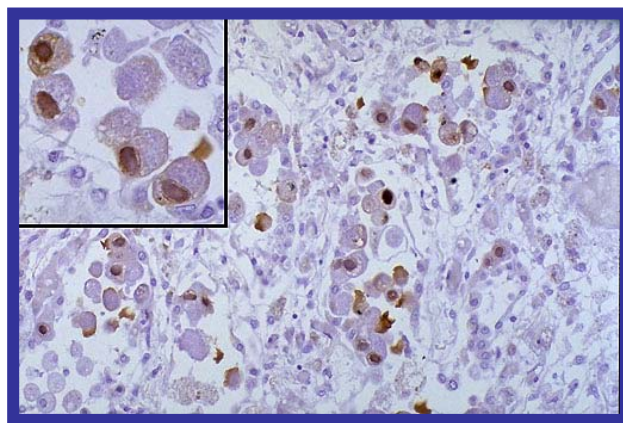


Рис. 9. *Cytomegalovirus*, імунопероксидазна реакція

генограм і томограм), аналіз морфологічних змін легенів (патологоанатомічний аналіз мікро- і макропрепаратів). Крім того, аналіз історій хвороб пацієнтів, померлих від негоспітальної пневмонії. Аналіз класу ризику летального кінця у хворих на негоспітальну пневмонію проводиться за допомогою бальної системи Pneumonia PORT (M. Fine, 1997 р.).

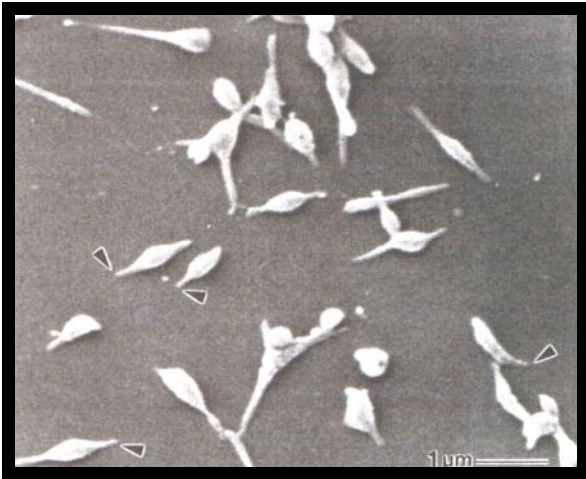


Рис. 10. Mycoplasma pneumoniae, електронна мікрофотокартка

Проводився ретроспективний аналіз 16 ВІЛ-інфікованих хворих із діагнозом «пневмонія», що знаходилися в лікувально-профілактичних закладах м. Дніпропетровська в 2006 році, 10 з яких померли, 6 - залишилися живими. Окремо проаналізовано 10 історій хвороб пацієнтів із діагнозом негоспітальна пневмонія з тяжким та вкрай тяжким перебігом, не інфікованих на ВІЛ, які померли у ВРІТ лікувальних закладів нашого міста. Отримано такі результати:

I група: ВІЛ-інфіковані пацієнти з діагнозом «негоспітальна пневмонія»

II група: неінфіковані пацієнти, померлі від «негоспітальної пневмонії».

I. Демографічні показники контингенту хворих, що аналізується:

1. Середній вік хворих: I групи: 32 ± 8 ; II групи: 48 ± 7 . Така ситуація пов'язана, мабуть, із тим, що з віком росте кількість модифікуючих факторів (шкідливі звички, забруднення навколишнього середовища, поява хронічних захворювань серця та судин, артеріальної гіпертензії, порушення обміну речовин та інш.), які підвищують ризик летального наслідку. ВІЛ, навпаки, є хворобою переважно молодого населення, яке частіше піддається ризику інфікування.

2. Переважність за статтю: I група: чоловіки (11, або 68,8%); II група: чоловіки (7, або 70%). Ці дані збігаються зі світовою статистикою. Хворі чоловічої статі мають більше факторів ризику захворювань в обох групах контингенту, що аналізується.

3. Діагноз при надходженні: I група: негоспітальна пневмонія (16, або 100%); II група: негоспітальна пневмонія (10, або 100%)

4. Наявність даних про ВІЛ під час лікування:

I група: серед 16 хворих, які надішли до ВРІТ, тільки 3 одразу проінформували про наявність ВІЛ. Ще у 9 була запідозрена наявність атипичного збудника пневмонії і запропоновано діагностування імунодефіциту, письмову згоду на це дали 4, у всіх випадках було виявлено ВІЛ. У 9 хворих інформацію про ВІЛ було отримано тільки після смерті хворого. Причому 4 з них знали про свою інфікованість, не проінформували і не погодились на проведення тесту. II група: 100% - відсутні; при цьому, серед чотирьох хворих, яким, у зв'язку з тяжким перебігом захворювання, була запропонована діагностика ВІЛ, двоє дали згоду на проведення тесту, але результати були негативні. Таким чином, прижиттєві дані про наявність ВІЛ отримали тільки у 7, або 43,75% випадків. Це пов'язано, насамперед, із небажанням хворих давати відомості про своє інфікування, остереігаючись негативного ставлення з боку оточуючих та лікарів (90%), по-друге, з відсутністю інформації про ВІЛ у самих хворих у поєднанні з запізним звертанням, коли лікар просто не встигає зробити аналіз (9%), по-третє, з нестерожкістю лікаря до наявності атипичного збудника (1%).

5. Середній строк госпіталізації у ВРІТ: I група: померлих - 6 ± 5 днів, вижилих - 15 ± 5 днів. II група: 4 ± 3 дні. Смерть у ВРІТ при пневмонії пов'язана з пізнім зверненням хворих за медичною допомогою. У інфікованих пацієнтів при відсутності даних про ВІЛ, ОДН також пов'язана з неадекватною терапією. У неінфікованих швидко гибель відбувається на тлі септичного шоку і поліорганної недостатності, що виникає в перші 2-3 доби перебування у ВРІТ при адекватній антибіотикотерапії.

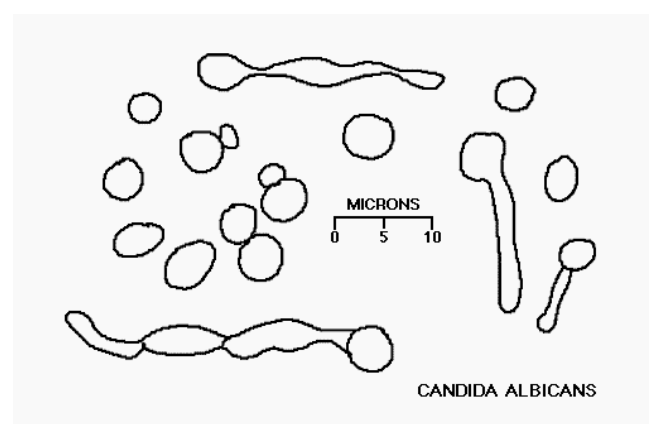


Рис. 11. Candida albicans, схематичне зображення

II. Клінічна картина контингенту хворих, що аналізується:

1. Перебіг захворювання до госпіталізації. I група: від декількох місяців до року і більше; II група: перші ознаки захворювання - за декілька днів, або, іноді, часів до госпіталізації. Тобто, наявність тривалого, в'яло прогресуючого, остаточно не купірованого ураження дихальних шляхів повинна насторожувати лікаря на користь наявності атипичного збудника та імунodefіциту. Довготривалі періодичні загострення та тимчасові покращення при ВІЛ пов'язані з латентним перебігом захворювань, викликаних сапрофітною флорою на тлі хвилеподібного зниження імунного захисту. В той же час пневмонія, викликана типовим збудником, це завжди гостре захворювання.

2. Скарги при надходженні: I група: задишка (16, або 100%), різка слабкість (16, або 100%), довготривала некупірована лихоманка (10, або 62,5%), непродуктивний кашель (7, або 43,75%), міалгії (6, або 37,5%). II група: кашель (9, або 90%), слабкість (8, або 80%), біль у грудній клітці з боку ураження, лихоманка (6, або 60%), міалгії (5, або 50%), задишка (4, або 40%). Тобто, найбільш значущими симптомами в плані проведення дифдіагностики між опортуністичною та типовою пневмонією є різка задишка та некупірована довготривала лихоманка.



Рис. 12. *Candida albicans*, макроскопічне зображення легень

III. Результати проведених додаткових методів дослідження.

1. Загальний аналіз крові: I група: незначний

3. Об'єктивно при надходженні: I група: стан тяжкий (11, або 68,75%), вкрай тяжкий (5, або 31,25%), акроціаноз (16, або 100%), збільшені лімфатичні вузли (14, або 87,5%), середня температура тіла - $39 \pm 10^{\circ}\text{C}$, середній пульс - 135 ± 6 за хвилину, середня частота дихання - 36 ± 5 за хвилину, насичення крові киснем - $65 \pm 7\%$, зниження АТ. II група: стан тяжкий (6, або 60%), вкрай тяжкий (4, або 40%), акроціаноз (8, або 80%), середня температура тіла - $40 \pm 10^{\circ}\text{C}$, середній пульс - 130 ± 6 за хвилину, середня частота дихання - 26 ± 5 за хвилину, насичення крові киснем - $90 \pm 7\%$, зниження АТ, зниження сечоутворення. Таким чином, на відміну від звичайних пневмоній, при яких переважає інтоксикаційний синдром, при опортуністичній пневмонії на перший план виходить виражена дихальна недостатність, про що свідчить обов'язкова задишка, значне збільшення частоти дихання, дуже знижена сатурація крові киснем.

4. Аускультативна картина над легенями: I група: дихання жорстке (16, або 100%), розсіяні хрипи (7, або 43,75%); II група: ослаблене дихання (9, або 90%), вологі хрипи (8, або 80%), крепітація (2, або 20%) над зоною ураження. Тобто, особливою ураження легень у ВІЛ-інфікованих є відсутність типової для звичайної пневмонії картини, скудність і малоінформативність даних.

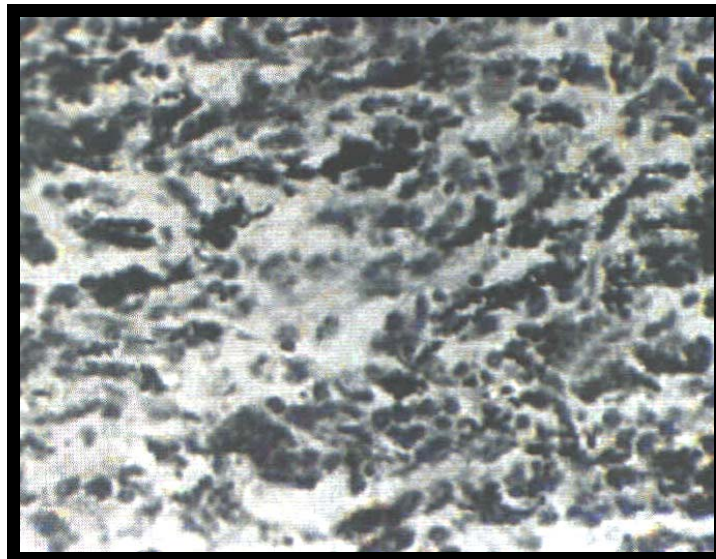


Рис. 13. *Candida albicans*, інвазія тканини легень, забарвлення гематоксилін-еозином ($\times 320$)

відносний лейкоцитоз (10, або 62,5%), виражений відносний лейкоцитоз (3, або 18,75%) на тлі абсолютної лімфопенії (16, або 100%). II

група: виражений лейкоцитоз (8, або 80% випадків), зсув лейкоцитарної формули вліво, лімфоцитопенія (40% випадків). Отже, при наявності ВІЛ ми бачимо ознаки вірусного ураження організму з пригніченням імунного захисту, особливо лімфоцитів за рахунок Т-хелперів; типова реакція непошкодженого імунітету на бактеріальний збудник відсутня. Треба також зауважити, що, на відміну від типових пневмоній, при наявності ВІЛ спостерігається дисоціація ознак: стійка виражена лихоманка разом із незначним лейкоцитозом.

Клас ризику летального кінця у проаналізованих хворих на пневмонію при надходженні згідно зі шкалою PORT [1]: I група: серед померлих: середня сума балів 140 ± 20 (IV-V клас); серед виживих - 130 ± 30 (IV-V клас); II група: середня сума балів 140 ± 30 (IV-V клас). Дуже цікаво, що всі проаналізовані хворі, незалежно від виходу та наявності ВІЛ, мали приблизно однаковий клас ризику летальності. Це пояснюється наявністю у неінфікованих хворих більшої кількості «модифікуючих факторів», так як похилий вік, алкоголізм, множинні супутні захворювання (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, гастрит, панкреатит та інш.), часто – постійна антибактеріальна терапія з приводу інших захворювань (виразкова хвороба, пієлонефрит). Молоді ВІЛ-інфіковані хворі, з одного боку, не мають цих факторів, але, з іншого, крім наявності імунodefіциту, їхня сума балів включає різко збільшену частоту дихання, гіпотонію,

температуру $>40^\circ$, виражене падіння сатурації крові киснем, захворювання печінки (у багатьох ВІЛ асоціюється з вірусним гепатитом В), асоціальний спосіб життя. Приблизно однакову кількість балів у померлих та виживих ВІЛ-інфікованих теж можна пояснити. Річ у тому, що більшість виживих, на відміну від померлих, мали дані про наявність імунодепресії, що додало балів до суми і прирівняло її до померлих, які мали більшу кількість основних факторів ризику летального кінця. Таким чином, шкала PORT не є значущою для дифдіагностики типової і опортуністичної пневмонії, а тільки опосередковано говорить про ризик літального кінця у хворого.

2. Рентгенограма органів грудної клітки: I група:

- При пневмоцистній пневмонії (рис. 14): двобічні на всьому протязі інфільтративні та фіброзні зміни, вогнища деструкції.

- При цитомегаловірусній пневмонії (рис. 15): з обох боків інтерстиціальні зміни, в деяких випадках - над діафрагмою двобічна інфільтрація легеневої тканини.

- При мікоплазмовій пневмонії: в нижніх відділах обох легень множинні міліарні затемнення, фіброзні тяжі до коренів легень.

II група: при типовій пневмонії (рис. 16): одно-, дво-, тричасткове або поліфокальне затемнення в легені.

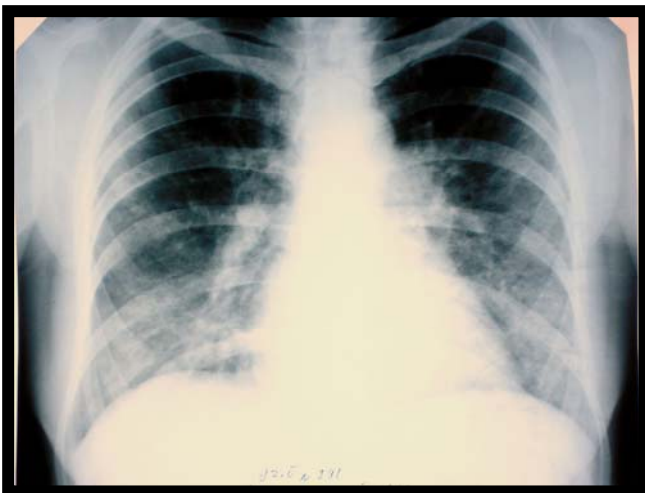


Рис. 14. Рентгенограма хворої на пневмоцистну пневмонію

Тобто, особливістю ураження легень при ВІЛ є двобічний дисемінований процес, відсутність пневматизації верхівок легень, обов'язкові інтер-

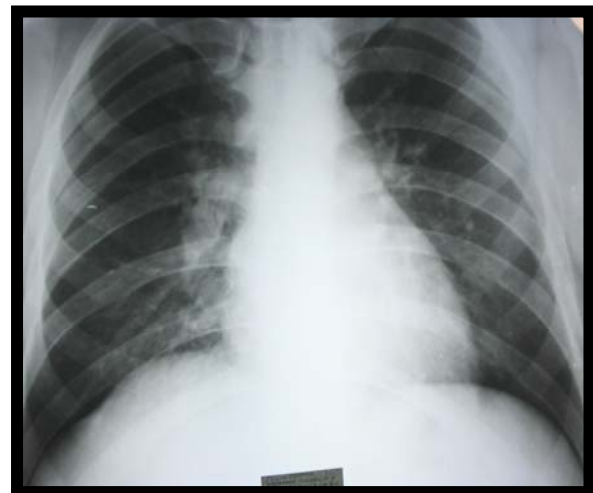


Рис. 15. Рентгенограма хворого на цитомегаловірусну пневмонію

стиційні та фіброзні зміни легеневої тканини. Слід також зауважити, що на перший план виходить розбіжність між мізерними аускульт-

тативними ознаками і характерно вираженою рентгенкартиною.

IV. Лікування та його результати.

1. Проведене етіотропне лікування: I група: при відсутності даних про ВІЛ: лікування проводилось згідно з Наказом МОЗ України №499 від 28 жовтня 2003 року [2]. Через 72 години у 100% випадків без ефекту. При призначенні глюкокортикостероїдів – короточасне значне полегшення стану. При наявності даних про ВІЛ – специфічне лікування збудника – бісептол (5, або 83,3 % у зв'язку з підозрою на наявність пневмоцистного ураження легень), антигрибкові препарати (1, або 16,7 % за підозри на кандидоз легень) - у 100% випадків зі значним ефектом. II група: лікування проводилось згідно з Наказом МОЗ України №499 від 28 жовтня 2003 року [2]

Необхідно відзначити, що в жодному випадку етіологічна діагностика збудника не проводилась, у 100% хворих етіотропне лікування назначалось емпірично, яке у випадках з ВІЛ-інфікованими було абсолютно неефективним.

2. Результат лікування. I група: серед 16 проаналізованих ВІЛ-інфікованих хворих 10 пацієнтів померли, серед них у 9 про ВІЛ дізналися тільки після смерті, у 1 пацієнта про інфікованість дізналися занадто пізно; 6 хворих, які проінформували про ВІЛ або дали згоду на проведення відповідного дослідження, отримали специфічне лікування та залишилися живими. II група: серед всіх померлих неінфікованих хворих смерть настала у триденний строк. Своєчасна наявність інформації про ВІЛ, а, отже, і про вірогідного збудника патології легень, дає змогу лікарю розпочати специфічну терапію та дати 85,7% (у проаналізованій ситуації) гарантії на збереження життя тяжкохворому.



Рис. 16. Рентгенограма хворого на типову пневмонію

Збудник ураження легень було виявлено тільки у померлих пацієнтів I групи шляхом мікроскопічного дослідження біоптату легень. Мікроскопічне дослідження біоптату легень померлих ВІЛ-інфікованих:

У 6 (60%) померлих – пневмоцистна пневмонія (рис. 17): стовщення міжальвеолярних перегородок, виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація, еозинофільний ексудат у вигляді «пінних» мас. У 2 (20%) померлих – цитомегаловірусна пневмонія (рис. 18): клітини легень мають більш одного включення у вигляді «ока сови». У 1 (10%) померлого – мікоплазмова пневмонія. У 1 (10%) померлого – кандидозна пневмонія (рис. 19): *Candida albicans* в легенях та бронхах.

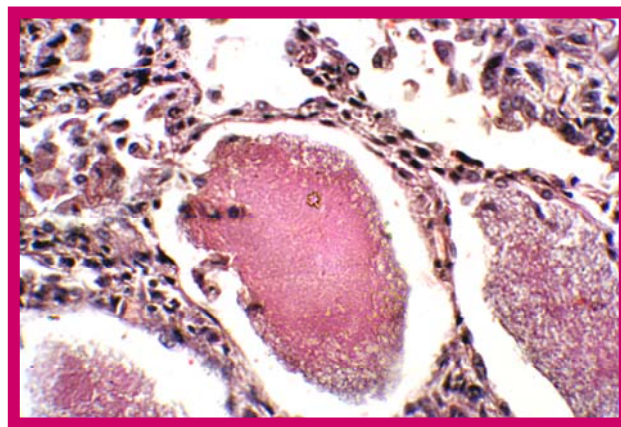


Рис. 17. Мікроскопічна картина при пневмоцистній пневмонії (×120): стовщення міжальвеолярних перегородок, виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація, еозинофільний ексудат у вигляді «пінних» мас.

Проаналізувавши всі дані, можна продемонструвати особливості патології легень у ВІЛ-інфікованих у вигляді таблиці.

Таким чином, особливості патології нижніх дихальних шляхів у ВІЛ-інфікованих полягають у: перевазі синдрому гострої дихальної недостатності зі зниженням сатурації крові киснем менш 70% на тлі нечітко вираженої клінічної симптоматики; перевазі двобічного, дисемінованого перебігу; розбіжності між мізерними аускультативними ознаками і характерно вираженою рентгенкартиною; дисоціації між некупіруваною лихоманкою і незначним відносним лейкоцитозом з абсолютною лейкопенією; виявленні характерних морфологічних змін легень у вигляді інтерстиційного ураження легень (70 % випадків - зміни при пневмоцистній і цитоме-

галавірусній пневмонії); неадекватності призначеної антибіотикотерапії у зв'язку з відсутністю

інформації на першому етапі (при житті хворого) про наявність ВІЛ.

ВІЛ-інфіковані хворі, померлі від патології органів дихання		Неінфіковані хворі, померлі від пневмонії	
I. Особливості клініки			
1	Відсутність інформації про ВІЛ		
	100%: 90%-приховують 10%-не знають		відсутня
2	Тривалість захворювання		
	Від декількох місяців до року		Декілька днів до госпіталізації, іноді – кілька годин
3	Вираженість клінічних даних		
	Виражена дихальна недостатність, сильне збільшення ЧДР та зниження SaO ₂ <70%, зниження АТ		Виражена інтоксикація (t-40 ⁰ , різка слабкість), SaO ₂ - 90-80%, зниження АТ, зниження сечоутворення, збільшення ЧДР
4	Аускультативні дані		
	Слабо виражені або зовсім відсутні		Характерні для пневмонії
5	Збільшення лімфатичних вузлів		
	90%		10%
6	Ефективність традиційної антибіотикотерапії		
	неефективна		ефективна
II. Дані додаткових методів дослідження			
7	Загальний аналіз крові:		
	Незначний лейкоцитоз, відсутність зсуву лейкоцитарної формули вліво, обов'язкова лімфоцитопенія		Виражений лейкоцитоз (60% випадків), зсув лейкоцитарної формули вліво, лімфоцитопенія (40% випадків)
8	Рентгенограма органів грудної клітки		
	Двобічний дисемінований процес, відсутність пневматизації верхівок легень		1-,2-,3-часткова, поліфокальна пневмонія

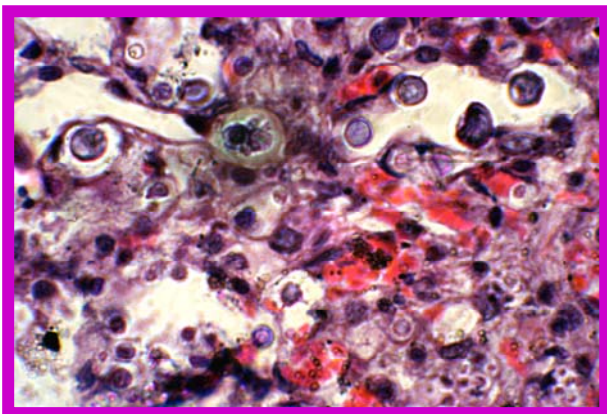


Рис. 18. Мікроскопічна картина при цитомегаловірусній пневмонії (×120): клітини легень мають більш одного включення у вигляді «ока сови»

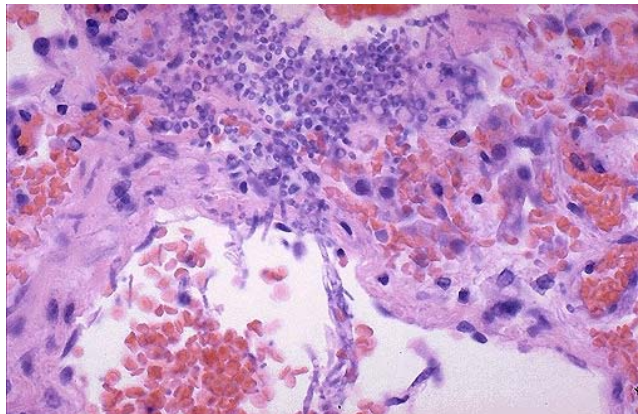


Рис. 19. Мікроскопічна картина при кандидозній пневмонії (×120)

ПІДСУМОК

При наявності особливо тяжкого, двобічного, інтерстиційного перебігу «пневмонії», некупуруваної лихоманки на тлі абсолютної лімфопенії, неефективності традиційної антибіотикотерапії, складності діагностики сторожкість лікаря повинна бути спрямована на пошук імунодефіцитного стану й обов'язкового проведення обстеження такого хворого на наявність ВІЛ-інфекції. У такій ситуації на допомогу лікареві повинні

стати: по-перше, прижиттєва верифікація збудника з обов'язковою специфічною окраскою за Гімзе для виявлення *Pneumocystis carinii*; по-друге, діагностичні лабораторії, необхідні для дослідження крові та бронхоальвеолярного лаважу і точного виявлення збудника: по-третє, призначення специфічної замість емпіричної терапії для скорішого одужання хворого.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Перцева Т.О., Богацька К.Є., Попович Я.В. Аналіз тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії на стаціонарному етапі // Мистецтво лікування. – 2005. – №1 (017). – С. 6 - 10
2. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень: Наказ МОЗ України №499 від 28 жовтня 2003 року. – Київ, 2003
3. Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію: Наказ МОЗ України №415 від 19.08.2005. – Київ, 2005
4. Рекалова Е. Микозы в пульмонологии // Doctor. – 2004. – №2. – С. 46-51
5. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, №4. – С. 176 – 181
6. Щербінська А. М. Медичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні // Мистецтво лікування. – 2006. – №2 (028). – С. 26-30
7. Ambrosino N., Scano G. Dyspnoea and its measurement // Breath. – 2004. – Vol. 1, N 2. – P. 101 - 106
8. Deborah F. Talkington, Ken B. Waites Pulmonary Syndromes, Pathogenesis, and Epidemiology of Human *Mycoplasma pneumoniae* Infections // Emerging Infections. – 2001. – N 5. – P. 57 – 75
9. www-medlib. med. utah.edu/ WebPath/webpath.html // Медіа-енциклопедія The General and Systemic Patology / By Edward C., Klatt M.D. - U.S. 2004
10. <http://www.aidsalliance.kiev.ua/cgi-bin/index.cgi?url=/ru/library/statistics/index.htm>
11. <http://www.newsprom.ru/news/119652965746520.shtml> 1.12.2007
12. <http://dndz.dp.ua/news/06121.shtml?02>
13. <http://pulmonology.webarena.ru/pneumonia/pulmonology-0098.shtml>



УДК616.832-004-036:616.89-008.45/.48

**В.М. Школьник,
О.М. Бараненко,
О.І. Кальбус**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра неврології та офтальмології
(зав. – д. мед. н., проф. В.М.Школьник)*

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні функції, депресія
Key word: multiple sclerosis, cognitive functions, depression

КОГНІТИВНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ ПОРУШЕННЯ В КЛІНІЦІ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Резюме. У 37 больных с достоверным рассеянным склерозом (РС) с легким и умеренным двигательным дефицитом (до 5 баллов по EDSS) проведена оценка когнитивных функций по MMSE и уровня депрессии по шкале Бека. Нарушения когнитивных функций выявлены у 67,5%, а депрессивные расстройства – у 51% обследованных. Зарегистрирована достоверная связь когнитивных нарушений с выраженностью двигательного дефицита. По данным исследования показано, что когнитивные нарушения при РС определяются в первые 5 лет болезни более чем у половины больных, а депрессивные расстройства – более чем у 1/3. Выявлено, что умеренная и выраженная депрессия при РС коррелирует с более выраженными когнитивными нарушениями. Рекомендована диагностика и последующая коррекция депрессивных нарушений у больных с РС с целью минимизации когнитивных расстройств и оптимизации лечения.

Summary. In 37 patients with confirmed multiple sclerosis (MS) with a mild and moderate motion deficit (up to 5 points by EDSS scale), cognitive functions by MMSE scale and the level of depression by Beck scale were evaluated. Disorders of cognitive functions were revealed in 67,5%, depressive disorders in 51% of the examined patients. An authentic link between cognitive disorders and intensity of motion deficit was registered. Research results show that cognitive disorders in case of MS are revealed during the first five years of the disease course in more than 50% of patients, and depressive disorders – in more than 1/3 of patients. It was revealed that moderate and marked depression in MS correlates with more intensive cognitive disorders. Diagnostics and further correction of depressive disorders is recommended with the aim to minimize cognitive impairments and to optimize treatment of MS patients.

В останні роки у зв'язку з покращенням діагностики та лікування розсіяного склерозу (РС), збільшенням питомої ваги нетяжких хворих все більше уваги приділяється порушенням у них когнітивних функцій (КФ). [1] За даними літератури, 40-60% хворих мають когнітивні порушення (КП), які порушують якість життя іноді навіть у більшій мірі, ніж фізичний недуг [1, 2] Деякі автори відзначають когнітивні порушення вже на ранніх стадіях РС. На думку Шмидт Т.Е., вираженість КП не завжди корелює зі ступенем рухового дефіциту. [3] Окрім порушень КФ, у 58% пацієнтів реєструється депресія, вираженість якої корелює з тривалістю хвороби та тяжкістю інвалідизації [2, 4]. Вищезазначені порушення в психічній сфері помітно ускладнюють перебіг хвороби, знижують працездатність хворих, обмежують їхні соціальні контакти, знижують ефективність лікування [1, 4, 5].

Метою нашої роботи була оцінка вираженості когнітивних та депресивних порушень при РС, а також впливу депресії на стан КФ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням знаходилось 37 хворих із достовірним РС (за критеріями W.I. McDonald, 2005), які проходили обстеження в умовах неврологічного відділення №1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова та неврологічного відділення міської клінічної лікарні №16 м.Дніпропетровськ. Середній вік хворих склав $34,5 \pm 1,7$ року, з них 20 жінок та 17 чоловіків. Середній вік початку хвороби – $27,5 \pm 1,9$ року, при цьому у 8 хворих РС дебютував до 20 років, а у 2 – після 40 років. Тривалість хвороби склала в середньому $7,0 \pm 0,8$ року. Ступінь вираженості функціональних порушень оцінювався за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS). Окрім дослідження неврологічного статусу, хворим було проведено вивчення стану КФ за допомогою шкали Mini-Mental State Examination (MMSE). Для оцінки впливу емоціональних порушень на порушення

КФ проводилося тестування на наявність депресії (за оцінювальною шкалою депресії Бека). Усім хворим проведено МРТ головного мозку з оцінкою кількості та локалізації вогнищ демієлінізації.

Статистична обробка результатів виконувалась із використанням статистичної комп'ютерної програми Stadia 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На момент огляду вираженість рухових порушень в обстежених хворих за шкалою EDSS склала в середньому $4,35 \pm 0,42$ бала і достовірно корелювала з тривалістю хвороби. Так, при тривалості хвороби до 5 років неврологічний дефіцит склав у середньому $3,86 \pm 0,5$, а при перебігу більше 5 років – $5,3 \pm 0,31$ бала. Не було виявлено зв'язку рухових порушень із віком дебюту захворювання.

У 25 (67,5%) хворих виявлено порушення КФ на рівні переддементних та деменції легкого ступеня (рис.1), що склала за шкалою MMSE в середньому $25,08 \pm 0,58$ бала (рівень переддементних порушень). Було зареєстровано помірний зв'язок між вираженістю неврологічного дефіциту та КП. У хворих із руховими порушеннями до 5 балів за EDSS КП склала в середньому $26,1 \pm 0,69$ бала, а більше 5 – $23,6 \pm 0,9$ бала за шкалою MMSE. Не виявлено достовірного зв'язку між ступенем зниження КФ та тривалістю хвороби. Так, при тривалості хвороби до 5 років вираженість КП склала за MMSE $26,1 \pm 0,9$ бала, а більше 5 років – $24,3 \pm 0,7$ бала відповідно. При цьому КП виявлено у 11 з 19 пацієнтів, що хворіють до 5 років (переддементні КП – у 4 хворих, деменція легкого ступеня – у 7 хворих) і у 14 з 18 хворих, що хворіють більше 5 років (переддементні КП – 10 хворих, деменція легкого ступеня – у 4 хворих). У 3 (8,1%) пацієнтів відзначалися переддементні КП та легка деменція при легких (2 бали за шкалою EDSS) рухових порушеннях, при цьому у більшості обстежених хворих при неврологічному дефіциті менше 3

балів за EDSS КП не реєструвалися. Цей факт підтверджує вплив на вираженість когнітивного дефекту не тільки тривалості хвороби і рухових порушень, але і, ймовірно, локалізації вогнищ демієлінізації, преморбїду та конституції пацієнта. Відмінностей у вираженості КП за статтю (жінки - $25,2 \pm 0,6$ бала, чоловіки - $25,0 \pm 0,5$ бала,

при середній тривалості хвороби - $7,3 \pm 0,9$ та $6,1 \pm 1,1$ року відповідно), віку дебюту захворювання (до 25 років - $25,3 \pm 1,3$; 25 та більше років - $25,3 \pm 1,4$ бала відповідно), а також віку на момент обстеження (до 25 років - $25 \pm 1,2$; 25 і більше років - $25,4 \pm 1,1$ року відповідно) виявлено не було.

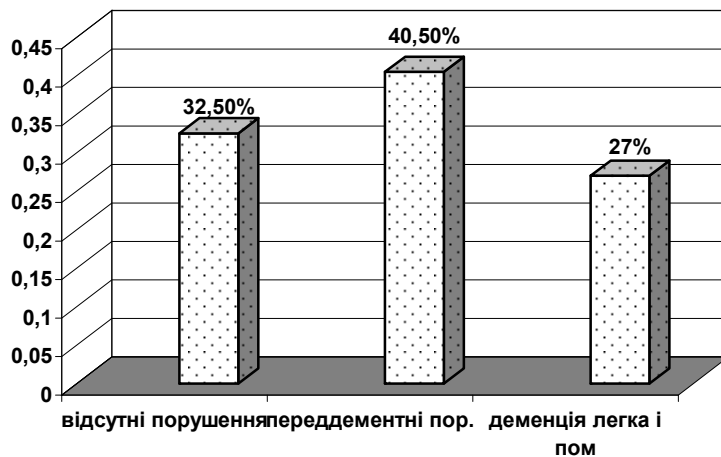


Рис. 1. Когнітивні порушення у хворих на РС

Депресивні порушення виявлено у 19 (51%) обстежених. При цьому у 10 хворих відзначалася м'яка, у 3 – помірна та у 6 – значна депресія (рис.2). Достовірного зв'язку між вираженістю депресії та тривалістю хвороби виявлено не було, в той же час достовірно відрізнялася середня вираженість депресії в балах за шкалою Бека у пацієнтів, що хворіють до 5 років і більше 5 років: $8,1 \pm 1,1$ та $13,3 \pm 1,8$ відповідно. Незважаючи на той факт, що середня вираженість депресії у пацієнтів із руховими порушеннями до 5 балів за EDSS була достовірно меншою ($8,9 \pm 1,3$

бала за Беком), ніж при 5 та більше балах ($14,1 \pm 2,1$ бала за Беком), залежності вираженості депресії від ступеня рухового дефіциту виявлено не було. У хворих із тривалістю хвороби до 5 років депресивні порушення встановлено у 8 з 19, а більше 5 років – у 10 з 18 пацієнтів відповідно. Середня вираженість депресії у жінок склала $12,1 \pm 1,1$ бала, у чоловіків $11,3 \pm 0,9$ бала за Беком відповідно. У пацієнтів до 25 років показник депресії в середньому відповідав $7,0 \pm 1,1$ бала, а у хворих старшого віку - $12,1 \pm 1,3$ бала за Беком відповідно.

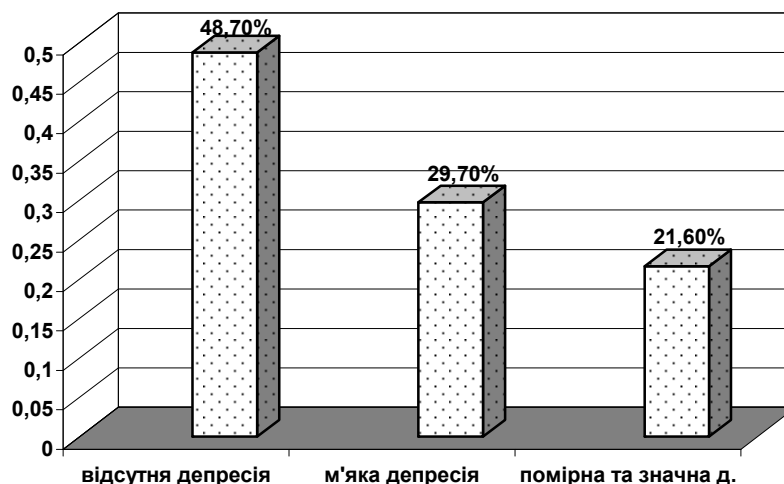


Рис. 2. Депресивні порушення у хворих на розсіяний склероз

При аналізі стану КФ у залежності від ступеня депресії було встановлено, що у пацієнтів із легкими депресивними порушеннями вираженість когнітивних порушень співвідносна з аналогічним показником у хворих без депресивних порушень. У той же час у групі з помірною та значною депресією було виявлено достовірне погіршення КФ у порівнянні з хворими з м'якою депресією: $22,8 \pm 1,4$ та $26,8 \pm 0,9$ бала за MMSE відповідно. При цьому тривалість хвороби, рівень рухового дефіциту в цих групах були співвідносними.

ВИСНОВКИ

1. Вираженість КП та депресивних порушень у хворих із РС корелює зі ступенем рухового дефіциту та в меншій мірі пов'язана з тривалістю хвороби.

2. Не було виявлено залежності когнітивних та депресивних порушень від статі та віку дебюта хвороби.

3. КП в перші 5 років хвороби встановлено у 25 із 37 обстежених хворих.

4. У пацієнтів із помірною та значною депресією відзначаються більш виражені КП, ніж у пацієнтів із м'якою депресією та без неї. При оцінці КФ у хворих із РС з метою об'єктивізації істинних КП необхідно виключити депресивні порушення, що викликають псевдокогнітивні порушення.

5. Виявлення депресії в обстежених хворих із РС дозволяє констатувати її внесок у когнітивні порушення, а також коригувати депресивні порушення вже на ранніх стадіях хвороби, що може підвищити ефективність реабілітації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. - № 12. – С. 11-18.

2. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом / Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садалская Е.В. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. Приложение 1. Рассеянный склероз. – 2002. – С. 20-25.

3. Шмидт Т.Е. Когнитивные нарушения и попыт-

ки их коррекции при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. - № 9. – С. 54-56.

4. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction / Rao S.M., Leo G.J., Bernadin L., Unverzagt F. // Neurology. – 1991. – Vol. 41. – P. 692-696.

5. Is cognitive complaint a marker of cognitive impairment in early relapsing-remitting multiple sclerosis? / Boudineau M., Deloire M., Bonnet M. et al. // Multiple sclerosis. – 2003. – N 1. - P. 133.



УДК 616-053.2/4-036.83:37.018.3

Ю.К. Ботьбот,
О.В. Клименко,
Т.А. Бордій,
С.Ю. Калашикіова

ПОРУШЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ВИХОВАНЦІВ ІНТЕРНАТНОГО ЗАКЛАДУ РАНЬОГО ВІКУ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ РЕАБІЛІТАЦІЇ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної педіатрії №2 та неонатології
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.К. Ботьбот)*

Ключові слова: діти, позбавлені материнської опіки, стан здоров'я, імунітет, інтерферони, анаферон дитячий

Key words: children deprived of parents' trusteeship, a state of health, immunity, interferons, children's Anaferon

Резюме. В статті приводяться дані показателів здоров'я вихованців вдома дитини. У більшості дітей на фоні неблагоприятних перинатальних факторів виявлена патологія ЦНС, затримка фізичного та психо-моторного розвитку, вроджені пороки. Одна з причин частих ускладнених ОРВИ у вихованців вдома дитини – це недостатність інтерферогенезу. Представлені основні напрямки реабілітації порушеного стану здоров'я вихованців вдома дитини, в тому числі результати вивчення профілактичної ефективності анаферону дитячого, застосування якого дозволило підвищити рівень ІФН-γ більш ніж в два рази, знизити частоту гострих респіраторних інфекцій в 1,8 рази, зменшити частоту ускладнень та середню тривалість одного епізоду ОРВИ в 1,3 рази.

Summary. *In the article the data of health parameters of pupils of children's home are given. In the majority of children on a background of adverse perinatal factors, pathology of CNS, delay of physical and psychomotor development, congenital defects were revealed. One of the causes of complicated ARVT in pupils of children's home is insufficiency of interferons genesis. The basic directions of rehabilitation of disturbances of health state of pupils of children's home, including results of studying of preventive efficiency of children's Anaferon application, which allowed to increase a level of IFN- γ more than twice, to reduce frequency of acute respiratory infections by 1,8 times, to decrease frequency of complications and average duration of one episode of ARVT by 1,3 times are presented.*

Реабілітація дітей раннього віку, позбавлених батьківської опіки, завжди є складною проблемою, оскільки на стан їх здоров'я впливає цілий комплекс несприятливих біологічних і соціальних чинників: висока частота анте- та інтранатальної патології, генетично зумовлених аномалій, відсутність материнського піклування часто з перших днів життя, що приводить до важкої психоемоційної депривації та хронічного стресу [6]. Це сприяє порушенню нормального розвитку дитини, ранньому формуванню хронічної патології, зниженню резистентності організму та його адаптаційних можливостей.

Гострі респіраторні інфекції у дітей, що виховуються в установах закритого типу, як правило, відрізняються затяжним і ускладненим перебігом, швидко поширюються та можуть циркулювати в колективі тривалий час внаслідок супер- і реінфекції. Часті повторні ГРІ приводять до виснаження і без того напружених механізмів адаптації дитячого організму, сприяють формуванню стійких розладів з боку бронхо-легеневої, серцево-судинної та інших систем організму, ще більшій затримці фізичного й психомоторного розвитку [4,8].

Метою нашої роботи стало вивчення стану здоров'я дітей раннього віку, які виховуються в інтернатних закладах закритого типу, для розробки реабілітаційних та профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами проведено обстеження 102 дітей, які виховуються в Будинку дитини №2 м. Дніпропетровська: 78 (76,5 %) хлопчиків та 24 (23,5%) дівчинки. Діти першого року життя склали 21,6 %, другого року – 38,2 %, третього року – 40,2%. Як контрольна група були вибрані 64 клінічно здорових дитини, які виховуються у повній сім'ї. Групи дослідження були однорідними за віком та статтю.

Аналіз перинатального періоду та соціального статусу проводився шляхом вкопіювання первинної документації

Оцінка фізичного та психомоторного роз-

витку дітей досліджувався в динаміці за стандартами ВООЗ (2006) згідно з наказом № 149 [2].

Для оцінки стану системного імунітету визначали вміст імунокомпетентних клітин CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ CD16+ за допомогою імунофлуоресцентного методу [5], вміст імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові за G. Manchini et al. (1965). Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали з використанням тест-наборів НВО "Реаккомплекс" (м.Чита). Функціональну активність нейтрофілів периферійної крові визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з використанням капілярної крові [1]. Дослідження рівнів сироваткових ІФН- α та ІФН- γ проводили відповідними ELISA-наборами in vitro із застосуванням моноклональних антитіл.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили із застосуванням методів варіаційної статистики і регресійного аналізу за допомогою пакету прикладних програм Statistica v. 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні соціального статусу вихованців будинку дитини було встановлено, що майже три чверті дітей - соціальні сироти (71,5%): діти, покинуті матерями в пологовому будинку (43,1 %), забрані працівниками міліції з асоціальних родин (13,7 %), знайдені на вулиці (4,9 %), залишені батьками внаслідок народження з проявами тяжких захворювань, генетичних синдромів, уроджених вад (9,8 %). Більше чверті дітей перебуває в будинку дитини тимчасово, за заявою батьків (21,6 %) та у зв'язку з перебуванням батьків у місцях позбавлення волі (10,8 %). І тільки близько 7 % вихованців будинку дитини - біологічні сироти, тобто діти, батьки яких умерли або загинули.

Основними причинами відмови батьків від дитини були: небажана вагітність (75,5 %), алкоголізм (32,5 %), наркоманія матері (18,6 %), несприятливі матеріально-побутові умови (21,6%), хвороба дитини (9,8%), хвороба матері (6,8 %), позбавлення батьків волі (5,9 %).

Переважна більшість дітей - 76,5 % (77 осіб) потрапили до інтернатного закладу на першому році життя, з них майже три чверті - в першому півріччі (57 дітей – 74%).

Особливості перинатального періоду дітей із групи спостереження з'ясувати було складно, бо майже 90% жінок під час вагітності не спостерігалося в жіночій консультації, а у дітей, яких знайшли на вулиці, документи відсутні. З тих відомостей, які можна було знайти в історіях розвитку, ми встановили, що майже всі жінки під час вагітності курили та зловживали алкоголем, більше третини страждали на хронічний алкоголізм, 18,6 % - на наркоманію, 6,8 % - мали психічні розлади. Практично всі жінки під час вагітності переносили різноманітні інфекції, серед яких найбільш часто зустрічались урогенітальні, ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс (табл. 1).

Таблиця 1

Перинатальні чинники, що впливають на стан здоров'я вихованців будинку дитини

Чинник	%
Паління та вживання алкоголю під час вагітності	96,7
Матері, які не спостерігались під час вагітності в жіночій консультації	90,2
Перенесені інфекції під час вагітності, в т.ч.:	92,4
- урогенітальні інфекції	60,6
- ВІЛ	27,2
- туберкульоз	13,3
- сифіліс	10,6
Небажана вагітність	75,6
Хронічний алкоголізм у матері	34,7
Несприятливі матеріально-побутові умови сім'ї	21,6
Наркоманія матері	18,6
Нефропатія вагітної	17,8
Багатоплідна вагітність	15,3
Психічні хвороби матері	6,8

Майже половина вихованців будинку дитини народилися недоношеними (48,3 %), а понад 40 % дітей мали затримку внутрішньоутробного розвитку. У всіх дітей, що потрапляли до інтернатного закладу на 1-му році життя, відмічались перинатальні ушкодження ЦНС змішаного генезу. Ознаки вираженого дизморфізму та

уроджені вади розвитку мали місце у 44,1% вихованців. На нашу думку, це результат не стільки успадкування генетичних дефектів, скільки первинного тератогенного впливу на плід у перші тижні внутрішньоутробного розвитку.

Практично всі діти, які потрапили до будинку дитини на 1-му році життя, мали фонові стани та супутню патологію: рахіт - 50,1%, дефіцитну анемію – 41,2 %, хронічні розлади харчування - 48,8 %, атопічний дерматит – 49,3 %, лімфатичний діатез – 24,5 %.

Закономірним наслідком впливу цілого комплексу несприятливих факторів стала затримка фізичного розвитку у маленьких вихованців будинку дитини. Враховуючи те, що майже половина малюків із групи спостереження народилися недоношеними, ми виділили їх в окрему групу. Серед доношених дітей, позбавлених батьківського піклування, більшість народилися з показниками фізичного розвитку, які відповідали віковим стандартам (82,6 %). Та вже з перших місяців життя ці малюки почали значно відставати за показниками довжини і особливо маси тіла від своїх однолітків із сімей. Так, на 6-му місяці життя більше половини доношених дітей мали недостатню масу (55 %), затримку довжини (57,7 %), третина з них мали виснаження (32,5 %), а у 12,5 % відмічалось значне виснаження. Серед недоношених значне виснаження мала кожна друга дитина (50 %). Така ж тенденція зберігалась до однорічного віку, і тільки на 2-му та 3-му роках життя, по закінченню процесів адаптації, і доношені, і недоношені діти з групи спостереження почали рости більш інтенсивно, але показників фізичного розвитку своїх однолітків із сімей вони так і не досягли (рис 1,2).

Характерною рисою дітей, залишених батьками, була й затримка психомоторного, мовного й емоційного розвитку. Груба затримка психомоторного розвитку мала місце у 16 % малюків 1-го року, 21,5 % дітей 2-го року та 10,3 % дітей 3-го року життя. Дітей, які б мали психомоторний розвиток, що відповідав віковій нормі, серед однорічних малюків не спостерігалось, на 2-му році життя таких нараховувалось 5,2 %, на 3-му – 10,3 % Це були в основному діти, які потрапили до будинку дитини у віці після 1-го року життя. Усі інші вихованці інтернатного закладу мали середній та легкий ступінь затримки [2]. У дітей, які виховувались у сім'ї, психоневрологічний розвиток відповідав віковим нормативам, і тільки у 36 % дітей 3-го року життя відзначалась затримка мовного розвитку.

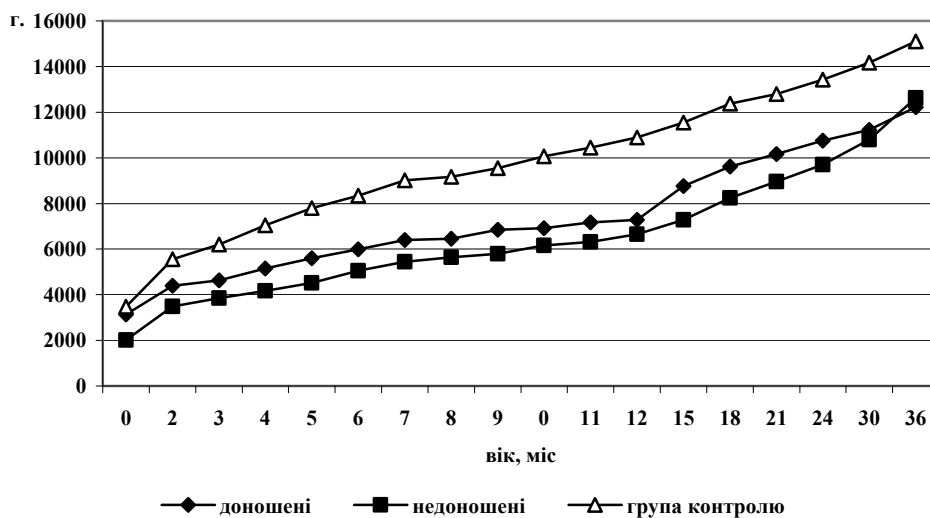


Рис. 1. Динаміка показників маси тіла дітей

В умовах впливу такого складного комплексу несприятливих факторів знижується резистентність дитячого організму до інфекцій. Аналіз респіраторної захворюваності вихованців будинку дитини показав, що її динаміка тісно пов'язана з напруженістю процесів адаптації. Як свідчить таблиця 2, найбільш часто діти хворіли на 1-му році життя ($6,7 \pm 0,3$) випадків, проти ($1,7 \pm 0,06$) випадків у групі контролю ($p < 0,01$). При цьому майже у половини з них (9 осіб – 40,9 %) перший епізод ГРВІ припав на перше півріччя. У подальшому, на 2-му та 3-му роках життя частота респіраторних інфекцій у вихованців будинку дитини знизилась у 1,5 – 2 рази, що пов'язано як зі стабілізацією адаптаційних процесів, відносним дозріванням імунної системи, так і з обмеженням числа зовнішніх контактів, у той час як

їх однолітки з сімей починали частіше хворіти на ГРВІ, що зумовлено, навпаки, розширенням числа контактів. Та, незважаючи на значне зниження з віком частоти ГРВІ у вихованців будинку дитини, питома вага випадків ускладненого перебігу ГРВІ залишалась стабільно високою (табл. 2). Крім того, ГРВІ у цих дітей мали достовірно більш тривалий перебіг (в середньому $8,5 \pm 0,3$) діб проти ($6,2 \pm 0,3$) діб у групі контролю, $p < 0,05$). У структурі ускладнень на 1-му році домінував середній отит, на 2-му - обструктивний бронхіт, на 3-му - аденоїдит (табл. 2). Звертає на себе увагу той факт, що кожна друга дитина, яка мала часті повторні ускладнені епізоди ГРВІ, потрапила до будинку дитини в перші 6 місяців життя.

Таблиця 2

Характеристика респіраторних захворювань у дітей залежно від віку

вік / показник	1-й рік		2-й рік		3-й рік	
	основна гр. (n=22)	контрольна гр. (n=17)	основна гр. (n=39)	контрольна гр. (n=27)	основна гр. (n=41)	контрольна гр. (n=20)
Середня частота ГРВІ, випадки	$6,7 \pm 0,3^1$	$1,7 \pm 0,06$	$3,9 \pm 0,2^2$	$2,3 \pm 0,2^2$	$3,1 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$
Середня тривалість ГРВІ, дні	$8,8 \pm 0,5^1$	$5,9 \pm 0,12$	$7,9 \pm 0,3^1$	$6,3 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,3^1$	$6,2 \pm 0,3$
Ускладнений перебіг ГРВІ, %	67,9	26,6	38,9	21	35,2	19,7
Середнього отит, %	48,6	20,5	22,3	20,6	18,5	6,9
Аденоїдит, %	-	-	21,2	6,8	38,2	13,8
Обструктивний бронхіт, %	35,3	17,6	32,9	13,8	18,5	6,4
Пневмонія, %	4,1	0	3,5	0	3,3	0

Примітки: 1. ⁽¹⁾ - достовірна різниця в порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), 2. ⁽²⁾ - достовірна різниця в порівнянні з показниками основної групи на 1-му році життя ($p < 0,05$)

При дослідженні нами імунного статусу вихованців будинку дитини було виявлено суттєве зниження відносної кількості CD3+ лімфоцитів ((50,4 ± 1,7) % проти (55,5 ± 0,95) %, у групі контролю $p < 0,05$); CD4+ лімфоцитів ((30,7 ± 1,7) % проти 37,9 ± 0,49, $p < 0,05$); підвищення CD22+ лімфоцитів ((25,7 ± 1,13) % проти (22,1 ± 1,3) % $p < 0,05$); дисімуноглобулінемію, переважно за рахунок підвищення Ig M ((1,25 ± 0,14) г/л проти (0,98 ± 0,04) г/л $p < 0,05$). У 42,8 % ви-

хованців інтернатного закладу відзначались транзиторні зниження рівнів Ig A, у 18,2 % - зниження Ig G. Також у дітей, позбавлених материнського піклування, мало місце достовірне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів ((58,1 ± 2,12) % проти (6,2 ± 1,7) %, $p < 0,05$) у комбінації з підвищенням киснево-залежного метаболізму нейтрофілів ((33,1 ± 1,8) % проти (20,5 ± 1,3) %, $p < 0,01$).

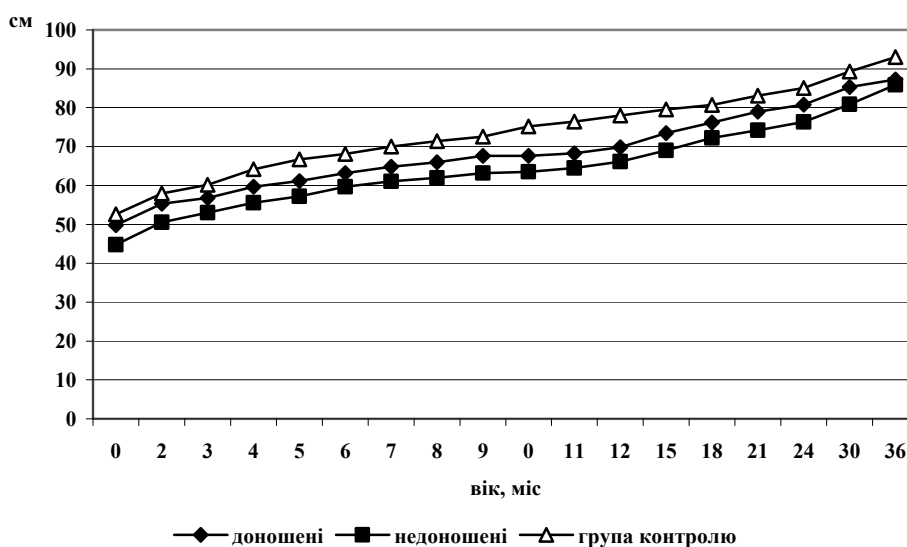


Рис. 2. Динаміка довжини тіла дітей

Вивчення концентрацій інтерферонів у сироватці крові дітей, що виховуються в будинку дитини, показало зниження їх рівнів у всіх вікових групах у порівнянні з показниками дітей із сімей. При цьому, якщо концентрації ІФН- α в динаміці зростали, що клінічно збігалось зі зниженням частоти ГРВІ, то концентрації ІФН- γ залишались стабільно низькими протягом усього періоду спостереження. На наш погляд, це є одним із ключових факторів, що зумовлюють тенденцію до несприятливого перебігу ГРВІ у дітей з будинку дитини (рис. 3).

Таким чином, виявлені розлади здоров'я у дітей раннього віку, що виховуються в інтернатних закладах, потребують адекватних реабілітаційних заходів.

Для профілактики та подолання психо-соціальної депривації та хронічного стресу цьому контингенту дітей необхідний індивідуальний догляд, який може забезпечити тільки родина. Тому пріоритетним напрямком реабілітації є, перш за все, профілактичні заходи щодо збереження дитини у власній сім'ї ще до її народження, пошук нової родини покинутим дітям

(бажано також ще до народження в разі, якщо мати не збирається залишати дитину собі), виховання покинутих дітей у дитячому будинку сімейного типу.

При лікуванні неврологічних розладів слід надавати перевагу немедикаментозним методам відновлювальної терапії із застосуванням фізіотерапії, масажу, ЛФК (Бобат- та Войта-терапія).

Для соціалізації вихованців інтернатних закладів раннього віку ефективним є застосування методик медико-соціальної педагогіки Петьо (мотивація та вплив на сенсорні функції дитини).

З метою профілактики ГРВІ та їх ускладнень у дітей раннього віку, що виховуються в інтернатному закладі, доцільно застосовувати імуноактивні препарати, які мають м'який імунокорегуючий вплив та дозволені до застосування у дітей раннього віку.

З огляду на це та враховуючи виявлені нами зміни в імунному статусі і, перш за все, зниження сироваткових інтерферонів, як засіб профілактики ГРВІ у даного контингенту дітей ми вибрали препарат анаферон дитячий, основним ефектом якого є регуляція синтезу ендогенного

ІФН- γ та, опосередкований останнім, вплив на характер імунної відповіді [3,7]. Крім того, анаферон - єдиний з індукторів інтерферону, дозволений до застосування у дітей раннього віку (старше 6 міс.). В інтеркурентному періоді препарат призначався за загальноприйнятою профілактичною дозою (1 таблетка на добу). Після прийому спостерігалось підвищення концентрацій у крові α -ІФН - до $(54,9 \pm 3,3)$ пг/мл та γ -ІФН - до $(6,3 \pm 0,9)$ пг/мл ($p < 0,05$). Також на тлі

профілактичного лікування мало місце підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів до $(61,3 \pm 2,09)$ % та зниження НСТ до $(20,1 \pm 2,1)$ % ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням частоти респіраторних захворювань у 1,8 раза та скороченням частоти ускладнень та середньої тривалості одного епізоду ГРВІ в 1,3 раза. Побічних ефектів при вживанні препарату виявлено не було.

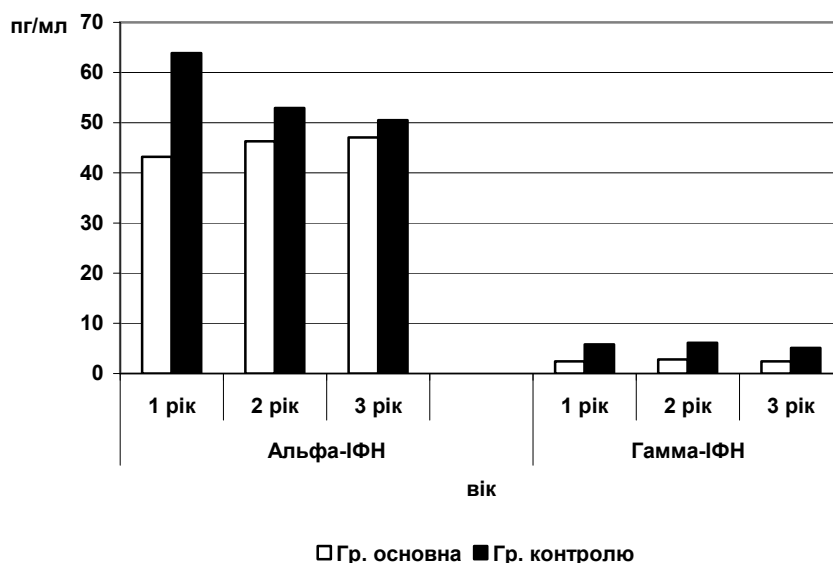


Рис. 3. Вікові особливості продукції сироваткових альфа- та гамма-інтерферонів у дітей

За допомогою регресійного аналізу ми виявили фактори, які можуть впливати на профілактичну ефективність застосування анаферону дитячого. Згідно отриманим даним найбільш ефективним застосування анаферону було у дітей з постійно високими показниками фагоцитарної активності нейтрофілів; у дітей, матері яких переносили уrogenітальні інфекції під час вагітності; у дітей, що мають тенденцію до затяжного перебігу ГРВІ.

ПІДСУМОК

Таким чином, діти раннього віку, які виховуються в інтернатних закладах закритого типу, в більшості своїй - соціальні сироти, що потрапляють до установи переважно на 1-му році життя і мають численні порушення стану здоров'я:

затримку фізичного та психомоторного розвитку, неврологічні розлади, уроджені вади, високий індекс стигматизації, фонові стани. Респіраторні захворювання у цього контингенту носять ускладнений та тривалий перебіг на тлі незрілої системи клітинного, гуморального імунітету, зниження активності неспецифічного захисту, недосконалого інтерферонуутворення. Це вимагає комплексного підходу до реабілітації дітей за допомогою фізіотерапевтичних методів, ЛФК, масажу, медично-соціальної педагогіки, а також раціональної профілактики респіраторних інфекцій. Анаферон дитячий є безпечним та може застосовуватись у вихованців раннього віку інтернатних закладів для профілактики ГРВІ та їх несприятливого перебігу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гордиенко С.М. Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия // Лаб. дело. - 1983. - №2. - С. 21-24.

2. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років: Наказ МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149.

3. Клиническая эффективность профилактического действия Анаферона у детей раннего возраста из

различного социального окружения / Козакова Т.В., Самсыгина Г.А., Фомина В.Л. и др. // Педиатрия. – 2004 - №6. – С.42-46.

4. Лимаренко М.П. Особенности гипотрофии у детей – воспитанников дома ребенка // Здоровье ребенка – 2007 - №1 – С. 37- 40.

5. Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в крови человека иммунофлюоресцентным методом / В.Х. Хавинсон, Т.Н. Карачунова, В.Г. Морозов, Л.А. Кожемякин // Лаб. дело. – 1989. – № 9. – С. 58-61.

6. Состояние здоровья и принципы реабилита-

ции детей-сирот и детей, лишенных родительской опеки / Коренев Н.М., Лебець И. С., Моисеев Р.А. та ін. // Современная педиатрия.- 2004. - №2.- С.24-28.

7. Cellular responses to interferon-gamma / Boehm U., Klamp T., Groot N. et al. // Ann. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15, N 6. – P. 749-759.

8. Eriksson M., Bennet R., Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tracts infection with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy // Pediatr. Allergy Immunol. – 2000. – Vol.11, N 3. – P.193-197.



УДК 161.314.17-036.1-08:612.017

А.Ю. Кривс

ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ЕФЕКТИВНОСТІ МІСЦЕВОГО І СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЦИКЛОФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапевтичної стоматології та стоматології інтернів
(зав. – д. мед. н., проф. А.В. Самойленко)*

Ключові слова: генералізований пародонтит, імунітет, імуномодулююча терапія інтерферонагенами, ефективність лікування

Key words: generalized periodontitis, immunity, immunomodulating therapy with interferogens, treatment efficacy

Резюме. В работе представлены результаты проведенных клинических и иммунологических исследований, полученные в процессе комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием различных способов и доз интерферогенного препарата циклоферона. Установлено, что оптимизация терапии достигается совместным местным и системным назначением названного иммуномодулятора как в обычных, так и сниженных дозах. Отмечено, что редукция клинических признаков болезни при использовании разработанных схем иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении у больных хроническим генерализованным пародонтитом наступает раньше и достигается в 90% случаев, а в последующем клинко-рентгенологическая стабилизация состояния тканей пародонта – у 88,9% пациентов.

Summary. In the work the results of performed clinical and immunologic researches obtained in the process of a complex chronic generalized periodontitis treatment, using different means and doses of interferonogenic agent-cyclopheron are presented. It was defined that therapy optimization is achieved by a combined topical and systemic administration of the above-mentioned immunomodulator both in general and reduced doses. While using worked out schemes of immunomodulating therapy in a complex treatment of generalized periodontitis it was noted, that reduction of clinical signs of the disease begins earlier in 90% of cases; clinical-roentgenologic stabilization of parodontium tissues occurs in 88,9% of patients.

Запальні захворювання пародонта є актуальною проблемою практичної стоматології. Серед них – генералізований пародонтит, який належить до масових хвороб людини, ефективно лікування якого досить складне, оскільки на сучасному етапі відмічаються якісні зміни його клінічного перебігу. Спостерігається тенденція

до збільшення кількості хронічних форм захворювання, що нерідко характеризуються малосимптомним перебігом [2, 7].

У наш час встановлено зв'язок розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту з недостатністю імунного захисту організму.

Відомо, що порушення імунної реактивності у

хворих на пародонтит є визначальним фактором у генералізації запальних процесів, розвитку ускладнень і відсутності або зниженні ефективності базисної комплексної терапії захворювання, що проводиться. Ці порушення властиві всім ланкам імунної системи, що свідчить про наявність вторинного імунодефіциту в патогенезі запально-деструктивного процесу в пародонтальному комплексі [8, 10, 11, 12].

Пригнічення імунної відповіді створює сприятливі умови для активації пародонтопатогенної латентної інфекції, що перешкоджає ліквідації запального процесу в ясені.

У наш час досягнуті певні успіхи в лікуванні генералізованого пародонтиту. Показана важлива роль включення в комплексну терапію захворювання різноманітних імуномодуляторів (теактивіну, іміджону, віферону, аміксіну, поліоксидонію та ін.).

На жаль, у більшості робіт, присвячених вивченню ефективності різних схем лікування імунокоригувальними засобами, нерідко розглядаються разом хворі з різними клінічними проявами захворювання (хронічне і загострене), що не дозволяє чітко визначитися у показаннях до вибору найбільш оптимальних препаратів, їхніх доз, методів введення, що утруднює об'єктивну оцінку результатів лікування. Крім того, імуноterapia генералізованого пародонтиту, як найбільш актуальний напрямок патогенетичного лікування, передбачає пошук і вивчення імуномодулюючих препаратів селективної дії.

Враховуючи сукупність літературних даних про важливу роль системи інтерферону у функціонуванні імунітету, як імунокоригувальна терапія в даній роботі були вибрані препарати групи індукторів ІФН циклоферон і реаферон [1, 5, 9].

Мета даного дослідження – оцінити результати включення інтерферонотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит І-ІІ ступеня тяжкості, обґрунтувавши перевагу і доцільність комбінованого місцевого і системного застосування циклоферону у комплексній терапії захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було проведено обстеження 62 хворих на хронічний генералізований пародонтит І-ІІ ступеня тяжкості, у віці від 20 до 40 років.

Контрольну групу склали 27 осіб, без запальних загальносоматичних захворювань, з інтактним пародонтом, санованими зубами, аналогічного віку.

Стоматологічний діагноз встановлювали у відповідності до класифікації захворювань

пародонта Н.Ф. Данилевського, затвердженої у 1990 році [6].

Клінічне обстеження проводили за загальноприйнятою схемою. При опитуванні з'ясували скарги, анамнез захворювання і життя, особливості індивідуальної гігієни.

У ході реєстрації пародонтального статусу визначали індекс гігієни за J.C.Green, J.R. Vermillion (ОHI-S), пародонтальний індекс за Russel (PI), капілярно-маргінально-альвеолярний індекс (ПМА), модифікований індекс кровоточивості ясенної борозни за Muhlemann (SBI), глибину пародонтальних кишень (ПК) і величину рецесії ясна за допомогою градуйованого пародонтального зонда [3].

Рентгенологічне обстеження включало в себе ортопантомографію і прицільні дентальні знімки до і через 12 місяців після лікування.

Імунологічне обстеження передбачало визначення трьох груп показників:

- стан інтерферонового статусу;
- стан гуморальної ланки імунітету;
- стан клітинної ланки імунітету.

Показники ІФН-статусу визначали у пробах цільної гепаринізованої крові. ІФН-статус включав визначення наступних показників: титри циркулюючого (сироваткового) ІФН у крові; ІФН- α , що продукується клітинами крові в умовах стимуляції вірусом хвороби Ньюкасла (ВХН), штам Канзас, *in vitro*; титри ІФН- γ , що продукується клітинами крові в умовах індукції мітогеном – фітогемаглютиніном (ФГА Р, «Difco») *in vitro* [4].

Функціонування клітинного імунітету установлювали шляхом визначення у крові вмісту п'яти основних популяцій лімфоцитів.

Фенотипування лімфоцитів у периферичній крові здійснювали методом непрямой імунофлюоресценції після їх специфічного зв'язування з моноклональними антитілами до поверхневих диференціовальних антигенів (кластерів диференціювання) і забарвлення антиглобуліновими анти-мишиними антитілами, міченими флюорохромом (ФІТЦ). У роботі використовували кон'югати МКА фірми «Сорбент» (Росія): CD³, CD⁴, CD⁸, CD¹⁶, CD²⁰. Імунорегуляторний індекс (ІРІ) обчислювали за співвідношенням CD⁴/CD⁸. Підрахунок клітин, що експресують той чи інший антиген, проводили на люмінесцентному мікроскопі.

Вміст імуноглобулінів класів А, М, G і SIgA у змішаній слині визначали методом односпрямованої радіальної імунодифузії в агарі за G.Manchini et al. [13].

Результати досліджень піддавались статис-

тичній обробці на P-IV у «MS Excel» для операційної системи «Windows 98» з використанням критерію *t* за Стьюдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аналізу клінічної картини у 62 хворих на генералізований пародонтит можна відзначити, що на сучасному етапі захворювання зберігає свій характерний симптомокомплекс, який дозволяє діагностувати тяжкість запально-

деструктивного процесу в пародонті: I ступінь виявлений у 38 осіб; II ступінь – у 24 осіб.

При аналізі параметрів інтерферонового статусу у хворих на хронічний генералізований пародонтит встановлено статистично вірогідне зростання сироваткового ІФН у 2,9 раза, зниження стимульованого ІФН- α у 2,2 раза і ІФН- γ у 1,4 раза у порівнянні з групою здорових осіб (табл.1).

Таблиця 1

Інтерфероновий статус хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступеня тяжкості

Ступінь тяжкості захворювання	Показники інтерферонового статусу		
	ІФН сироватки крові (Ме/мл)	ІФН- α (Ме/мл)	ІФН- γ (Ме/мл)
I ступінь (n=38)	6,3 \pm 0,2*	48,2 \pm 2,4*	27,8 \pm 1,8*
II ступінь (n=24)	6,5 \pm 0,2*	46,9 \pm 1,6*	24,1 \pm 1,6*
Разом (n=62)	6,4 \pm 0,16*	47,7 \pm 1,1*	26,4 \pm 2,1*
Контрольна група (n=27)	2,2 \pm 0,12	106,3 \pm 2,5	36,4 \pm 2,1

Примітки: * $p < 0,05$ вірогідність відмінностей від показника контрольної групи, ** $p < 0,05$ вірогідність відмінностей від показника I групи хворих

При дослідженні гуморального імунітету у хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту відмічений вірогідний дефіцит продукції IgA приблизно у 2 рази (у середньому до 0,86 \pm 0,04 г/л) менше, ніж в осіб контрольної групи, вірогідне зниження IgA, IgG і Igm.

Аналіз неспецифічного клітинного імунітету показав, що у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом маркери лімфоцитів були на рівні нижньої межі норми (CD₄⁺, CD₈⁺) або помірно знижені (CD₃⁺). У даній групі обстежуваних середня величина Т-лімфоцитів становила 54,2 \pm 1,9%, Т-хелперів – 49,3 \pm 1,2% і Т-супресорів – 30,1 \pm 1,5%, що можна трактувати як незначний дефіцит Т-системи імунітету. Підтвердженням цьому було також те, що основний показник гармонійної функції клітинного імунітету у хворих на хронічний генералізований пародонтит (CD₄⁺/CD₈⁺) був практично незмінний і дорівнював у середньому 1,62 \pm 0,04 (при нормі 1,63 \pm 0,04). Вміст популяції NK-клітин (CD₁₆⁺) у хворих даної групи підвищувався помірно (до 16,4 \pm 0,3% при нормі 13,6 \pm 0,4%).

Таким чином, стан вихідних показників імунітету підтверджує, що хронічний пародонтит перебігає на фоні вторинної дисфункції як гу-

моральної (в більшому ступені), так і клітинної (в меншому ступені) ланок імунологічної реактивності.

Для корекції імунологічних порушень у 62 хворих на хронічний генералізований пародонтит був обраний циклоферон. Його ефективність у залежності від доз, форми і способів використання вивчалась у трьох групах пацієнтів, що були сформовані за принципом пар-копій і не мали суттєвих відмінностей за статтю, віком, а також за найважливішими клініко-лабораторними показниками захворювання.

У першу групу увійшли 12 пацієнтів (8 – із I ступенем тяжкості і 4 – із II ступенем), котрим у пародонтальні кишені вводили шприцом із затупленою голкою лінімент циклоферону на 30 хв., під індивідуальні капи; щодня, курсом до 12-14 процедур.

Другу групу склали 24 пацієнти (16 – із I ступенем тяжкості і 8 – із II ступенем); у цій групі поряд із місцевим застосуванням лініменту – циклоферону додатково використовували циклоферон системно, у таблетованих дозуваннях (у добовій дозі 0,3г у 2 прийоми, через день, протягом 28 днів).

У третю групу включені 26 пацієнтів (14 – із I

ступенем тяжкості і 12 – із II ступенем), котрим у комплексному лікуванні використовували зменшені у 2 рази дози циклоферону (в добовій дозі 0,15г у 2 прийоми, протягом 28 днів).

Місцеве застосування циклоферону в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту забезпечувало як клінічний, так і імунологічний ефект, але менш виражений, ніж комбіноване використання цього засобу. Так, нормалізація стану тканин пародонта із зникненням запальних явищ при лікуванні хронічного гене-

ралізованого пародонтиту досягнута у 8 (66,7%) хворих I групи, у 22 (91,7%) хворих II групи і 23 (89,7%) хворих III групи (табл.2). Як показали наші дослідження, курс лікування у II і III групах становив відповідно 7 і 6 сеансів, у той час як у хворих I групи – 10-12 відвідувань. Отже, скорочення курсу лікування у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом, що приймали місцеву і системну імунотерапію циклофероном поряд із базисною терапією у звичайних і знижених у 2 рази дозах, відмічалось у 1,5 раза.

Таблиця 2

Найближчі результати лікування хронічного генералізованого пародонтиту

Клінічні критерії ефективності лікування	Результати лікування у групах спостереження					
	I група (n=12)		II група (n=24)		III група (n=26)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ліквідація запалення в ясені	8	66,7	22	91,7	23	89,7
наявність залишкових ознак запалення в ясені	4	33,3	2	8,3	3	10,3
Відсутність позитивної динаміки запального процесу в ясені	-	-	-	-	-	-

Перевагу комбінованого використання циклоферону у звичайних і знижених удвічі дозах підтверджували і отримані після завершення комплексної терапії дані індексної оцінки стану пародонта. Після лікування показники ПМА, ІК, проби Шиллера-Писарева прагнуть до нуля, а гігієнічний індекс зменшився у всіх хворих і відповідав клінічній нормі. Одночасно відбувалося зниження рівнів пародонтального індексу за усередненими даними майже в 4 рази.

Нульові значення пародонтальних індексів після проведеного лікування реєструвались у 66,2% хворих I групи, у 91,7% хворих II групи і у 89,7% хворих III групи.

Тривалість ремісії і частота рецидивів при генералізованому пародонтиті – важливий аспект при оцінці ефективності того чи іншого імуномодулюючого препарату. Через 3-6 місяців від моменту включення у дослідження у II-III групах не відмічено жодного випадку повторного відновлення запального процесу в пародонті. Навпаки, у хворих I групи у 7 (58,3%) пацієнтів у ці строки спостереження реєструвалось погіршення клінічної симптоматики, що вимагало додаткових втручань.

Через 12 місяців після втручання клініко-рентгенологічна стабілізація процесу в пародонті

мала місце у 90,9% випадків у хворих II групи, у 87% випадків у хворих III групи і лише у 33,3% випадків у пацієнтів I групи (табл.3).

Контроль за параметрами імунного гомеостазу в динаміці хвороби – один із найбільш об'єктивних критеріїв і необхідна складова в оцінці комплексної терапії з використанням імунотропних препаратів. При аналізі змін параметрів імунітету у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом у процесі лікування встановлено, що поліпшення клінічної картини захворювання були пов'язані з позитивною динамікою імунологічних показників.

Отримані результати імунологічного дослідження безпосередньо після лікування показали, що у хворих застосування комбінованої імунотерапії (місцевої і системної) циклофероном у звичайних і знижених дозах приводило до чітких позитивних зрушень в імунному статусі. Нормалізація показників інтерферонового статусу у хворих II-III груп гуморальної і клітинної ланки імунітету відмічена більш ніж у 90% і лише у 25% пацієнтів I групи.

До кінця лікування у пацієнтів II і III груп обстеження середні значення сироваткового інтерферону, ІФН- α і ІФН- γ становили відповідно $2,0 \pm 0,14$ Ме/мл; $2,2 \pm 0,18$ Ме/мл; $103,7 \pm$

2,4 Ме/мл; 101,9 ± 2,6 Ме/мл; 34,3 ± 1,7 Ме/мл і 34,1 ± 1,6 Ме/мл і вірогідно не відрізнялись від нормальних значень. На відміну, після курсу місцевої імунотерапії циклофероном, показники інтерферонового статусу хоча і поліпшились, але

у хворих зберігалось знижене вироблення ІФН-α і ІФН-γ на стимуляцію і високі рівні сироваткового інтерферону у сироватці периферичної крові (відповідно: 61,8 ± 2,4 Ме/мл; 12,4 ± 1,6 Ме/мл і 4,8 ± 0,2 Ме/мл).

Таблиця 3

Показники стану пародонта через 12 місяців після лікування хронічного генералізованого пародонтиту

Групи спостереження	Загальна кількість пацієнтів	Стабілізація процесу		Рецидив запалення	
		%	кількість пацієнтів	%	кількість пацієнтів
I група	8	33,3	62	66,7	6
II група	22	90,9	20	9,1	2
III група	23	87,0	20	13,0	3

Через 6-12 місяців після лікування у хворих I і II груп рівень сироваткового інтерферону ІФН-α у сироватці урівні не збільшувався, а параметри ІФН-γ не знижувались. Це означало, що під впливом місцевого і системного використання циклоферону на фоні комплексної терапії у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом наставала тривала нормалізація показників інтерферонового статусу. До цього часу показники активності функціонування системи інтерферону у хворих, що отримували комплексне лікування з використанням лініменту циклоферону, повертались до вихідних рівнів ($p < 0,05$).

Лікувальні комплекси, використовувані у II і III групах хворих із хронічним генералізованим пародонтитом, мали однакову дію на параметри гуморального імунітету. На фоні місцевої і системної інтерферонотерапії, що проводилась, середні значення SIgA, IgA підвищились і становили у II групі $1,28 \pm 0,3$ г/л і $2,72 \pm 0,6$ г/л, а IgM знизились до $0,39 \pm 0,05$ г/л і не відрізнялись від групи здорових. Нормалізація рівнів після лікування відмічена більш ніж у 85% хворих. Аналогічні дані були отримані і у хворих III групи, що отримували циклоферон у зменшених у 2 рази дозах. Подібна динаміка аналізованих показників відмічалась і у хворих, що отримували монотерапію лініментом циклоферону. Однак підвищення рівнів SIgA і IgM було у хворих I групи вірогідно меншим, ніж у обстежуваних II і III груп (відповідно $0,96 \pm 0,02$ г/л і $0,42 \pm 0,03$ г/л).

Не виявлено впливу інтермітуючої терапії лі-

німентом циклоферону на підвищення продукції IgG. Так, його параметри у хворих I групи незначно знизились у порівнянні з вихідними (відповідно $11,4 \pm 0,2$ г/л і $12,2 \pm 0,6$ г/л).

Підвищення продукції захисних імуноглобулінів класу IgG у хворих на хронічний генералізований пародонтит досягалось лікувальними комплексами II і III груп. Так, якщо до початку лікування його вміст у слині становив $12,5 \pm 0,4$ г/л, то після завершення комплексної терапії зростав до $14,3 \pm 0,2$ г/л. Через 6-12 місяців у цих групах зареєстрована тенденція до зниження рівня IgG до нормальних значень, а у I групі відмічалась несприятлива динаміка – зниження параметрів показника до вихідних величин.

Таким чином, комбіноване використання циклоферону у звичайних і знижених у 2 рази дозах у комплексному лікуванні хворих із хронічним генералізованим пародонтитом у віддаленому періоді спостережень приводило до стабільної нормалізації всіх показників гуморальної ланки імунітету, не здійснюючи суттєвого впливу на подальше зниження активування В-лімфоцитів.

Лікування лініментом циклоферону не сприяло нормалізації Т-лімфоцитарної ланки імунітету, як після лікування, так і у подальшому. Навпаки, комбіноване його застосування мало сприятливий вплив на показники клітинного імунітету, спричинювало підвищення в сироватці крові вихідно зниженої кількості CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ - клітин до рівня здорових людей. При цьому звертало на себе увагу вірогідне підвищення імунорегуляторного індексу.

Позитивна динаміка під дією лікувальних

комплексів II і III груп спостерігалась і з боку CD_{16}^+ - клітин. Після проведеної терапії спостерігалось зниження напруженості природної цитотоксичності безпосередньо після проведеного лікування, і наставала її нормалізація через 6 – 12 місяців, як і інших показників клітинного імунітету.

Таким чином, використання інтермітуючої терапії циклофероном у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту забезпечує чіткий клінічний та імунологічний ефект, котрий у найбільшому ступені виражений при додатковому місцевому і системному застосуванні препарату. Отримані клініко-лабораторні дані вказують на можливість зменшення удвічі доз циклоферону при його системному застосуванні.

ВИСНОВКИ

1. Зміни в імунній системі при хронічному генералізованому пародонтиті полягають у дефі-

циті інтерференового статусу, зниженні SIgA, IgA, зростанні продукції IgG і IgM при незначно зміненому рівні CD_3^+ , CD_{16}^+ лімфоцитарних клітин.

2. Включення комбінації місцевої і системної інтерферонотерапії циклофероном у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту I – II ступеня тяжкості сприяє швидкій редукції клінічних ознак хвороби у 90% випадків, зменшенню частоти рецидивів і клініко-рентгенологічній стабілізації процесу в пародонті (у 88,9% випадків) на фоні динамічного відновлення загальних імунологічних розладів і параметрів місцевого імунітету. Використання системної імуномодуючої терапії циклофероном у звичайних і зменшених удвічі дозах супроводжується однаковою клініко-лабораторною ефективністю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Е.С. Снижение интерферогенной активности клеток крови больных с воспалительными заболеваниями пародонта. Материалы X Всероссийского научного форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» // Медицинская иммунология. – 2006. – Т.8, № 2-3. – С.248.
2. Борисенко А.В. Болезни пародонта. – Киев: Здоровья, 2000.- 464с.
3. Борисенко Л.Г. Эффективность некоторых клинических индексов в определении состояния пародонта // Стоматология. - 1992. - №1. – С.20-21.
4. Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерференового статуса // Ершов Ф.И. Систематика интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1998. – С.147-155.
5. Гудар'ян О.О., Хмара А.Ю. Интерферонів статус хворих на генералізований пародонтит та його корекція циклофероном // Вісник стоматології. – 2004.- №1. – С.43-45.
6. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. – 1994. - №1. – С.17-21.
7. Косенко К.М., Бахуринський Ю.М., Пашківська Л.А. Всеукраїнська науково-практична конференція „основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування”, присвячена 70-річчю ОНДІС // Вісник стоматології. – 1999. - №1. – С.70-73.
8. Машенко И.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите // Вісник стоматології. – 2002. - №1. – С.11-14.
9. Машенко И.С., Гударьян А.А. Патогенетическое обоснование применения интерференов в комплексном лечении генерализованного пародонтита // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии. – Харьков: Харьк.гос.мед.ун-т, 2003. – Вып. 6. – С.48-52.
10. Машенко И.С., Гударьян А.А. Сравнительная оценка параметров клеточного иммунитета в зависимости от микробиологической особенности различных типов клинического течения генерализованного пародонтита // Вісник стоматології. – 2006.- №4. – С.32-37.
11. Показатели гуморальной и клеточной защиты при воспалительных заболеваниях у спортсменов / Свирина О.Л., Орехова Л.Ю., Левин М.Я., Антонова И.Н. // Медицинская иммунология. - 2004. – Т.6, №3-5. – С.421-422.
12. Чумакова Ю.Г. Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом // Современная стоматология. – 2004. - №4. – С.60-62.
13. Manchini G., Garbonara A.O., Heremans S.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. – 1965.-Vol.2, N6. – P. 234-235.



Н.Г. Ідашкіна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ПРИКУСУ ЗУБІВ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НАЗУБНИМИ ДРОТЯНИМИ ШИНАМИ ВЛАСНОЇ КОНСТРУКЦІЇ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра хірургічної стоматології
(зав. - к.мед.н., доц. Д.В. Чернов)*

Ключові слова: *нижня щелепа,
фрагменти, перелом, репозиція,
шини*

Key words: *mandible, fragments,
fracture, reposition, splints*

Резюме. *Проведено клиническое испытание новой назубной проволочной шины с коррегирующим пружинящим элементом для лечения переломов нижней челюсти. Назубную шину с зацепными петлями изготавливаем из тонкой ортодонтической проволоки с формированием коррегирующего пружинящего элемента в форме петли, которую следует располагать на уровне щели перелома. Предложенная шина дает возможность осуществить управляемую репозицию костных отломков под действием эластичных тяг. Шину используют при наличии не менее чем трех зубов на каждом отломке. Шину на верхнюю челюсть изготавливают без коррегирующего пружинящего элемента. После закрепления шин резиновыми тягами на протяжении 1-2 суток удается развести отломки из зацепления один относительно другого, потом привести зубы в полный правильный контакт между буграми зубов-антагонистов на всем протяжении прикуса. На заключительном этапе направление резиновых тяг переводят в вертикальное стабилизирующее положение, которое сохраняют до полной консолидации перелома. Исследования показали эффективность восстановления прикуса зубов и полное сопоставление отломков челюсти у всех 24 пациентов, пролеченных по данной методике.*

Summary. *Clinical test of a new wire anchor splint with a modifying spring element used in the treatment of mandibular fractures is presented. Mandibular wire anchor splint made of a thin orthodontic wire with formation of a modifying spring element in the form of a loop should be placed at the level of fracture line. An offered anchor splint enables to carry out the guided reposition of bone fragments under the action of elastic tractions. The splint is used when there are not less than three teeth on each fragment. The splint on the maxilla is made without a modifying spring element. After fixation of splints with elastic tractions, over a period of 1-2 days we succeeded to disarrange bone fragments from engagement one relative to other, then to set teeth in a full correct contact between teeth cusps of tooth-antagonists over the whole occlusion. On a final stage, direction of elastic tractions is changed into upright stabilizing position; the position is retained up to a full consolidation of a fracture. Research showed efficacy of dental occlusion reconstruction and full reposition of mandible fragments in all 24 patients, treated by this method.*

Вибір методики лікування переломів нижньої щелепи залишається актуальною проблемою сучасної стоматології [6, 9]. Незважаючи на зростання популярності хірургічних методів лікування переломів нижньої щелепи, пріоритетними залишаються закриті методики репозиції відламків із подальшою фіксацією назубними фіксуючими пристроями. Найбільш поширеною закритою методикою є двощелепне шинування з використанням назубних шин. Як правило, у клінічній практиці користуються гнучкими алю-

мінієвими шинами С.С. Тигерштедта, стандартними стрічковими шинами В.С. Васильєва або Erich [1, 3, 10]. Загальновідомо, що методика двощелепного шинування має певні недоліки та не страшує від розвитку ряду ускладнень у процесі лікування [5, 12]. За даними різних авторів, порушення оклюзії складають від 30,7% до 32,4% з усіх ускладнень [11, 13, 14]. Таким чином, порушення прикусу займають перше місце з усіх неінфекційних ускладнень.

На нашу думку, причиною цього є немож-

ливість зберегти вірне зіставлення відламків під час накладення назубних шин та подальше жорстке закріплення невірної співвідношення відламків та зубів у прикусі назубною шиною, якій бракує ступенів свободи в ділянці зламу щелепи. За таких обставин металева дуга шини незмінного розміру стає на заваді правильній репозиції відламків щелепи, внаслідок чого спостерігається порушення прикусу у вигляді або часткової відсутності прикусу між зубами-антагоністами з точковим контактом на горбках жувальних зубів на боці великого відламку, або повної відсутності контакту зубів-антагоністів на боці великого фрагменту.

У подальшому процесі лікування контакт зубів-антагоністів відтворюють за рахунок дії еластичних тяг на пародонт зубів [16], наслідком чого є тимчасове висунення зубів з альвеол, яке має зворотній характер – зуби повертаються в попереднє положення після припинення дії еластичних тяг. Клінічно це виявляється порушенням прикусу у вигляді відсутності контакту на одному з боків щелепи. «Шпару» між зубами верхньої та нижньої щелепи, як правило, рекомендують ліквідувати пришліфовуванням горбків зубів на протилежному боці, що, безумовно, шкідливо позначається на стані твердих тканин та пародонту зубів.

Для ліквідації цього суттєвого недоліку ме-

тода двощелепного шинування нами запропонована нова конструкція назубної дротяної шини з коригувальним пружним елементом та розроблена методика лікування переломів нижньої щелепи в межах зубного ряду з її використанням [4, 7, 8].

Як один із головних критеріїв ефективності лікування переломів щелепи ми розглядали повноцінне відновлення прикусу, що є свідченням точності репозиції відламків [2, 15, 17].

Метою нашого дослідження є доказ ефективності метода лікування переломів нижньої щелепи в межах зубного ряду з використанням назубних дротяних шин власної конструкції та запропонування методики шинування з використанням нових шин у клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У 24 хворих, віком від 18 до 55 років, з переломами нижньої щелепи в межах зубного ряду провели лікування методом двощелепного шинування з використанням запропонованої шини з коригувальним пружним елементом. Шини в роті закріплювали лігатурним дротом за кожен зуб. Коригувальний пружний елемент у формі петлі розміщували на рівні щілини перелому на нижній щелепі та під дією міжщелепних гумових тяг здійснювали керовану репозицію протягом 7 днів.



Рис. 1. Рентгенограма зламаної нижньої щелепи у хворого П., 35 років, до лікування

Стрілка вказує зміщення відламків у вертикальній площині з утворенням сходинок по нижньому краю щелепи.

На першому етапі репозиції гумові тяги наклали на боці незміщеного відламку у вертикальному напрямку, на боці відламку із відсутнім контактом зубів-антагоністів у косому напрямку від пружного елемента. Таким чином

протягом 1-2 діб розводили відламки із зачеплення. Потім напрямок еластичних тяг на боці зміщеного відламка змінювали на вертикальний, до приведення зубів-антагоністів у контакт, після чого напрямок тяги на цьому боці переводили у

бік пружного елемента до забезпечення повного правильного контакту між горбками зубів антагоністів. У подальшому зберігали стабілізуючі вертикальні резинові тяги до повної консолідації перелому. Клінічне обстеження хворих здійснювали за схемою, до якої увійшли збір та вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, проведення зовнішнього огляду обличчя, порожнини рота, зубів, прикусу, пальпація, оцін-

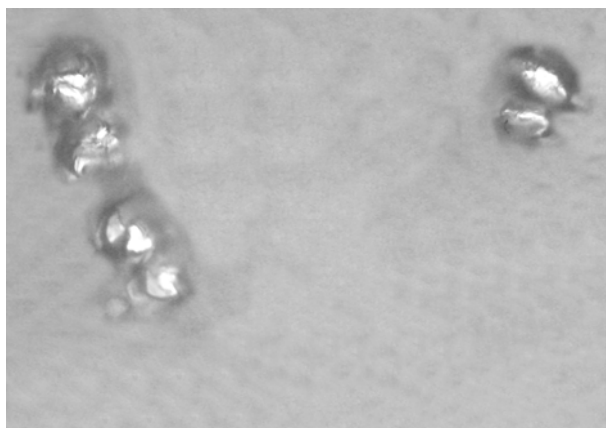


Рис. 2. Оклюдограма хворого П., 35 років, до лікування

Контакт між зубами на боці великого фрагменту відсутній

ка прикусу за восковими пластинами (оклюдограма), панорамне рентгенографічне обстеження, фотореєстрація. 22 пацієнти звернулися по допомогу у строки до 7 днів після травми, 2 пацієнти звернулися в пізні строки – на 11 та 14 добу відповідно. Шинування здійснювали у першу добу після звернення. Обстеження проводили в три етапи: в день госпіталізації (до шинування), на 7 та 21 дні після репозиції.

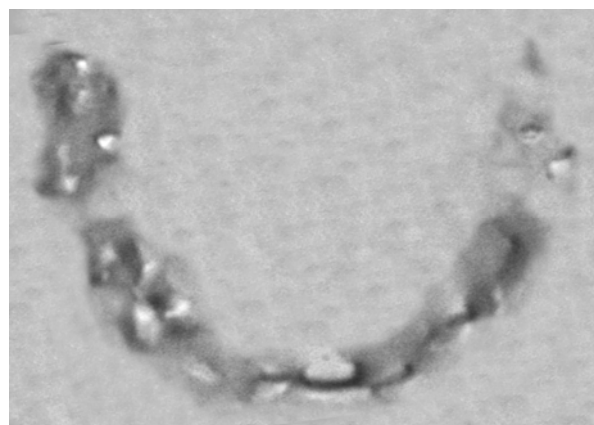


Рис. 3. Оклюдограма хворого П., 35 років, на 7 добу лікування – після здійснення керованої репозиції відламків

Контакт між горбками зубів на боці великого фрагменту відновлено

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні дослідження довели ефективність репозиції у всіх 24 пацієнтів, лікування яких здійснювали методом двощелепного шинування з використанням запропонованої шини з коригувальним пружним елементом. Під час первинного огляду до шинування на фотографіях та оклюдограмах виявлено відсутність контакту з антагоністами для зубів одного з фрагментів або наявність тільки точкового контакту між горбками зубів одного з фрагментів та їх антагоністів. На рентгенограмах визначали заходження

відламків по вертикальній площині та утворення кісткового уступу по нижньому краю щелепи, відсутність контакту зубів одного з фрагментів із зубами верхньої щелепи. Після керованої репозиції протягом 7 днів, під час оцінки стану прикусу за прикусними пластинами на сьому добу, встановлена повноцінність репозиції щелепи та відновлення прикусу на всьому протязі зубного ряду. На рентгенограмах визначали повноцінну репозицію уламків по всій площині лінії зламу.

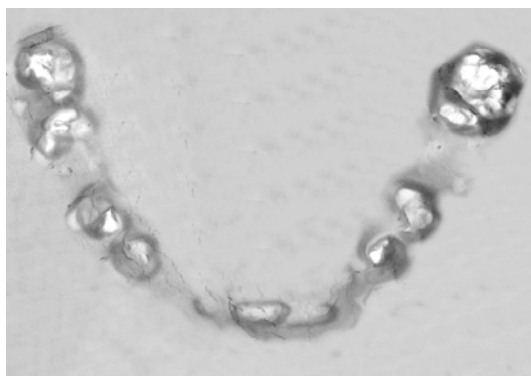


Рис. 4. Оклюдограма хворого П., 35 років, на 21 добу

Повне відновлення прикусу зубів

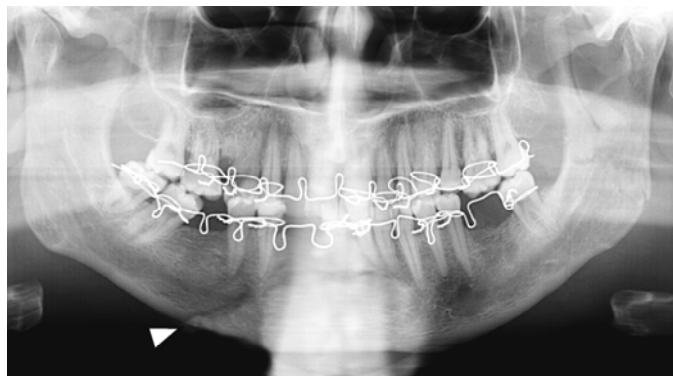


Рис. 5. Рентгенограма зламу нижньої щелепи у хворого П., 35 років, по закінченні репозиції відламків

Стрілка вказує на усунення сходинок та повну репозицію фрагментів щелепи

Наводимо виписку з історії хвороби. Пацієнт П., 35 років, потрапив до клініки на добу після побутової травми з переломом нижньої щелепи в ділянці 42,43 зубів. 43 зуб з щілини перелому



Рис. 6. Співвідношення відламків щелепи в порожнині рота у хворого Н., 22 років

Стрілка вказує на розходження відламків у горизонтальній площині з утворенням ілюзорного дефекту зубного ряду

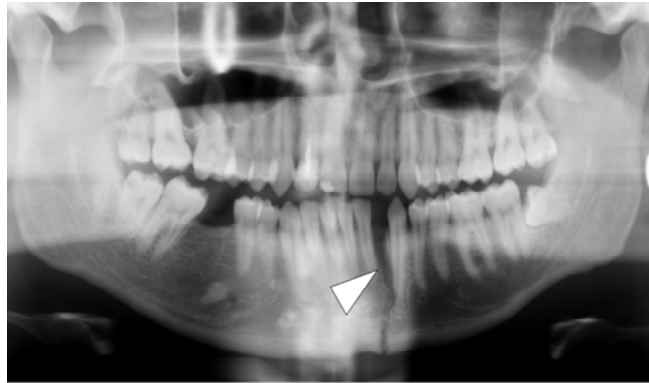


Рис. 7. Рентгенограма зламу нижньої щелепи у хворого Н., 22 років, до лікування

Стрілка вказує на розходження відламків у горизонтальній площині

Під час первинного огляду на панорамній рентгенограмі виявлені заходження відламків по вертикальній площині та утворення кісткового уступу по нижньому краю щелепи до 3 мм (рис. 1). На оклюдограмі відмічали відсутність контакту зубів великого фрагменту із зубами верхньої щелепи (рис. 2). У день госпіталізації накладені

шини з коригувальним пружним елементом, протягом семи діб гумовими тягами виконали розведення відламків із зачеплення, приведення в контакт зубів-антагоністів та зведення відламків. На 7-й день на прикусних пластинах визначили відновлення контакту між горбками зубів та їх антагоністів (рис. 3).

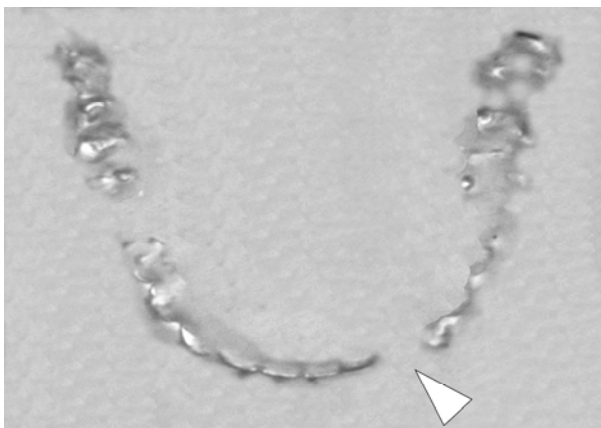


Рис. 8. Оклюдограма хворого Н., 22 років, до лікування

Розходження відламків вказано стрілкою

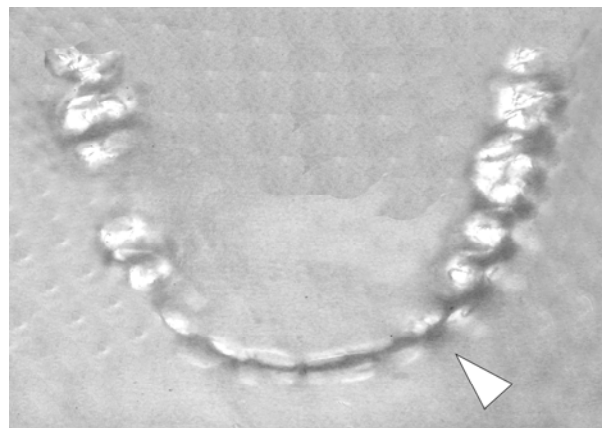


Рис. 9. Оклюдограма хворого Н., 22 років, на 21 добу

Стрілка вказує на повне відновлення прикусу

Гумову тягу знято на 21 добу. Контроль прикусу прикусними пластинами та рентгенографія на 21 день довели достатню репозицію щелепи та повне відновлення прикусу (рис. 4 та 5). Наводимо також співвідношення відламків нижньої щелепи у хворого Н., 22 років до лікування. У порожнині рота (рис. 6), на рентгенограмі (рис.

7) та на оклюдограмі (рис. 8) виявлено значне розходження відламків. У процесі керованої репозиції відламків, шляхом зміни напрямку еластичних тяг вдалося досягти повного відновлення прикусу зубів, отже, отримати повне зіставлення відламків щелепи (рис. 9,10, 11).

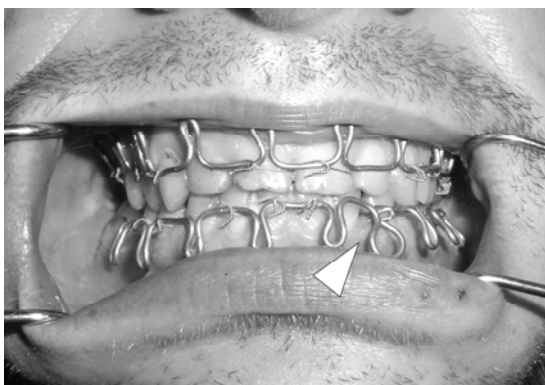


Рис. 10. Видгляд запропонованих шин перед зняттям у хворого Н., 22 років, на 21 добу

Стрілка вказує на зведення відламків та відновлення безперервності зубного ряду

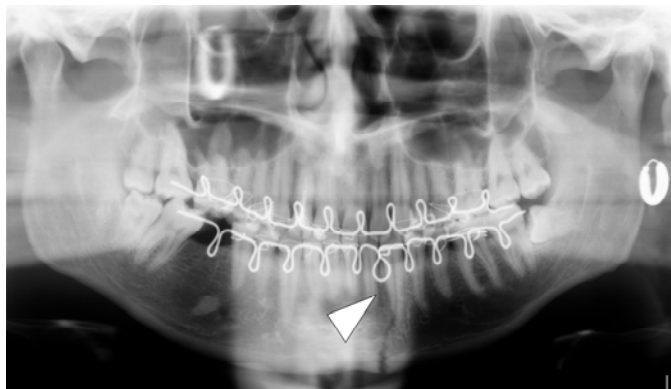


Рис. 11. Рентгенограма зламу нижньої щелепи у хворого Н., 22 років, по закінченні репозиції відламків

Стрілка вказує, що кісткові фрагменти зіставлені в правильному положенні

ПІДСУМОК

Використання назубної дротяної шини з коригувальним пружним елементом для лікування переломів нижньої щелепи завдяки можливості керування положенням відламків під дією еластичних тяг забезпечує повне відновлення прикусу

зубів, що є свідомством точності репозиції відламків. Таким чином, запропонована методика є більш ефективною і її можна рекомендувати до використання в широкій клінічній практиці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. – М.: Мед. лит., 1999. – С. 3- 42.
2. Галмош Ю. Травматология челюстно-лицевого скелета. – Братислава: Изд-во Словацкой АН «Веда», 1975. – С. 113-122.
3. Маланчук В.А., Копчак А.В. Использование зубных шин, фиксируемых с помощью композитных материалов, для иммобилизации челюстей // Вісник стоматології. – 2005. - №1. – С. 90-92.
4. Малевич О.Є., Ідашкіна Н.Г. Нові принципи лікування зламів нижньої щелепи з використанням назубних дротяних шин // Вісник стоматології. – 2008 - №1 (61) – С. 144.
5. Недоліки лікування переломів нижньої щелепи при використанні стандартних стрічкових шин / Малевич О.Є., Ідашкіна Н.Г., Комок О.А., Марікуца В.І. // Медичні перспективи. – 2007 - №4 – С. 84-87.
6. Новые методы лечения переломов нижней челюсти / Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Халева Т.Н. и др. // Матеріали ІІІ (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України – Полтава, 2008 – С. 311-312.
7. Пат.Україна. МПК А61В 17/00, А61В 17/24. Спосіб лікування переломів нижньої щелепи / Малевич О.Є., Ідашкіна Н.Г. - № у 2008 01943; заявл. 15.02.2008; опубл. 10.07.2008. Бюл.№ 13.
8. Пат. 33699 Україна, МПК А61В 17/00, А61В 17/24, А61С 8/00. Шина для лікування переломів нижньої щелепи / Малевич О.Є., Ідашкіна Н.Г. - № у 2008 01942; заявл. 15.02.2008; опубл. 10.07.2008. Бюл.№ 13.
9. Рябоконт Є.М. Діагностика і комплексне лікування хворих із переломами виrostкового відростка нижньої щелепи і кістковими захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба: Автореф. дис...-ра мед. наук. - Полтава, 2002. – 34 с.
10. Сабо Дьєрдь. Хирургия полости рта и челюстно-лицевой области. -К.:Книга плюс, 2005. – С. 111-117.
11. A retrospective analysis of 204 mandibular fractures / Ozgenel G.Y., Bayraktar A., Ozbek S. et al. // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. - 2004. - Vol.10, N 1. – P. 47-50
12. Dodson T.B. Complication rates associated with different treatments of mandibular fractures // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2000. – Vol. 58, N 3. – P. 280-281.
13. Ellis E., Muniz O., Anand K. Treatment considerations for comminuted mandibular fractures // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003. - Vol. 61, N 8. – P. 861-870.
14. Furr A.M., Schweinfurth J.M., May W.L. Factors associated with long-term complications after repair of mandibular fractures // Laryngoscope. - 2006. – Vol. 116, N 3. – P. 427-430.
15. Johns M.E. Complication in otolaryngology-haed and neck surgery. – Toronto-Philadelphia: B.C. Decker Inc., 1986. – Vol. 2. – P. 241-243.
16. Oikarinen K.S., Nieminen T.M. Influence of arch bar splinting on periodontium and mobility of fixed teeth // Acta Odontol. Scand. – 1994. – Vol. 52, N 4. – P. 203-208.
17. Punjabi A. P., Thaller S. R. Late complications of mandibular fractures // Operative Techniques Plastic Reconstructive Surgery – 1998. – Vol. 5, N 3. - P. 266-274.

УДК: 616.13/14-002:612.111:544.77.052.2:612.112:576.52

О.О. Урясьєва

АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ ЗМІНИ АГРЕГАЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ І АДГЕЗІЇ ЛЕЙКОЦИТІВ У ХВОРИХ НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ ВАСКУЛІТ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії і сімейної медицини, факультет післядипломної освіти
(зав.- д.мед.н., проф. А.М.Василенко)
м. Кривий Ріг*

Ключові слова:

*кріоглобулінемічний васкуліт,
мікрореологічна активність
еритроцитів та лейкоцитів,
мікроциркуляція*

Key words: *cryoglobulin vasculitis,
microrheological activity of
erythrocytes and leukocytes,
microcirculation*

Резюме. *Проведено дослідження патогенетических механізмів і сигнальних шляхів зміни агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів при порушеннях судинного тону в умовах запалення у хворих КГВ, а також визначення характеру гемореологічного профіля, вираженого в збільшенні в'язкості крові при низьких швидкостях зсувів в кореляції з агрегацією еритроцитів. Розраховані коефіцієнти кореляції стосовно досліджуваних станів організму, при яких спостерігається підвищення мікрореологічної активності еритроцитів і лейкоцитів, зміни опору кровотоку і зниження транспортної спроможності крові, особливо на рівні мікроциркуляції. Сформульовано висновки стосовно процесів агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів, їх впливу один на одного і ініціювання шляхом активації загальних сигнальних шляхів.*

Summary. *In patients with cryoglobulinemic vasculitis (CGV), research of pathogenetic mechanisms and signal ways of changes of erythrocyte aggregation and leukocytes adhesions in disorders of a vascular tone in the conditions of inflammation, character of hemorheological profile definition, expressed in increase of blood viscosity at low speeds of shifts in correlation with erythrocytes aggregation is conducted. Correlation coefficients with regard to the investigated conditions of an organism especially at microcirculation level at which microrheological activity of erythrocytes and leukocytes increases, blood flow resistance changes, transport potential of blood decreases are calculated. Conclusions concerning processes of erythrocytes aggregation and leukocytes adhesions, their influences on each other and initiation by activation of the general signal ways are drawn.*

Змішана кріоглобулінемія (ЗК) - системний васкуліт, пов'язаний із проліферацією клонів В-клітин, що синтезують "патогенний" імуноглобулін (Ig). ЗК супроводжується розвитком широкого спектру клінічних проявів, виразність яких варіює від вираженого шкірного васкуліту за типом пурпури, артралгій і астенії (синдром ЗК) до тяжких неврологічних порушень і ураження нирок. На сьогодні переконаливо доведена роль вірусу гепатиту С (ВГС) у розвитку ЗК (60-90% пацієнтів), а в 36-55% пацієнтів, інфікованих ВГС, розвивається кріоглобулінемія. При цьому у 15-20% пацієнтів зі ЗК, асоційованою із ВГС, розвивається тяжкий васкуліт, який під час не ефективного лікування може привести до летального результату в 15-20% із кріоглобулінемічним васкулітом (КГВ), пов'язаним із ВГС, і в 50% – зі ЗК. Активація імунними комплексами, біологічно активними речовинами з наступним роз-

витком каскаду тромбоцитарних реакцій також відіграє важливу роль у розвитку порушення мікроциркуляції, мікротромбоутворення, ішемії й ушкодження тканин при даній патології [1,3,9].

У системі мікроциркуляції ефективність кровотоку й судинний опір значною мірою залежать від таких мікрореологічних характеристик, як агрегація еритроцитів і адгезія лейкоцитів [4, 8]. Агрегація еритроцитів реалізується, в основному, у венозному відділі мікросудинного русла й створює до 60% опору в цьому судинному сегменті. Завдяки адгезії лейкоцитів до судинного ендотелія вони можуть бути перешкодою руху еритроцитів [7].

При багатьох патологічних станах негативно змінюється весь комплекс реологічних характеристик крові, що погіршує її транспортний потенціал [2]. Одним із компонентів цих порушень є агрегація еритроцитів [6]. Механізми її

зміни є предметом численних досліджень у фундаментальних і прикладних науках [5, 9]. У клінічній практиці її розглядають як один із патогенетичних механізмів розвитку захворювань і їхніх ускладнень [3].

При такому патологічному стані, як запалення, спостерігають підвищену агрегацію еритроцитів і виражену адгезію лейкоцитів [2]. Сумісна гіперактивація цих клітин приводить до утруднення кровотоку на рівні мікроциркуляції через оклюзію капілярів активованими лейкоцитами [3]. При цьому лейкоцит може зупинити рух від 50 до 700 еритроцитів у мікросудині, внаслідок чого розвивається локальна ішемія [2].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів, механізми їхніх змін при різних патологічних станах залишаються недостатньо вивченими. Не проведено дослідження поза- і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, асоційованих зі змінами агрегації й адгезії клітин крові. Не вивчені можливі молекулярні мішені, діючи на які можна домогтися корекції порушень мікрореологічних властивостей клітин крові.

Взаємодія активованих тромбоцитів з ендотелієм є однією з причин надбаня інтимою судин протромботичних властивостей, що призводить до прогресуючих судинних порушень [4, 7]. Клінічно це проявляється синдромом трофічних розладів, ішемічним синдромом, а також геморагічним синдромом [8, 9]. Розробка в дослідженні комплексного підходу до діагностики порушень гемостазу, динамічної оцінки його змін дозволяє запобігти розвитку ускладнень захворювання.

Мета роботи: дослідження патогенетичних механізмів і сигнальних шляхів змін агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів при порушеннях судинного тону в умовах запалення у хворих на КГВ; визначення характеру гемореологічного профілю, що є вираженим у збільшенні в'язкості крові при низьких швидкостях зрушення, у кореляції з агрегацією еритроцитів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Визначення концентрації антигену фактора Вілебранда (ФВ:Аг) у сироватці крові проводилося за допомогою твердофазного імуоферментного методу з використанням комерційних реактивів за міжнародними стандартами.

Для оцінки ступеня деформації еритроцитів розраховували індекс ригідності (Тк) за формулою: $Tk = (\eta_0^{0,4} - 1) / \eta_0^{0,4} \cdot Hct$,

де η_0 – відносна в'язкість суспензії, Hct – гематокрит (у відносних величинах).

Розрахунки цього показника проводили для суспензій еритроцитів із гематокритом 0,40 (40%) і постійною в'язкістю суспензійного середовища [6].

Агрегацію еритроцитів вимірювали шляхом прямої мікроскопії суспензій еритроцитів в аутологічній плазмі з наступною комп'ютерною обробкою зображення. При агрегатометрії реєстрували число агрегатів і кількість неагерованих еритроцитів. Розраховували відношення числа агрегатів до кількості неагерованих клітин і це відношення розглядали як показник агрегації еритроцитів (індекс агрегації).

Для стандартизації реологічних вимірів і комплексної оцінки отриманих при дослідженні даних використовували наступний порядок подання результатів виміру: 1 – в'язкість крові при високій напрузі зрушення, 2 – в'язкість крові при відносно низькій напрузі зрушення, 3 – в'язкість плазми, 4 – гематокрит, 5 – в'язкість суспензії еритроцитів у буфері, 6 – індекс ригідності еритроцитів (Тк), 7 – показник агрегації еритроцитів (усереднені дані трьох індексів), 8 – білок плазми. На основі вищевказаних даних, отриманих при вимірюванні реологічної картини крові, розраховували розходження у відсотках стосовно обраного контролю.

Індекс лейкоцитарної адгезії (ІЛА) визначали шляхом співвідношення підрахованого числа лейкоцитів у пробі крові після фільтрації до числа лейкоцитів у пробі крові до фільтрації [6]. Отриманий результат відображали у відсотках:

$$ILA = (L_1 - L_2) \times 100 / L_1,$$

де L_1 – вихідна кількість лейкоцитів; L_2 – кількість лейкоцитів після фільтрації.

Статистичну обробку отриманих цифрових матеріалів, включаючи кореляційний і регресійний аналіз, проводили на РС IBM, використовуючи табличний редактор Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підвищення спонтанної агрегації тромбоцитів служить безумовною ознакою активації первинного гемостазу. У хворих на КГВ (100), включених у дослідження, таке підвищення зустрічалося у 80% випадків, відзначалися прямі кореляційні зв'язки між підвищенням спонтанної агрегації тромбоцитів і таких ознак, як пурпура, що пальпується (0,2155, $p < 0,01$), синдром Рейно (0,1922, $p < 0,01$), а також активністю запального процесу у хворих - підвищенням ANA (0,2632, $p < 0,01$); рівнем ревматоїдного чинника (РЧ) (0,250, $p < 0,05$); зниженням комплементу (СН50; С4) (0,1760, $p < 0,01$). Маркерами активації системи тромбоцитарного гемостазу, за даними низки досліджень, є підвищення індукованої

агоністами агрегації тромбоцитів. Одним із таких агоністів є ристоцетин, який побічно може також відображати ступінь активації ендотелія, тому що залежить від концентрації фактора фон Вілебранда і його активності в плазмі крові. В нашому дослідженні у 70% хворих встановлено підвищення ступеня агрегації тромбоцитів із ристоцетином, що корелювало з індексом активності (0,3407, $p < 0,05$), наявністю в пацієнтів ознак синдрому Рейно (0,1922, $p < 0,01$). Агрегація тромбоцитів під дією індуктора колагену свідчить про стан пулу зберігання тромбоцитів, а саме, зменшується при виснаженні цього пулу. Виснаження ж гранул зберігання тромбоцитів тим більше, чим більше вираженою і тривалою є активація тромбоцитів.

Підвищення вмісту в плазмі крові антигену ФВ є одним з основних лабораторних маркерів ушкодження ендотелія кровоносних судин. У даному дослідженні таке підвищення зафік-

совано у 80% хворих і достовірно корелювало зі ступенем вираження судинних порушень (сітчасте ліведо, кропивниця, виразково-некротичний ангіт (0,1467, $p < 0,05$), ураженням периферичної нервової системи (0,1441, $p < 0,01$), нирок (0,1481, $p < 0,01$), залученням суглобів та м'язів, ураженням слинних залоз (0,1321, $p < 0,01$), ознаками синдрому Рейно (0,1681, $p < 0,01$), рівнем Ig-РЧ та Ig (anti-HCV) (0,1754, $p < 0,01$). Зростання рівню ФВ Аг співпадало з підвищенням індексу клінічної активності васкуліту ($8,79 \pm 6,1$).

Результати дослідження гемореологічного профілю у хворих на КГВ свідчили про негативну зміну його макро- і мікрореологічних характеристик. Аналіз факторів, що визначають плинність цільної крові в даній групі спостережень, показав, що вона знижувалася як за рахунок приросту в'язкості плазми, так і через більш високий гематокрит.

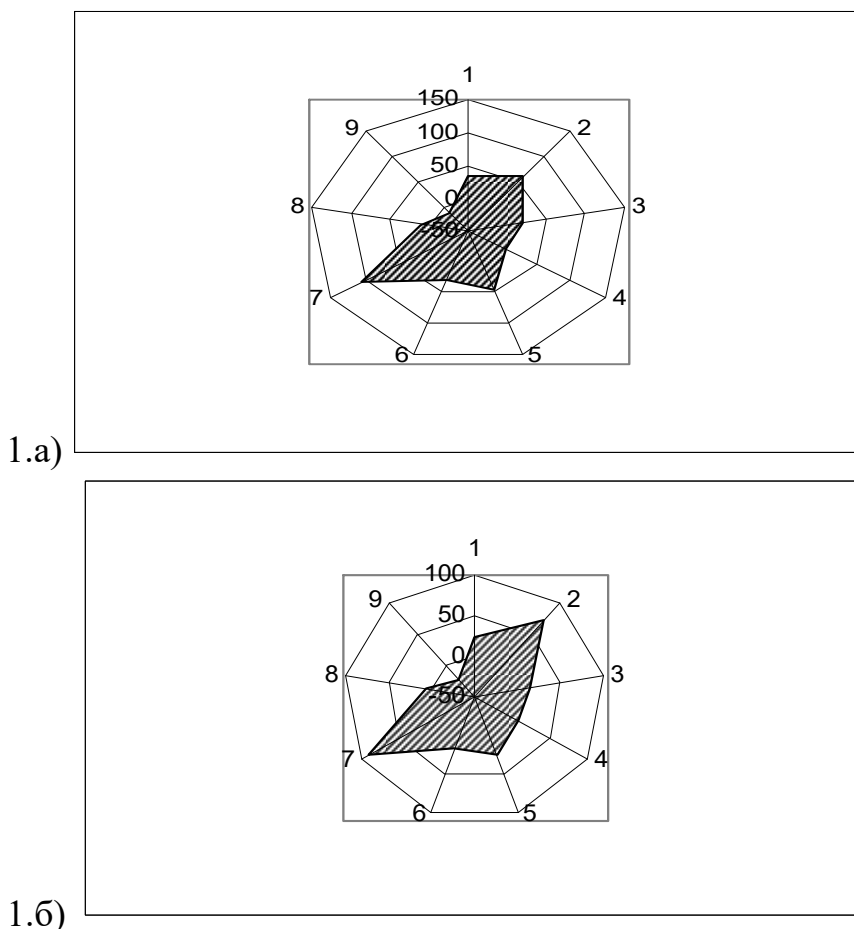


Рис. 1. Зміни гемореологічного профілю у хворих на КГВ (%)

1 – в'язкість крові при високій нарузі зрушення, 2 – в'язкість крові при відносно низькій нарузі зрушення, 3 - в'язкість плазми, 4 - гематокрит, 5 - в'язкість суспензії еритроцитів у буфері, 6 - індекс ригідності еритроцитів (Тк), 7 - показник агрегації еритроцитів (усереднені дані трьох індексів), 8 - білок плазми, 9 - індекс ефективності доставки кисню в тканини (Hct/*).
1. а) без ознак синдрому Рейно; 1. б) з ознаками синдрому Рейно

У мікрореологічній частині профілю виявлене підвищення ригідності й агрегації еритроцитів.

Висока в'язкість крові при низьких швидкостях зрушення значною мірою може бути зумовлена

агрегацією еритроцитів. Було встановлено, що показник агрегації еритроцитів у групі осіб з ознаками Рейно був на 90% ($p < 0,01$) вище, ніж без таких. Підвищена агрегація могла позначитися на величині АТ, оскільки вона є причиною зміни в'язкості цільної крові при низьких величинах напруги зрушення, що у свою чергу позитивно корелює з діастолічним артеріальним тиском. Найбільш виражено змінювалася агрегація еритроцитів. Цілком імовірно, що високий ступінь приросту в'язкості крові, вимірюваної при низьких напругах зрушення, значною мірою зумовлений агрегацією еритроцитів. На це вказувала позитивна кореляція між цими двома характеристиками ($r = 0,580$; $p < 0,05$). Відомо, що неньютонівська поведінка крові (підвищення в'язкості при зниженні швидкості або напруги зрушення) значною мірою зумовлена зворотною агрегацією еритроцитів. Кореляційний аналіз показав, що між в'язкістю при низькому швидкісному зрушенні й показником агрегації еритроцитів в осіб із КГВ є позитивний зв'язок ($r = 0,620$; $p < 0,05$).

У мікроциркуляторному руслі на ефективність кровотоку впливають не тільки реологічні властивості еритроцитів, але й поведінка лейкоцитів (1). При аналізі проб крові у осіб з ознаками синдрому Рейно виявлена надмірна кількість лейкоцитів. Різниця з контролем склала майже 20% ($p < 0,05$). Підвищений рівень лейкоцитів у крові розглядається як фактор ризику для системи мікроциркуляції. При цьому між величиною адгезії лейкоцитів і їхнім загальним числом у пробі крові встановлена помітна кореляція (0,846; $p = 0,011$). У контролі взаємозв'язок концентрації лейкоцитів зі ступенем їхньої адгезії був не настільки вираженим ($r = 0,56$). Це стосувалося й адгезії клітин. Було виявлено, що в осіб із синдромом Рейно величина адгезії лейкоцитів була вище (34%). Отже, зі зміною стану судин спостерігається підвищення в'язкості цільної крові, як за рахунок

макрореологічних параметрів (гематокрит, в'язкість плазми), так і через мікрореологічні зміни самих еритроцитів (деформованість і агрегація клітин).

У свою чергу, була виявлена деяка позитивна кореляція між агрегацією еритроцитів і адгезією лейкоцитів. Коефіцієнт кореляції склав 0,482; ($p < 0,05$). Це може бути свідченням того, що або процеси агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів впливають один на одного, або вони можуть ініціюватися шляхом активації загальних сигнальних механізмів.

Виявлене в нашому дослідженні збільшення ступеня адгезії лейкоцитів в осіб із КГВ може привести до утруднення кровотоку на рівні мікроциркуляції через оклюзію капілярів адгезованими лейкоцитами.

Отже, плинність крові при низьких швидкостях зрушення в значній мірі залежить від зворотної агрегації еритроцитів (у середньому на 28-36%). Це може бути свідченням того, що процеси агрегації еритроцитів і адгезії лейкоцитів або впливають один на одного, або вони можуть ініціюватися шляхом активації загальних сигнальних шляхів. Один із шляхів для трансдукції сигналу із зовнішнього середовища на мембранні рецептори еритроцитів може бути асоційований з катехоламінами. Відомо, що на мембрані людських еритроцитів і лейкоцитів є функціонально активні адренорецептори [9]. Після інкубації еритроцитів з адреналіном (10^{-6} М) спостерігали підвищення агрегації на 63% ($p < 0,05$). Якщо адреналін вірогідно підвищував агрегацію еритроцитів на 50% ($p < 0,01$), то попередня інкубація еритроцитів із папаверином знижувала досягнуте підвищення на 32% і 58%, відповідно (рис.2). Отже, при активації клітинного поводження катехоламінами можуть включатися різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які діють антагоністично та зменшують проагрегаційну дію адреналіну.

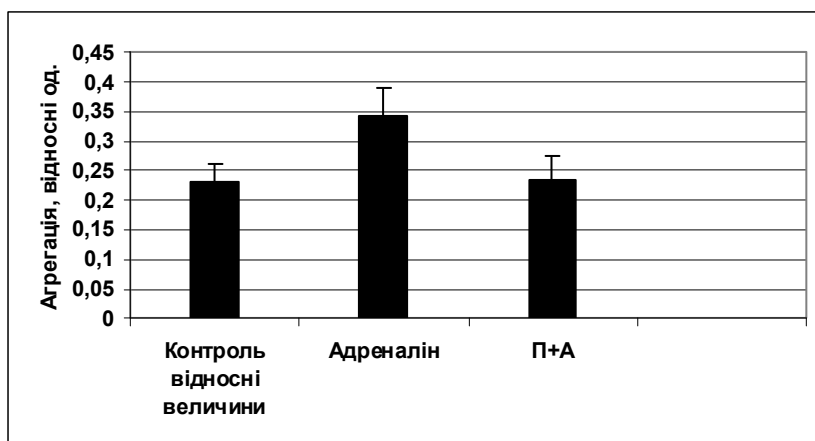


Рис.2. Зміна агрегації еритроцитів під впливом адреналіну і його сполучень із папаверином (П+А)

ПІДСУМОК

Таким чином, у хворих на криоглобулінемічний васкуліт спостерігається підвищення мікрореологічної активності еритроцитів і лейкоцитів, що може істотно позначитися на опорі кровотоку й зниженні транспортного потенціалу крові, особливо на рівні мікроциркуляції. Було

встановлено, що така мікрореологічна характеристика, як агрегація еритроцитів, помітно корелює з низькоздвиговою в'язкістю крові. Отже, плинність крові при низьких швидкостях зрушення в значній мірі залежить від зворотної агрегації еритроцитів (у середньому на 26-38%).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ действия гормонов и их синтетических аналогов на микрореологических свойств эритроцитов/ Замышляева, М.В., Булаева, С.В., Маймистова, А.А., Муравьев, А.В. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2007.- Т.6, №2(22).- С. 18-23.

2. Влияние агрегации эритроцитов и адгезии лейкоцитов на текучесть крови у больных системной красной волчанкой / Чадаева, М.В., Замышляев А.В., Зубова Н.В., Майнугин С.В. // Тез. докл. междунар. конф. по гемореологии в микро- и макроциркуляции.- Ярославль, 2005.- С. 16.

3. Влияние разной величины гематокрита на адгезию лейкоцитов/ Чадаева М.В., Михайлов П.В., Муравьев А.А., Майнугин С.В. // Тез. докл. междунар. конф. по гемореологии в микро - и макроциркуляции.- Ярославль, 2005.- С.192.

4. Замышляева М.В., Замышляев А.В. Механизмы изменения агрегации эритроцитов и адгезии лейкоцитов в патофизиологических условиях // Материалы Всерос. науч. конф. с междунар. участием «Микроциркуляция в клинической практике». – М., 2006. - С.64.

5. Изменение микрореологических свойств эритроцитов под влиянием адреналина/ Замышляева М.В., Муравьев А.В., Булаева С.В. и др. // Тез. докл.

междунар. конф. по гемореологии в микро - и макроциркуляции.- Ярославль, 2007.- С.143.

6. Кузьміна А.П., Маркова О.Я. Спосіб прогнозування розвитку аутоімунної кризи. Деклар. патент №55244А G01№33/48, G01№33/50 від 17.03.03.

7. Чадаева М.В., Замышляев А.В. Влияние адренормиметиков на адгезию лейкоцитов // Тез. докл. междунар. конф. по гемореологии и микроциркуляции. – Ярославль, 2003. – С.20.

8. Чадаева М.В., Замышляев А.В. Влияние на адгезию лейкоцитов агонистов адренорецепторов и проникающего аналога цАМФ // Тез. докл. междунар. конф. по гемореологии в микро- и макроциркуляции.- Ярославль, 2005.- С.211.

9. Чадаева М.В., Замышляев А.В., Аршинов А.В. Зависимость реологических изменений от активности воспалительного процесса при системной красной волчанке и системной склеродермии // Тез. докл. междунар. конф. по гемореологии и микроциркуляции. – Ярославль, 2003. – С.59.

10. Чадаева М.В., Замышляев А.В., Зубова Н.В. Реологические нарушения у больных геморрагическим васкулитом // Сб. науч. тр. "Актуальные проблемы современной ревматологии". – Волгоград, 2005. – С. 44-45.



О.Є. Дорофєєва*,
В.В. Абрамов,
О.Л. Смирнова

ВПЛИВ ЗНАЧНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОГО КЛАСУ, ЯКІ МАЮТЬ ОСЕРЕДКИ ХРОНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Дніпропетровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини*
Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: імунітет,
спортсмени, осередки хронічної
інфекції, фізичні навантаження
Key words: immunity, sportsmen,
focci of chronic infection, physical
loads

Резюме. Представлены результаты исследований влияния значительных, длительных физических нагрузок на иммунный статус у 55 спортсменов высокого класса (от перворазрядников до мастеров спорта международного класса) в возрасте от 15 до 22 лет. Очаги хронической инфекции в носоглотке были выявлены у 12 (21,8%) спортсменов; 8 (14,5%) спортсменов болели ОРВИ три и более раз в год. Наличие ОХИ в носоглотке, повторных ОРВИ у спортсменов высокого класса должны рассматриваться как факторы, предрасполагающие к развитию иммунных нарушений у спортсменов. У них выявлена определенная депрессия гуморального звена иммунитета с дисиммуноглобулинемией и изменениями клеточного звена иммунитета (снижением CD-8+ с нарушением соотношения иммунорегуляторных субпопуляций T-лимфоцитов, увеличением количества естественных киллеров (CD-16+)). Это необходимо учитывать при контроле и коррекции иммунологических сдвигов.

Summary. Research results of influence of significant, long-term physical loadings on immune status of 55 sportsmen of high class (from first-rank players to the masters of sports of the international class) aged from 15 to 22 years are presented. The focci of chronic infection (FHI) in the nasopharynx were revealed in 12 sportsmen (21,8 %). 8 sportsmen (14,5 %) had acute respiratory viral infection (ARVI) three and more times a year. FHI presence in the nasopharynx, repeated ARVI in high class sportsmen should be considered as the factors predisposing to development of immune disorders in sportsmen. Certain depression of humoral link of immunity with disimmunoglobulinemia and changes of a cellular link of immunity (decrease of CD-8+), with disorder of ratio of immunoregulatory subpopulations of T-lymphocytes, increase of quantity of natural killers (CD-16+) were revealed.

Тривалі та значні фізичні навантаження у спортсменів високого класу впливають на стан імунітету і можуть призводити до формування вторинного імунодефіцитного стану [4, 5, 8]. Але механізми цього впливу, чинники, що сприяють розвитку виражених імунних зрушень, вивчені недостатньо, хоча це необхідно для реабілітаційної терапії та профілактики захворювань у спортсменів. Вважається, що ступінь імунних зрушень у спортсменів пов'язаний з тривалістю і рівнем фізичних навантажень, що підтверджується дослідженнями реакції імунної системи на одноразове фізичне навантаження [3, 7]. Проте у спортсменів високого класу при багаторічних заняттях спортом і зростаючих фізичних навантаженнях характер імунних зрушень може відрізнятися завдяки метаболічній і нейрогормональній адаптації до тренувальних навантажень. Саме тому зміни багатьох імунних

показників у них можуть бути малопомітними. В той же час у осіб із напруженою імунною механізми, що спостерігається за наявності осередків хронічної інфекції (ОХІ) в носоглотці поза фазою загострення, такі зрушення можуть бути більш вираженими.

Враховуючи вищезазначене, для уточнення характеру механізмів впливу значних і тривалих фізичних навантажень на імунну систему уявляється доцільним вивчення імунітету у спортсменів, що мають ОХІ поза фазою загострення, оскільки вони супроводжуються зрушеннями гуморальної і клітинної ланок імунітету [2]. Крім того, наявність ОХІ може бути одним із чинників, що призводять до формування імунодефіцитів. З іншого боку, наявність ОХІ в носоглотці розглядається як критерій для відсторонення спортсменів від занять спортом взагалі, що не завжди є виправданим. Саме тому вивчення

особливостей імунітету у спортсменів високого класу, що мають ОХІ, становить певний інтерес.

Метою даної роботи було вивчення впливу значних, тривалих фізичних навантажень на імунний статус у спортсменів, що мають осередки хронічної інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 55 спортсменів високого класу (від першорозрядників до майстрів спорту міжнародного класу) у віці від 15 до 22 років, з яких 37 чоловіків та 18 жінок. Спортсмени займалися циклічними видами спорту (плавання, велоспорт) – 46 осіб та ігровими видами (баскетбол) – 9 осіб. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що не займаються спортом. Всі досліджувані були обстежені на наявність осередків хронічної інфекції в носоглотці і порожнині рота. У них вивчали частоту гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) за останні 2 роки. Показники імунного статусу характеризувалися по рівню Ig A, M, G, E, B- і T-лімфоцитів з визначенням їх субпопуляцій (CD-4+, CD-8+, CD-16+). Про ступінь адаптації до виконаного навантаження судили по динаміці спортивних результатів, рівню спортивної майстерності. Серед обстежених 15 (27,3%) спортсменів погіршували результати, 16 (29,1%) – показували стабільні результати і 24 (43,6%) – покращували результати. Всі спортсмени займалися спортом не менше 5 років і виконували тренувальне навантаження в повному обсязі. Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стьюдента та з використанням бази даних Microsoft Excel for Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спортсменів, які хворіють на ГРВІ 5 і більше разів на рік, серед обстежених не було. 47 (85,5%) спортсменів хворіли на ГРВІ не частіше 1-2 разів на рік. Тільки 8 (14,5%) спортсменів хворіли на ГРВІ три і більше разів. В основному це були спортсмени з напругою адаптації (результати погіршуються або стабільні, першорозрядники). Вид спорту і спортивна кваліфікація не впливали на частоту ГРВІ.

Осередки хронічної інфекції в носоглотці були виявлені у 12 (21,8%) спортсменів. Хоча ГРВІ у діючих спортсменів наголошувалося рідко, деякі осередки хронічної інфекції у них формувалися частіше, ніж в популяції. Можливо, це пов'язано із зниженням рівня секреторного IgA, що виявлене у спортсменів. Хронічний гайморит мали 3 (5,4%) спортсмени, хронічний отит – 3 (5,4%). В основному це були плавці, що пояснюється вузькоспеціалізованим тренуванням

в умовах постійної дії води. Хронічним тонзилітом страждало 2 (3,6%) спортсменів, що займалися різними видами спорту. Карієс зубів був у 4 (7,2%) спортсменів, в основному плавців і велосипедистів. Це пов'язано з тим, що при інтенсивних фізичних навантаженнях при даних видах спорту вимикається носове дихання, що сприяє охолодженню і зниженню опірності слизової оболонки порожнини рота. У плавців – це також негативний вплив хлорованої води на тверді тканини зубів і розсмоктуючої дії хлору на пломби [1]. Харчова алергія на цитрусові була в одного спортсмена.

Імунний статус спортсменів високого класу характеризувався нормальним рівнем IgM, IgG, кількості T-лімфоцитів, при достовірному зниженні рівня IgA, підвищенні IgE, тенденції до зниження B-лімфоцитів (табл.). Так, у спортсменів рівень IgA був $1,20 \pm 0,11$ г/л, а в осіб контрольної групи – $2,09 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$); IgE у спортсменів був $150,5 \pm 9,6$ МО/мл, а в контрольній групі – $61,3 \pm 6,3$ МО/мл ($p < 0,05$). Деяке зниження IgA у спортсменів може свідчити про зниження рівня також секреторного IgA, на що вказують В.А.Таймазов с соавт. [6]. Тенденції до зниження B-лімфоцитів (CD-20+) – $12,5 \pm 0,8\%$ у спортсменів і $14,2 \pm 0,7\%$ у осіб контрольної групи ($p < 0,1$) при нормальному рівні T-лімфоцитів ($67,2 \pm 6,5\%$) відображалось на співвідношенні T- і B-лімфоцитів (CD-3+/CD-20+), яке у спортсменів було підвищене і складало $5,37 \pm 0,51$, а у осіб контрольної групи – $3,56 \pm 0,36$ ($p < 0,05$).

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в основній і контрольній групах був у межах норми: у спортсменів – $60,8 \pm 5,3$ від.од., у осіб контрольної групи – $57,3 \pm 6,0$ від.од ($p < 0,5$).

Отже, у спортсменів високого класу відсутня активація гуморальної ланки імунітету (нормальний рівень IgM, IgG, знижений IgA при нормальному рівні ЦІК), але є дисімуноглобулінемія у зв'язку з підвищенням IgE. Поєднання зниження рівня IgA з тенденцією до зниження B-лімфоцитів можна розцінювати як показник тенденції до депресії гуморальної ланки імунітету у зв'язку з тривалими значними фізичними навантаженнями.

Зміни активності клітинної ланки імунітету у спортсменів виявлялися в дисбалансі вмісту окремих субпопуляцій T-лімфоцитів при нормальному загальному змісті кількості T-лімфоцитів. Ці зміни виявлені у вмісті імунорегуляторних популяцій T-лімфоцитів, особливо CD-8+.

При нормальному рівні CD-4+ виявлялась тенденція до зниження рівня CD-8+. Якщо в осіб

контрольної групи СД-8+ було $22,45 \pm 2,18\%$, то у спортсменів – $17,61 \pm 1,65\%$ ($p < 0,05$). При цьому абсолютна кількість СД-8+ була знижена достовірно (у контрольній групі – $0,42 \pm 0,04$, у спортсменів – $0,19 \pm 0,01$ $p < 0,05$). Оскільки рівень СД-8+ був знижений, співвідношення СД-4+/СД-8+ у спортсменів було вищим, ніж у осіб контрольної групи ($2,19 \pm 0,12$ і $1,62 \pm 0,11$ відповідно,

$p < 0,05$). Тобто у спортсменів високого класу було порушення співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що могло бути одним із чинників, які впливають на зміни гуморальної ланки. Кількість натуральних кілерів (СД-16+) у спортсменів була така ж, як у осіб контрольної групи.

Деякі показники клітинного та гуморального імунітету у різних групах (M±m)

Показники	Ig A	Ig M	Ig G	IgE	СД-3 ⁺	СД-4 ⁺	СД-8 ⁺	СД-20 ⁺	СД-16 ⁺
Контрольна група	2,09±0,19	1,22±0,10	12,29±1,63	61,3±6,3	67,3±6,7	36,4±3,6	22,45±2,18	14,2±0,8	7,4±0,7
Спортсмени	1,20±0,11	1,08±0,09	11,0±1,07	1502,5±9,6	67,2±6,5	38,5±3,8	17,61±1,65	12,5±0,7	7,7±0,6
p	0,05	0,5	0,5	0,05	1,0	0,5	0,05	0,1	1,0
Без ОХІ	1,23±0,09	1,19±0,11	11,20±1,02	162,4±8,2	64,1±5,2	38,0±3,1	17,82±1,10	14,0±0,9	6,0±0,4
p	0,05	0,5	0,5	0,05	0,5	0,5	0,05	0,5	0,5
З ОХІ	1,10±0,10	0,97±0,08	11,30±1,01	138,1±6,9	74,4±6,1	40,2±3,2	17,0±1,21	10,8±0,6	10,5±0,8
p	0,05	0,05	0,5	0,05	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05
p1	0,05	0,05	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5	0,05	0,05
Не більш 2 разів на рік ГРВІ	1,20±0,10	1,18±0,07	11,78±1,01	160,8±13,2	65,0±6,3	37,6±3,5	16,9±1,3	12,7±1,1	7,5±0,6
p	0,05	0,5	0,5	0,05	0,5	0,5	0,5	0,1	1,0
З і більше разів на рік ГРВІ	0,63±0,05	0,91±0,05	9,10±1,07	128,5±9,1	77,1±6,9	39,5±3,3	23,3±1,5	11,0±0,9	11,9±0,9
p	0,05	0,05	0,05	0,05	0,5	0,5	0,5	0,05	0,05
p2	0,05	0,05	0,5	0,5	0,5	0,5	0,05	0,5	0,5

Примітки: p – у порівнянні з контрольною групою, p1 – спортсмени без ОХІ та з ОХІ, p2 – спортсмени, які хворіли на ГРВІ не більш 2 разів, і спортсмени, які хворіли на ГРВІ більше 3 разів

Наявність осередків хронічної інфекції в носоглотці, що супроводжується імунним дисбалансом, в умовах тривалих значних фізичних навантажень повинна супроводжуватися більш вираженими імунними зрушеннями, характер яких повинен був виявитися виразніше.

У спортсменів, що мали осередки хронічної інфекції, зміни імунного статусу дійсно були більш вираженими. У них виявлено достовірне зниження не тільки рівня IgA, але й IgM: у спортсменів з ОХІ рівень IgM був $0,97 \pm 0,08$ г/л, а без ОХІ – $1,19 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,05$). Крім цього, у них спостерігалось достовірне зниження рівня В-лімфоцитів (СД-20+): $10,8 \pm 0,6\%$ у спортсменів з ОХІ і $14,0 \pm 0,9\%$ у спортсменів без ОХІ ($p < 0,05$), при нормальному рівні Т-лімфоцитів. Це може свідчити про більш виражену депресію гуморальної ланки імунітету. Рівень IgE у них був нижчим, ніж у спортсменів без ОХІ, але достовірно перевищував показники контрольної групи.

Показники клітинної ланки імунітету у спортсменів з ОХІ істотно не відрізнялися від показ-

ників групи спортсменів, що не мають ОХІ. При збереженні дисбалансу між імунорегуляторними популяціями Т-лімфоцитів із зниженням рівня Т-супресорів у них виявлене достовірне підвищення кількості СД-16+, зокрема СД-16+ у спортсменів з ОХІ був $10,5 \pm 0,8$ Мо/мл, у спортсменів без ОХІ – $6,0 \pm 0,4$ Мо/мл ($p < 0,05$). Підвищення рівня СД-16+ – природних кілерів, може вказувати на певну активність Т-клітинної ланки у спортсменів з ОХІ, тим більше що при загальній нормальній кількості Т-лімфоцитів у цій групі він був біля верхньої межі норми ($74,4 \pm 6,1\%$). Отже, у спортсменів високого класу, що мають ОХІ в носоглотці, виявлена депресія гуморальної ланки імунітету (IgA, IgM, рівня В-лімфоцитів), з дисімуноглобулінемією, у зв'язку з підвищенням IgE. Порушення співвідношення імунорегуляторних популяцій Т-лімфоцитів зберігався, але підвищувався рівень СД-16+, природних кілерів. Зниження рівня Т-супресорів (СД-8+) виявлено як у спортсменів з ОХІ, так і без інфекції в носоглотці, і ступінь цього зниження в даних групах практично не

відрізнявся. Зниження СД-8+ у спортсменів може бути реакцією на депресію гуморальної ланки імунітету, але може бути пов'язане і з іншими чинниками, оскільки СД-8+ володіють цитотоксичною активністю і зниження їх рівня може бути наслідком інших регуляторних механізмів. Зниження концентрації сироваткових імуноглобулінів під впливом напружених фізичних тренувань може бути зумовлене їх сорбцією на формених елементах крові і інших клітинах організму [6], можливо, підвищеним розпадом або зниженням синтезу.

Імунні зрушення у спортсменів, що хворіють 3 і більше разів на рік ГРВІ, були більш вираженими, ніж у спортсменів, які рідко хворіють ГРВІ і характеризувалися достовірним зниженням IgA, IgM, IgG, при достовірному підвищенні IgG. Так у спортсменів, що хворіють 3 і більше разів на рік ГРВІ, рівень IgA був $0,63 \pm 0,05$ г/л, а у спортсменів, які мали ГРВІ 1-2 рази, – $1,20 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,05$).

Зниження рівня основних класів імуноглобулінів поєднувалося з достовірним зниженням рівня В-лімфоцитів (СД-20+), що вказує на зниження активності різних ланок гуморального імунітету. У той же час рівень Т-лімфоцитів у них підвищувався до верхньої межі норми ($77,1 \pm 6,9\%$), при підвищенні до нормальних показників рівня СД-8+ ($23,1 \pm 1,5\%$) і підвищенні СД-16+ ($11,9 \pm 0,9$ Мо/мл) ($p < 0,05$). Це може свідчити про активацію клітинної ланки імунітету у спортсменів даної групи.

Підвищення рівня СД-8+ при великих фізичних навантаженнях у спортсменів, що хворіють ГРВІ 3 і більше разів на рік, може свідчити про те, що зниження СД-8+ у решти групи спортсменів не пов'язано з виснаженням в даній ланці імунітету під впливом значних фізичних навантажень. Про відсутність пригнічення Т-клітинної ланки імунітету свідчить також підвищення рівня СД-3+, СД-16+

Таким чином, тривалі значні фізичні навантаження у спортсменів впливають на імунний статус, особливо в осіб, що мають ОХІ в носоглотці та які хворіють ГРВІ 3 й більше разів на рік. Цей вплив виявляється в певній депресії гуморальної ланки імунітету з дисімуноглобулінемією: зниженням IgA, IgM і рівня В-лімфоцитів у спортсменів з ОХІ; зниженням IgA, IgM, IgG і рівня В-лімфоцитів при повторних ГРВІ, при підвищенні IgG, що зберігається. Зміни клітинної ланки імунітету характеризуються зниженням СД-8+ з порушенням співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів із зниженням супресорів, а також активацією Т-клітинної ланки імунітету при повторних ГРВІ, збільшенням кількості природних кілерів (СД-16+). Отже, наявність ОХІ в носоглотці, повторних ГРВІ у спортсменів високого класу повинна розглядатися як чинники, що призводять до розвитку імунних порушень у спортсменів. Це потрібно враховувати при контролі і корекції імунологічних зрушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаврилова Е.А., Сергеева Е.А. Спортивная стоматология – новая клиническая дисциплина в спортивной медицине // Сборник трудов «Спорт и здоровье». – 2005. – С. 61-62.
2. Макарова Г.А. Общие и частные проблемы спортивной медицины. – Краснодар: 1992. – 242 с.
3. Суздальский Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физ. культуры. – 1998. – №10. – С. 43-46.
4. Суздальский Р.С., Левандо В.А., Пертин Б.А. Временный иммунодефицит, вызванный чрезмерными физическими нагрузками // Теория и практика физ. культуры. – 1989. – №2. – С. 14-16.
5. Суркина И.Д. Стресс и иммунитет у спортсменов // Теория и практика физ. культуры. – 1981. – №3. – С. 9-17.
6. Таймазов В.А., Моисеева Е.Г., Цыган В.Н. Спорт и иммунитет. – Санкт-Петербург: 2003. – 190 с.
7. Mackinnon L.T. Special feature for the Olympics: effect of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes // Immunol. Cell Biol. – 2000. – Vol. 78, N5. – P. 500-509.
8. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers / Gleeson M., McDonald W.A., Cripps A.W., Pyne D.B. // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – Vol. 102, N 1. – P. 210-216.



С.А. Риженко,
Г.М. Кременчуцький*,
Д.Г. Крижановський*,
М.Ю. Кожушко*,
Т.В. Дикленко,
І.О. Гамота,
М.О. Бредихина,
О.В. Дробот

ВПЛИВ РІДКОГО ПРОБІОТИКУ «А-БАКТЕРИН» НА МІКРОБІОТУ КИШЕЧНИКУ ОСІБ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція
(гол. лікар – д. мед. н., проф. С.А.Риженко)

Дніпропетровська державна медична академія*
(ректор – академік АМН України, д. мед. н., проф. Г.В.Дзяк)

Ключові слова: «А-бактерин»,
пробіотик, мікробіота кишечнику,
туберкульоз легень

Key words: «A-bacterinum»,
probiotic, gut microbiota, pulmonary
tuberculosis

Резюме. Исследованием установлены отклонения в составе микробиоты кишечника у 70% лиц, больных туберкулезом легких. Нормализовалась микрофлора кишечника у лиц, которые приняли курс пробиотика «А-бактерин». Уменьшилось количество лиц с отклонениями от нормы микрофлоры кишечника: *E.coli* на 66,6%, *Lactobacterium* на 33,3%, грибов рода *Candida* на 42,8%. В микробиоте кишечника 4 лиц после курса приема «А-бактерина» определено количество грибов рода *Candida* выше нормы, что будет предметом дальнейших исследований.

Summary. Deviations in structure of intestinal microbiota in 70% of persons with pulmonary tuberculosis was established by the research. Microflora of intestine in persons who received a course of probiotic "A-bacterinum" normalized. A number of persons with deviations of intestinal microflora from the norm decreased: *E.coli* by 66,6%, *Lactobacterium* by 33,3%, fungi of sort *Candida* by 42,8%. A number of fungi of *Candida* type exceeding the norm in intestinal microbiota was revealed in 4 persons after a course of "A-bacterinum". This will be a subject of the further researches.

На тлі епідемії туберкульозу, поширення медикаментозно стійких штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) та асоційованих захворювань на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію знизилась ефективність традиційної терапії туберкульозу [5, 10].

Дослідження, що проведені у Латвії і Донецьку, свідчать про майже дворазове зростання рівня поширеності множинної медикаментозної стійкості серед хворих на туберкульоз пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в порівнянні із хворими на туберкульоз пацієнтами, що не мають ВІЛ.

Питома вага пацієнтів із множинною медикаментозною стійкістю серед осіб із вперше діагностованим захворюванням на туберкульоз склала 19,4% у Молдові, 16% - у Донецьку (Україна), 15% - у Томській області (Російська Федерація) і 14,8% - у Ташкенті (Узбекистан) [15].

Таким чином, вирішення проблеми підвищення ефективності лікування туберкульозу з кожним роком стає усе більш актуальним, що диктує необхідність пошуку нових підходів у лікуванні туберкульозу.

Загальновідомо, що порушення мікробіоти

відмічається при більшості інфекційних захворювань. На сьогодні перспективним коректором та регулятором мікробіоти організму людини є пробіотики [8, 16].

З позицій концепції, яка розглядає мікробіоту організму людини як орган, що підтримує гомеостаз і життєдіяльність організму людини, в т.ч. підвищує імунітет, проявляє детоксикаційний і антимікробний ефекти [1,6,11,12].

Істотно те, що пробіотик «А-бактерин» необхідно розглядати як суттєвий компонент антибактеріального лікування. Обґрунтованість наших пропозицій і підтверджує попередній позитивний досвід дослідження із застосуванням «А-бактерину» у хворих на туберкульоз [4].

Метою дослідження було вивчення впливу на мікробіоту кишечнику пробіотику «А-бактерин» у хворих на туберкульоз легень (ТБЛ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 20 пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування на базі легенево-туберкульозних відділень Дніпропетровського обласного комунального клінічного лікувально-профілактичного об'єднання «Фтизі-

атрія» з приводу вперше діагностованого туберкульозу легень.

Критеріями відбору пацієнтів були наявність порожнин розпаду у легенях, відсутність супутньої гастроентерологічної патології та стабільність перебігу туберкульозного процесу.

Дослідну групу склали 10 пацієнтів (7 чоловіків та 3 жінки). Середній вік чоловіків 39 років, жінок – 52 роки. Розподіл за клінічними формами туберкульозного процесу – інфільтративний ТБЛ у 7 хворих, дисемінований - у 3 хворих, у 6 хворих з 10 виділені мікобактерії туберкульозу (МБТ).

До контрольної групи увійшли 10 осіб (8 чоловіків та 2 жінки). Середній вік чоловіків склав 46 років, жінок – 60 років. Розподіл за клінічними формами ТБ процесу – дисемінований ТБЛ у 8 хворих, фіброзно-кавернозний - у 2 хворих, у 9 хворих з 10 виділені МБТ.

Усім хворим проводилося лікування за I категорією згідно з наказом МОЗ України [2] за схемою: ізоніазид 300 мг, рифампіцин 600 мг, піразинамід 2000 мг, етамбутол 1600 мг, стрептоміцин 1000 мг та доповнення прийомом полівітамінів, гепатопротекторів, препаратами симптоматичної терапії. Тривалість курсу лікування хворих дослідної та контрольної груп склала 3 місяці.

У дослідженні використана рідка добавка дієтична «А-бактерин» з кількістю життєздатного пробіотичного мікроорганізму *Aerococcus viridans* у препараті не менш $1 \cdot 10^8$ колонієтвірних одиниць в 1 мл (КУО/мл) відповідно до технічних умов ТУ У 15.8-01984033-001:2006 від 16.02.2006.

Пробіотичний препарат «А-бактерин» хворі дослідної групи вживали згідно з інструкцією по застосуванню: по 5 мл 2 рази на день (перший прийом – через 20 хвилин після вживання антимікобактеріальних препаратів, другий – за 30 хвилин до нічного відпочинку) протягом 28 днів.

Кількісне і якісне дослідження на окремі види мікрофлори кишечника проводили відповідно до методичних рекомендацій [2, 13].

При дослідженні проводився кількісний підрахунок окремих видів бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *S.aureus*, гриби роду *Candida spp.*, загальна кількість *E.coli* з нормальною ферментативною активністю), що виявлялись у розведеннях 1 граму випорожнень. Для цього готувався ряд розведень від 10^{-1} до 10^{-9} , які висівали на елективні середовища: лактоагар, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро та 5% кров'яний агар, Ендо-агар, тіогліколеве середовище.

Для виявлення зазначених вище видів мікроорганізмів проводили висів 0,1 мл субстрату на поживні середовища із розведень:

- 10^{-3} – на жовточно-сольовий агар для визначення *S.aureus*;
- 10^{-3} - на середовище Сабуро для визначення грибів роду *Candida*;
- 10^{-5} - на середовище Ендо для визначення загальної кількості *E.coli* з нормальною ферментативною активністю;
- 10^{-5} – на лактоагар для визначення *Lactobacterium*;
- 10^{-7} - 10^{-9} - на середовище Блаурока для визначення *Bifidobacterium*.

Для отримання ізольованих колоній матеріал рівномірно розподіляли по поверхні щільних поживних середовищ за допомогою шпателью.

Посіви вирощували у режимі:

- на середовищі Ендо – 24 години при 37°C ;
- на жовточно - сольовому агарі – 48 годин при 37°C ;
- на середовищі Сабуро – 48 годин при 37°C та ще 72 години при кімнатній температурі;
- на лактоагарі – 48 годин при 37°C в умовах підвищеної концентрації CO_2 (8-10%);
- на середовищі Блаурока - 72 години при 37°C .

Після інкубації проводили ідентифікацію мікроорганізмів згідно з рекомендованими методами [3, 9].

Концентрацію мікроорганізмів визначали за формулою [12]: $S = n \cdot a \cdot b$, де S – кількість мікроорганізмів в 1 г фекалій; n – кількість колоній на чашці; a – коефіцієнт посівної дози (при посіві 0,1 мл = 10); b – ступінь розведення матеріалу.

Результати дослідження статистично оброблені [7]. Дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етику медичних досліджень [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень мікробіоти дистального відділу кишкового тракту осіб дослідної та контрольної груп наведені у табл. 1.

Як свідчать дані таблиці, після курсу прийому «А-бактерину» спостерігались позитивні зміни мікробіоти кишечника.

Зміни показників мікробіоти характеризуються нормалізацією концентрації *E.coli* з нормальною ферментативною активністю у 4 з 6 осіб (66,6%), *Lactobacterium* в 1 випадку з 3 (33,3%), *S.aureus* в 1 випадку з 1, грибів роду *Candida spp.* у 3-х випадках з 7 (42,8%).

Динаміка показників мікробіоти в осіб, які задіяні у досліді (n=10)

Мікрофлора	Норма КУО/г	Кількість осіб:			
		дослідної групи		контрольної групи	
		до прийому препарату	після прийому препарату	в перший день досліді	через 28 днів
Загальна кількість <i>E.coli</i> нижче норми	10^6-10^8	6	2 *	3	4
Лактобактерії нижче норми	$>10^6$	3	2	2	4
Біфідобактерії нижче норми	$>10^7$	0	0	0	0
<i>S.aureus</i> вище норми	$<10^4$	1	0	1	2
<i>Candida spp.</i> вище норми	$<10^4$	7	4 *	7	8

Примітка: * — різниця показника порівняно з попереднім значенням вірогідна ($p<0,05$)

Позитивних змін у мікробіоті осіб контрольної групи не встановлено, при тому, що на 2 випадки збільшилося кількість осіб із вмістом *Lactobacterium* нижче норми.

Відзначені зміни і в концентрації мікрофлори, середні значення якої надані у табл.2.

У осіб, які приймали «А-бактерин», відзначено вірогідне підвищення середньої концентра-

ції у мікробіоті лактобактерій та зниження *S.aureus* і грибів роду *Candida spp.*

Якщо відзначити, що в попередніх дослідженнях [12] *A.viridans* in vitro не виявляв антагонізму до грибів роду *Candida spp.*, то виявлений ефект можна віднести до загальної дії «А-бактерину» щодо нормалізації мікробіоти.

Вплив пробіотику «А-бактерин» на концентрацію мікроорганізмів у мікробіоті кишечника осіб, хворих на туберкульоз легень ($M\pm m$; КУО/г)

Мікрофлора	Дослідна група (n=10)		Контрольна група (n=10)	
	до прийому препарату	після прийому препарату	в перший день досліді	через 28 днів
Загальна кількість <i>E.coli</i>	$1\cdot 10^7 \pm 6,2\cdot 10^6$	$1\cdot 10^7 \pm 4,4\cdot 10^6$	$2\cdot 10^7 \pm 7,6\cdot 10^6$	$9\cdot 10^6 \pm 3,7\cdot 10^5 *$
Лактобактерії	$3\cdot 10^7 \pm 1,2\cdot 10^6$	$5\cdot 10^7 \pm 3,1\cdot 10^6 *$	$4\cdot 10^7 \pm 1,5\cdot 10^6$	$1\cdot 10^7 \pm 9,9\cdot 10^6$
Біфідобактерії	$7,3\cdot 10^8 \pm 1,4\cdot 10^6$	$4\cdot 10^8 \pm 1,5\cdot 10^7$	$4\cdot 10^7 \pm 1,5\cdot 10^6$	$9\cdot 10^8 \pm 1,1\cdot 10^7$
<i>S.aureus</i>	$1\cdot 10^5 \pm 9,9\cdot 10^4$	$<1\cdot 10^4 *$	$2,3\cdot 10^5 \pm 2,2\cdot 10^4$	$3\cdot 10^5 \pm 2,3\cdot 10^4$
<i>Candida spp.</i>	$1,3\cdot 10^5 \pm 8,8\cdot 10^4$	$4,7\cdot 10^4 \pm 3\cdot 10^3 *$	$2\cdot 10^5 \pm 5,0\cdot 10^3$	$2\cdot 10^4 \pm 5,0\cdot 10^3 *$

Примітка: * — різниця показника порівняно з попереднім значенням вірогідна ($p<0,05$)

В осіб, які приймали «А-бактерин», не відмічено побічної дії, їх загальний стан і самопочуття залишались задовільними протягом всього періоду вживання препарату.

Таким чином, встановлено порушення у складі мікробіоти кишечника до прийому препарату у 70% осіб, хворих на туберкульоз легень. За результатами дослідження мікрофлори дисталь-

ного відділу кишечника після 28-денного курсу застосування пробіотичного препарату «А-бактерин» відзначені позитивні зміни у складі мікробіоти. Кількість осіб із відхиленнями від норми мікрофлори кишечника зменшилась щодо *E.coli* на 66,6%, *Lactobacterium* на 33,3%, грибів роду *Candida* на 42,8%.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено відхилення у складі мікробіоти кишечника у 70% осіб, хворих на туберкульоз легень.

2. В осіб, які прийняли курс пробіотику «А-бактерин», зменшилось відхиленнями від норми показників мікрофлори кишечника: *E.coli* на 66,6%, *Lactobacterium* на 33,3%, грибів роду *Candida* на 42,8%.

3. Визначено, що у мікробіоті 4 осіб після прийняття курсу «А-бактерину» кількість грибів роду *Candida* вище за норму.

Вивчення їх взаємодії із пробіотичним мікроорганізмом *A.viridans* буде предметом подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусова Е.А. Всемирный конгресс по гастроэнтерологии (Монреаль, 2005) // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 17–21.
2. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у дітей та дорослих: Метод. рекомендації / Дзяк Г.В., Грищенко І.І., Шостакович-Корецька Л.Р. Залевський В.І. – Дніпропетровськ, 2000. – 32 с.
9. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: Метод. рекомендації / Лисенко Г.І., Білко І.П., Нікольська О.І. та ін. – К.: Знання, 1999. – 22 с.
10. Кожушко М.Ю., Рыженко С.А. Антитоксична дія А-бактерина у хворих на туберкульоз легень // Мед. перспективи. – 2003. – № 2. – С. 69–71.
11. Краткое руководство по туберкулезу для работников первичной медико-санитарной помощи. – 2004. Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро. [Электронный ресурс]. <http://portal.arm.synisys.com/eh/resources/mdlDoc/760-r.pdf>
12. Кременчуцкий Г.Н., Рыженко С.А., Вальчук С.И. Роль микроэкологии организма человека и принципы ее коррекции. - Днепрпетровск: Пороги, 2003. – 230 с.
13. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Медицина, 1990. – 352 с.
14. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов / Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. // Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 4. – С. 66–76.
15. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985.
16. План «Остановить туберкулез» для 18 приоритетных стран европейского региона ВОЗ 2007-2015 гг. – 2008. Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро. [Электронный ресурс]. <http://www.euro.who.int/Document/E91049R.pdf?language=Russian>
17. Рыженко С.А. Влияние А-бактерина на гомеостаз организма человека при различных патологических состояниях // Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. памяти Г.И. Гончаровой «Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования» / Под ред. В.А. Алешкина. – М., 2002. – С. 41–42.
18. Рыженко С.А.. Гігієнічна оцінка аерококів у мікробіоценозах організму людини в умовах антропогенного забруднення навколишнього середовища: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – К., 2005. – 34 с.
19. Харченко Н.В., Черненко В.В. Современные подходы к коррекции дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. – К., 2000. – 28 с.
20. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации (новая редакция). Этические принципы медицинских исследований, проводимых на людях // Фарматека. – 2001. – № 6. – С. 58–62.
21. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. – 2008. World Health Organization. [Электронный ресурс]. http://www.who.int/entity/tb/publications/2008/drs_report_4_26feb08.pdf
22. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice / Reid G., Jass J., Sebulsky M. T., McCormick J. K. // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – N 16. – P. 658–672.



С.В. Маргітїч

ДОСЛІДЖЕННЯ СИЛИ ТА ВИТРИВАЛОСТІ ЕКСПІРАТОРНИХ ДИХАЛЬНИХ М'ЯЗІВ І ГЕМОДИНАМІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕКСПІРАТОРНОГО ЗУСИЛЛЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова
відділення алергології
(зав. – С.В. Маргітїч)

Ключові слова: бронхіальна
астма, експіраторна
пневмотонометрія, показники
якості реакції

Key words: bronchial asthma,
expiratory pneumatic tonometry,
findings of reaction quality

Резюме. В статті представлені результати досліджень сили та витривалості експіраторних дихальних м'язів, а також якості гемодинамічної реакції в забезпеченні експіраторного зусилля у хворих з різною ступенем тяжкості бронхіальної астми. Показано, що в порівнянні з інтермітуючим теченням бронхіальної астми абсолютні значення експіраторної пневмотонометрії достовірно нижчі при персистируючому середньтяжкому теченні. При інтермітуючому та персистируючому легкому, а також персистируючому середньої тяжкості теченні бронхіальної астми статистично достовірно переважає компенсований (в межах норми) тип реакції серцево-судинної системи на експіраторне зусилля на витривалість. По якості гемодинамічного забезпечення експіраторного зусилля на витривалість статистично достовірної різниці при різній тяжкості течення бронхіальної астми не встановлено. Высказано предположение, что полученные результаты могут явиться предпосылкой к дифференцированному осуществлению физической реабилитации данного контингента больных.

Summary. In this article the results of investigation of strength and endurance of expiratory respiratory muscles, as well as quality of haemodynamic reaction in maintenance of expiratory effort in patients with various severity of bronchial asthma (BA) are submitted. It is shown, that as comparison with intermittent course of BA, absolute values of expiratory pneumatic tonometry are reliably lower in long-lasting moderate-severe course. In intermittent and long-lasting mild, and in a long-lasting moderate-severe course of BA, compensated (within the norm) type of cardiovascular system reaction on expiratory effort on endurance statistically reliably prevails. By quality of haemodynamic maintenance of expiratory effort on endurance there was no statistically reliable difference in various severity of BA course. It is suggested, that received results may be the prerequisite to differentiated realization of physical rehabilitation of the given contingent of patients.

Вже більше двадцяти років в усьому світі відмічається тривожне явище росту захворюваності на бронхіальну астму (БА) та хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ). Так, наприклад, згідно з даними американських спеціалістів, у Сполучених Штатах Америки нараховується понад 14 млн. хворих на БА (включно 4 млн. дітей), а в Україні, за офіційними даними, з такою патологією в різних регіонах зареєстровано хворих від 4% до 15% від загальної кількості населення [4,5,9]. У зв'язку з цим протягом кількох років робилися спроби узгодження поглядів вчених відносно методів діагностики та лікування БА. Тут важливим є розробка та застосування стандартів діагностики та ком-

плексних схем лікування в залежності від перебігу БА, підбір сполучень препаратів з урахуванням синхронізуючої дії, систематизація головних принципів терапії, складання практичних схем інтенсивних лікувальних заходів та застосування відновних засобів фізичного та соціального плану [2,4,7,12].

Крім того, при розробці проблеми суттєвим є вивчення питань застосування фізіологічних методів дослідження в клінічній практиці, зокрема – функції зовнішнього дихання. Цьому в останні роки присвячені вагомні роботи авторитетних науковців.

Так, Г.В. Дзяк з співавт. [7], досліджуючи функцію зовнішнього дихання з використанням

спірометрії, а також тестів із бронхолітиками з урахуванням віку, статі, росту, ваги, дійшли висновку, що дані дослідження необхідно проводити для виявлення тяжкості бронхообструкції, її оборотності, варіабельності та підтвердження діагнозу БА, ХОЗЛ або їх сполучення.

У роботі Т.О.Перцевої та Ю.І.Фещенко [13] показано, що ефективність інгаляційної терапії, а також динаміка показників функції зовнішнього дихання залежать від наступних параметрів: дози аерозолу, котра осідає в певному відділі респіраторного тракту, кількості продукованого аерозолу, характеристики його часток, параметрів вентиляції хворого, співвідношення вдишу та видиху, анатомії дихальних шляхів пацієнта.

У методичному посібнику Т.О.Перцевої [12] із захворювань органів дихання знайшли відображення питання класифікації, критерії діагностики та принципи лікування хворих на БА та ХОЗЛ. Приведені показові ілюстрації спірограм хворих з обструктивним, рестриктивним, сполученим типами дихальної недостатності та методика проведення пікфлоуметрії.

У роботі А.А.Візеля та І.Ю.Візеля [2] зазначається про реальну можливість контролю загострень БА, ХОЗЛ та динаміку параметрів функції зовнішнього дихання за допомогою спірографії та пікфлоуметрії на фоні застосування медикаментозної терапії.

У наших попередніх дослідженнях, поряд із клінічними даними хворих на БА, ми аналізували показники спірографії, пікфлоуметрії і, порівнюючи їх на день госпіталізації та виписки, виявили динаміку змін функцій зовнішнього дихання на фоні призначеного медикаментозного лікування, а також вольового керування диханням [10,11].

Але вивчення останніх публікацій показує, що дослідники проблеми не приділяли уваги функціональним пробам із натужуванням, елементи якого зустрічаються у повсякденному житті та професійній діяльності людини, і воно не обходить хворих на бронхіальну астму. Між тим, натужування істотно впливає на гемодинаміку, оскільки в результаті внутрішньогрудного тиску зменшується викид крові з правого шлуночка [1,14]. Тому ми вирішили дослідити силу та витривалість експіраторних дихальних м'язів і гемодинамічне забезпечення експіраторного зусилля у хворих на БА. Це зумовлено тим, що саме видих найбільш лімітує респіраторну функцію у хворих на БА.

Мета дослідження – оцінити при різному перебігу БА силу та витривалість експіраторних

дихальних м'язів, а також якість гемодинамічної реакції у забезпеченні експіраторного зусилля.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 72 хворих на БА із супутніми ХОЗЛ у віці від 19 до 65 років, з них 35 жінок та 37 чоловіків, які в 2007-2008 роках перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова (м. Дніпропетровськ). Лікування хворих у відділенні проводили згідно з Міжнародним Консенсусом із діагностики та лікування БА та наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пulьмонологія”. У 18 хворих БА мала інтермітуючий перебіг (ці хворі проходили курс специфічної імунотерапії алергенами), у 13 хворих – персистуючий легкий перебіг, а у 41 хворого – персистуючий середньо-тяжкий перебіг. У всіх обстежених супутніми захворюваннями були ХОЗЛ.

Під час перебування у стаціонарі, поряд із клінічними даними, досліджували абсолютні та відносно маси тіла значення показників експіраторної пневмотонометрії (ЕПТМ), а також час утримання експіраторного пневмотонометричного зусилля на рівні 1/3 від максимального. Використовували тонометр моделі LD-71 фірми Little Doctor International (S) Pte Ltd. За результатами отриманих даних вивчали силу та витривалість експіраторних дихальних м'язів [4,15].

Для оцінки гемодинамічного забезпечення при ЕПТМ на витривалість вимірювали артеріальний тиск і підраховували частоту пульсу на променевій артерії. Якість гемодинамічної реакції розраховували за формулою: $(ЧСС_2 - ЧСС_1) : (ПТ_2 - ПТ_1)$, де $ЧСС_2$ – частота серцевих скорочень після експіраторного пневмотонометричного зусилля, $ЧСС_1$ – частота серцевих скорочень до проби, $ПТ_2$ – пульсовий тиск після експіраторного пневмотонометричного зусилля, $ПТ_1$ – пульсовий тиск до проби. За норму приймали результат у межах 0,5-1 ум.од. [1,3,8].

При статистичному опрацюванні отриманих даних розраховували середнє (М), відсоток (Р) та їх стандартну помилку (m). Достовірність різниці оцінювали за t – критерієм Стьюдента. При $p < 0,05$ її вважали статистично достовірною [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані показники аналізували в залежності від тяжкості перебігу БА, тобто – інтермітуючого, персистуючого легкого та персистуючого середньої тяжкості перебігу.

Результати дослідження показників сили та витривалості експіраторних м'язів хворих на БА наведені в табл. 1. Як видно з табл.1, у порівнянні з інтермітуючим перебігом БА абсолютні значення ЕПТМ були на 17,7% достовірно нижчі при персистоуючому перебігу середньої тяжкості. За показниками ЕПТМ відносно маси тіла та за часом утримання експіраторного зусилля на рівні 1/3 від максимального значення статистично достовірної різниці за перебігом БА не встановлено. Виражена тенденція до переважання ЕПТМ відносно маси тіла була при персистоуючому легкому перебігу БА ($t=1,87$). У

протилежність цьому, цей показник мав виражену тенденцію до переважання при інтермітуючому перебігу БА у порівнянні з персистоуючим середньої тяжкості перебігом ($t=1,81$). Це можна пояснити тим, що хворі з персистоуючим легким перебігом БА ще значно не втратили силу дихальних м'язів видиху. Крім того, як це ілюструють статистичні показники табл.1, була чітка тенденція до зменшення часу утримання експіраторного пневмотонометричного зусилля при персистоуючому середньої тяжкості перебігу БА у порівнянні з інтермітуючим ($t=1,45$), чого можна було б і очікувати.

Таблиця 1

Показники сили та витривалості експіраторних м'язів хворих на БА ($M \pm m$)

Перебіг БА	n	ЕПТМабе, мм рт. ст.	Стат. показники		ЕПТМвідн, мм рт. ст./кг	Статистичні показники		Час утримання, с	Статистичні показники	
			t	p		t	p		t	p
Інтермітуючий	18	57,0 \pm 3,9			0,78 \pm 0,06			15,3 \pm 1,4		
Персистоуючий легкий	13	57,6 \pm 4,8	0,09	>0,05	0,93 \pm 0,06	1,87	>0,05	14,0 \pm 2,6	0,44	>0,05
Персистоуючий середньої тяжкості	41	46,9 \pm 1,6	2,39	<0,05	0,65 \pm 0,04	1,81	>0,05	12,8 \pm 1,0	1,45	>0,05

Примітка: t і p у порівнянні з інтермітуючим типом

З показників якості реакції серцево-судинної системи хворих на БА при експіраторному пневмотонометричному тесті (табл.2) можна судити про те, що при всіх типах перебігу БА якість реакції в межах норми достовірно переважала. При порівнянні компенсованих (в межах норми) реакцій при інтермітуючому перебігу БА з персистоуючими статистично достовірної різниці не встановлено, хоча до переважання таких реакцій при інтермітуючому перебігу у порівнянні з персистоуючим середньої тяжкості намічалась позитивна тенденція ($t=1,22$). В цілому це означає, що гемодинамічне забезпечення експі-

раторного пневмотонометричного зусилля, яке можна вважати достатньо навантажувальним для хворих на БА, відповідає фізіологічним вимогам і свідчить про відсутність суттєвих порушень регуляції судинного тонуусу. Така точка зору обґрунтовується тим, що підвищення внутрішньогрудного тиску при ЕПТМ зменшує просвіт легневих капілярів, через які кров з правого шлуночка поступає в ліві відділи серця. Натування зменшує венозний приплив крові до серця і збільшує опір кровотоку в судинах малого кола кровообігу, внаслідок чого зменшується систолічний об'єм крові[6].

Таблиця 2

Показники якості реакції серцево-судинної системи хворих на БА при експіраторному пневмотонометричному тесті (абс., $P \pm m\%$)

Перебіг БА	n	Якість реакції		Статистичні показники			
		в межах норми (0,5-1,0 ум.од.)	поза нормою	t ₁	p ₁	t ₂	p ₂
Інтермітуючий	18	16(89 \pm 8%)	2(11 \pm 8%)	6,9	<0,001		
Персистоуючий легкий	13	11(85 \pm 10%)	2(15 \pm 10%)	4,95	<0,001	0,31	>0,05
Персистоуючий середньої тяжкості	41	31(76 \pm 7%)	10(24 \pm 7%)	5,25	<0,001	1,22	>0,05

Примітки: 1. t₁ і p₁ у порівнянні між типами реакцій, 2. t₂ і p₂ у порівнянні нормальних реакцій з інтермітуючим типом

У подальшому результати проведених досліджень можна використати при розробці програм фізичної реабілітації.

ВИСНОВКИ

1. У порівнянні з інтермітуючим перебігом БА абсолютні значення експіраторної пневмотонометрії на 17,7% нижчі при персистоуючому перебігу середньої тяжкості ($p < 0,05$). За показниками експіраторної пневмотонометрії відносно маси тіла та за часом утримання експіраторного зусилля на рівні 1/3 від максимального значення статистично достовірної різниці за перебігом БА не встановлено.

2. При інтермітуючому, персистоуючому лег-

кому та персистоуючому середньої тяжкості перебігу БА статистично достовірно переважає компенсований (в межах норми) тип реакції серцево-судинної системи на експіраторне зусилля на витривалість ($p < 0,001$).

3. У порівнянні з інтермітуючим перебігом, персистоуючий легкий та середньої тяжкості перебіг БА не має статистично достовірної різниці за якістю гемодинамічного забезпечення експіраторного зусилля.

4. Отримані результати можуть стати передумовою для диференційованого здійснення фізичної реабілітації хворих на БА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобрик Ю.В. Клініко-фізіологічне обґрунтування вольового керування диханням при зниженні функціональних резервів зовнішнього дихання та інтенсивних фізичних тренуваннях : Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, 2004. – 20с.

2. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких : оценка перспектив терапии в течении одного года // Пульмонология и аллергология. – 2008. - №2 (29). – С. 29-33.

3. Дидур М.Д. Принципы индивидуального подбора и эффективность лечения физическими методами больных бронхиальной астмой, вызываемой физической нагрузкой : Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Ленинград, 1991. – 23с.

4. Изаксон Х.А. Пневмотонометрия в лечебной физкультуре // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 1965. - №5. – С.447-451.

5. Клиническая аллергология / Хаитов Р.М., Гущин И.С., Ильина Н.И. и др.; Под ред. Р.М. Хаитова. – М. : Медпресс-информ, 2002. – 624с.

6. Макарова Г.А. Спортивная медицина. – Москва, 2003. – 480с.

7. Медико-соціальна експертиза при дифузних захворюваннях сполученої тканини органів дихання та травлення / Дзяк Г.В., Перцева Т.О., Науменко Л.Ю. та ін. – Дніпропетровськ : Дніпропетр. держ. мед. акад., Укр. держ. НДІ медико-соціал. проблем інвалідності, 2007. – 477с.

8. Міхалюк Є.Л. Функціональні проби в спортив-

ній медицині. – К.: Запорізький держ. мед. університет, 2005 – 38с.

9. Овчаренко С. Современный взгляд на хроническую обструктивную болезнь легких // Врач. – 2004. - №5. – С.4-9.

10. Пат. №32267 Україна, МПК А61Н 39/06 u2007 15006 Спосіб купірування бронхоспастичного синдрому / Клапчук В.В., Маргітіч С.В.

11. Пат. №36383 Україна, МПК А63В 23/00, А61В 5/024, А61Н 31/00 u2008 06095 Спосіб профілактики бронхоспазму / Клапчук В.В., Маргітіч С.В.

12. Перцева Т.А. Болезни органов дыхания : методическое пособие – Днепропетровск: 2001. – 171с.

13. Перцева Т.О., Фещенко Ю.І. Основи інгаляційної терапії при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі : посібник [для студентів та лікарів] – Дніпропетровськ : АРТ – Пресс, 2004. – 72с.

14. Расулова М.А. Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2008. - №3. – С.54-58.

15. Савченко В.Г., Москаленко Н.В., Луковская О.Л. Новый подход к оценке функции внешнего дыхания с помощью компьютерной спирографии в клинике и спорте. – Днепропетровск, 2006. – 22с.

16. Стенон Гланц Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова; Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самолова. – М.: Практика, 1999. – 602 с.



УДК 613.2+616/618-092-084:005

В.Д. Ванханен ^{*},
Д.О. Ластков ^{*},
А.Д. Усенко ^{*},
А.В. Самсонов ^{*},
Н.В. Ванханен ^{*},
А.А. Григоренко ^{**},
М.М. Максимчук ^{**},
Э.Н. Белицкая ^{***},
Н.М. Денисенко ^{****},
В.И. Денисенко ^{****},
С.Б. Лытко ^{****}

МОДЕРНИЗИРОВАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ТРАКТОВКА БОЛЕЗНЕЙ АЛИМЕНТАРНОГО ГЕНЕЗА

*Национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецк**

*Министерство здравоохранения Украины
Киев***

*Государственная медицинская академия
Днепропетровск****

*Областная санитарно-эпидемиологическая станция
Донецк*****

*Днепропетровский государственный институт физкультуры и спорта******

Ключевые слова: *питание, болезни, классификация, профилактика*

Key words: *nutrition, diseases, classification, preventive measures*

Резюме. *Модернізована класифікація хвороб аліментарного генезу включає 6 груп порушень здоров'я: аліментарні і аліментарно залежні хвороби, харчові отруєння, заразні (інфекційні та паразитарні) хвороби з харчовим фактором передачі, аліментарні ураження радіонуклідами і генетично модифікованими (трансгенними) організмами.*

Summary. *Up-dated classification of diseases of alimentary genesis includes 6 groups of health disorders: alimentary and alimentary-dependent diseases; food poisonings; contagious (infectious and parasitogenic) diseases with food being a transmission factor; alimentary affections caused by radioactive nuclides and genetically modified (transgenious) organisms.*

Классификация болезней алиментарного генеза – основа постановки проблемы и ее решения [18]. При модернизации классификации болезней, связанных с питанием, использован медико-профилактический подход. При этом учитывались: а) эволюция взглядов на этиологию и номенклатуру болезней алиментарного генеза; б) современные эпидемиологические представления о механизме и факторах передачи возбудителей инфекционных болезней; в) предлагаемые ранее классификации болезней, связанных с питанием; д) нужды науки и практики здравоохранения; е) накопленный опыт практической деятельности органов и учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы Украины и других стран ближнего и дальнего зарубежья по организации борьбы и профилактики болезней алиментарного генеза, з) материалы Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

С потреблением пищи могут быть связаны 6 групп болезней и нарушений состояния здоровья

(далее – болезни), обусловленных несоблюдением физиолого-гигиенических принципов питания здорового и больного человека (алиментарные и алиментарно зависимые болезни) или контаминацией продовольственного сырья, пищевых продуктов и готовой пищи болезнетворными агентами (пищевые отравления, инфекционные и паразитарные болезни с пищевым фактором передачи, алиментарные поражения радионуклидами и генетически модифицированными продуктами). Разработанная нами классификация болезней алиментарного генеза с расшифровкой причинных факторов отдельных групп и подгрупп болезней приведена в таблице 1.

Алиментарные болезни. При недостаточном или избыточном поступлении в организм пищевых веществ развиваются так называемые экзогенные (первичные) алиментарные заболевания [8, 22]. Первичные алиментарные (от лат. «alimentarius» – пищевой) заболевания (квашиноркор, цинга, бери-бери, пеллагра, арибофлавиноз, алиментарное ожирение, флюороз, селе-

ноз и др.) могут быть предупреждены только путем соблюдения принципов рационального питания (лат. «rationalis» – разумный), поскольку дефицит или избыток необходимых для жизнедеятельности организма нутриентов (позднелат. «nutritio» – питание) является единственной причинно-патогенетической основой их возникновения. Помимо первичных (экзогенных) али-

ментарных заболеваний недостаточного и избыточного питания могут наблюдаться так называемые вторичные заболевания алиментарного генеза – вторичные расстройства питания организма, обусловленные эндогенными причинами: нарушениями усвоения пищи, усилением распада и расхода нутриента (ов) и т. п., например, при заболеваниях органов пищеварения [4, 21].

Таблица 1

Классификация болезней и синдромов алиментарного генеза

Группа болезней	Подгруппа болезней и синдромов	Причинный фактор
Алиментарные болезни	Экзогенные (первичные)	Недостаточное или избыточное количество нутриентов в пище
	Эндогенные (вторичные)	Нарушение усвоения пищи, усиление распада и расхода нутриента (ов) и т.п.
Алиментарно-зависимые болезни	Неспецифические болезни различных органов и систем организма (системы кровообращения, органов пищеварения, эндокринной и иммунной систем, опорно-двигательного аппарата, новообразования и др.)	Особенности питания, но не единственная или главная причина
Пищевые отравления	Микробные	Потенциально-патогенные бактерии, бактериальные токсины Микотоксины
	Немикробные	
Инфекционные и паразитарные болезни с пищевым фактором передачи	Зоонозы	Пищевых продукты как факторпередачи возбудителей заразных болезней от животных к человеку
	Антропонозы	Пищевые продукты как фактор передачи возбудителей заразных болезней от человека к человеку
	Гельминтозы	Пищевых продукты как фактор передачи био-, геогельминтозов
Алиментарные поражения радионуклидами	Лучевая болезнь	Пищевые продукты (вещества), содержащие радионуклиды
Алиментарные поражения генетически модифицированными продуктами	Соматикостохастические и генетические эффекты (аллергические заболевания, нарушение зрения, тромбофлебит, злокачественные изменения крови, синдром эозинофильной миалгии, нарушение менструального цикла у женщин, угроза для вынашивания плода и др.).	Пищевые продукты, полученные из генетически модифицированных (трансгенных) организмов

Алиментарно зависимые болезни. Длительный алиментарный дисбаланс (включая нарушения режима питания) может выступать также

в роли одного из патогенных факторов многих неспецифических заболеваний (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь

сердца, сахарный диабет, мочекаменная и желчекаменная болезни, подагра, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ряд новообразований, аллергия и др.).

К алиментарно зависимым болезням тесно примыкают профессиональные болезни, при которых лечебно-профилактическое питание является одним из защитных факторов по их предупреждению (повышается устойчивость организма к неблагоприятному воздействию вредных производственно-обусловленных факторов). В качестве лечебно-профилактического питания применяют специальные рационы, молоко, кисломолочные продукты, пектин и витаминные препараты [7].

В отличие от алиментарных, эта группа заболеваний имеет мультифакторную природу, а питание является лишь одним из многих патогенетических факторов. Следовательно, данные патологические состояния организма могут быть отнесены к алиментарно зависимым болезням [4].

Пищевые отравления. Вопрос о том, какие болезни могут и должны быть отнесены к группе пищевых отравлений, в настоящее время можно считать решенным [3, 5, 6, 10, 13, 16, 19] в связи с выходом уточненной Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра [МКБ-10]. Как видно из табл. 1, пищевые отравления могут быть микробной и немикробной природы. Этиологическими факторами 1-й подгруппы пищевых отравлений являются бактерии и микроскопические грибы (микромитеты). К бактериальным пищевым отравлениям, на долю которых приходится до 85 – 90% всех случаев отравлений, относятся заболевания, возбудителями которых являются бактерии *Salmonella* любого серотипа, отличной от *S.typhi* и *S.paratyphi*, *Staphylococcus*, *Cl. Botulinum*, *Cl. perfringens* (*Cl. welchii*), *Vibrio parahaemolyticus*, *Bac. cereus* и другие малоизученные потенциально патогенные бактерии (*Edwardsiella*, *Citrobakter*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Naphnia*, *Providencia*, *Alcaligenes*, *Erwinia*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Aeromonas* и др.). К бактериальным пищевым отравлениям (БПО) по механизму передачи (МП) возбудителя и его специфической локализации (СЛ) в организме очень близки острые кишечные инфекции (ОКИ). Главное отличие возбудителей БПО от возбудителей ОКИ в их патогенных свойствах. Первые являются слабopatогенными (потенциально патогенными), вторые – высокопатогенными. Для проявления патогенных свойств возбудителя бактериального пищевого отравления необходимо массивное

накопление его в потребляемой пище (более 10^5 – 10^6 КОЕ / 1 г (мл) продукта, пищи) или продуктов жизнедеятельности микробов (бактериальных экзотоксинов).

В отличие от БПО, конечным фактором передачи возбудителя которых является только потребляемая пища, ОКИ могут передаваться и через другие конечные факторы, например, загрязненную воду (дизентерия, холера, другие ОКИ).

Из группы бактериальных пищевых отравлений исключены заболевания, вызываемые *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*. Согласно МКБ-10, эти болезни выделены в самостоятельные подрубрики в рубрике “Другие бактериальные кишечные инфекции”.

Нет особых оснований ботулизм и стафилококковое пищевое отравление по патогенетическому признаку относить к чисто бактериальным токсикозам. Эти нозологические формы болезней могут иметь полиморфную симптоматику, укладывающуюся под разные патогенетические формы (инфекция, токсикоинфекция, чаще токсикоз).

Микотоксикозы (афлатоксикоз, алиментарно-токсическая алейкия, эрготизм и др.) выделены в самостоятельную группу микробных отравлений. Основной аргумент: микромитеты (низшие грибы) не являются бактериями. В МКБ-10 микотоксикозы выделены в самостоятельную рубрику «Токсическое действие загрязняющих пищевые продукты афлатоксина и других микотоксинов» (класс XIX, рубрика Т 64). Микотоксикозы – преимущественно хронические болезни, возникающие, как правило, при употреблении продуктов переработки зерна и зернобобовых культур, содержащих токсичные метаболиты жизнедеятельности специфических форм микроскопических грибов. Особую потенциальную опасность представляют перезимовавшие в поле злаковые культуры. Вспышки микотоксикозов наблюдаются обычно весной и в начале лета.

Пищевые отравления немикробной природы составляют 10-15% от общего их числа. Они могут вызываться: а) потреблением продуктов, ядовитых по своей природе (ядовитые дикорастущие грибы, ядовитые растения, сорные растения злаковых культур с ядовитыми семенами, ядовитые ткани рыб и др.); б) потреблением продуктов, ядовитых при определенных условиях (фазин сырой фасоли, глюкозид амигдалин ядер горького миндаля и горьких ядер косточковых плодов, фагин буковых орехов, соланин проросшего и позеленевшего картофеля, отравления икрой и молоками рыб в период

нереста, мидиями, пчелиным медом, собранным пчелами с ядовитых растений); в) примесями, мигрирующими в продукты из оборудования, инвентаря, тары и упаковочных материалов (свинец, соли меди и цинка, олово, органические соединения полимерных материалов и др.); г) примесями химических веществ, попавшими в продукты из окружающей среды (свинец, кадмий, мышьяк, ртуть, медь, цинк и др.); д) пестицидами (хлорорганические, фосфорорганические, производные карбаминовой, тио-, и дитиокарбаминовой кислот, ртутьорганические, производные карбоновых кислот, медьсодержащие, производные мочевины и гуанидина, гетероциклические, мышьяксодержащие, фторсодержащие, группа пиретроидов и др).

В первых классификациях к группе пищевых отравлений немикробной природы неоправданно относили «заболевания», вызванные намеренным введением в пищу какого-либо токсического ве-

щества с целью самоубийства или убийства; нарушения здоровья, возникающие в результате ошибочного использования в быту какого-либо ядовитого вещества; расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, обусловленные употреблением: незрелых плодов и ягод, продуктов в необычно больших количествах, несоместимых пищевых продуктов, психической реакцией на непривычные свойства пищевых продуктов, аллергической и анафилактической реакцией организма на отдельные продукты.

Нами сформулировано следующее определение понятия “пищевое отравление”: пищевые отравления – полиэтиологичные острые (редко хронические) заболевания, возникающие в результате употребления пищи, массивно обсемененной потенциально патогенными бактериями или содержащей бактериальные токсины, микотоксины, токсичные для организма вещества органической или неорганической природы.

Таблица 2

Заразные болезни человека с участием пищевого фактора передачи

Прионовые	Вирусные	Бактериальные	Протозойные	Гельминтозы
Антропонозы				
		Шигиллез Брюшной тиф Паратиф А и В Холера Эшерихиоз	Амебиаз Лямблиоз	Тениаринхоз Тениоз Аскаридоз Трихоцефалез Энтеробиоз Гименолепидоз
Зоонозы				
Болезнь Крейцфельда-Якоба	Ящур	Бруцеллез Псевдотуберкулез Кишечный персиноз Кампилобактериоз	Балантидиоз Криптоспоридиоз Токсоплазмоз	Трихинеллез Дифиллоботриоз Описторхоз Анизаккиоз Фасциолез Эхинококкоз
Болезнь Куру		Туляремия Туберкулез Сибирская язва		
Сапронозы				
		Инфекции, вызванные Bac.cereus и Cl.perfringens	Менингоэнцефалит акантамебный первичный	

Инфекционные и паразитарные болезни с пищевым фактором передачи. Как видно из таблицы 2., пища может принимать участие в реализации механизма передачи возбудителей различных болезней [1, 2, 9, 11 - 15,17, 23 - 25].

Основной механизм передачи антропонозов – фекально-оральный с участием пищевого фактора. При ряде антропонозных заразных болезней, сопровождающихся бактериемией, возбудитель может попадать и в другие выделительные

органы (почки), тогда реализуется урино-оральный механизм передачи.

При зоонозах заражение человека осуществляется двумя механизмами передачи: фекально-оральным и алиментарно-оральным, определяемыми первичным или вторичным загрязнением пищевых продуктов. Фекально-оральный механизм передачи связан с употреблением пищевых продуктов и воды, инфицирование которых произошло постмортально (вторично) в

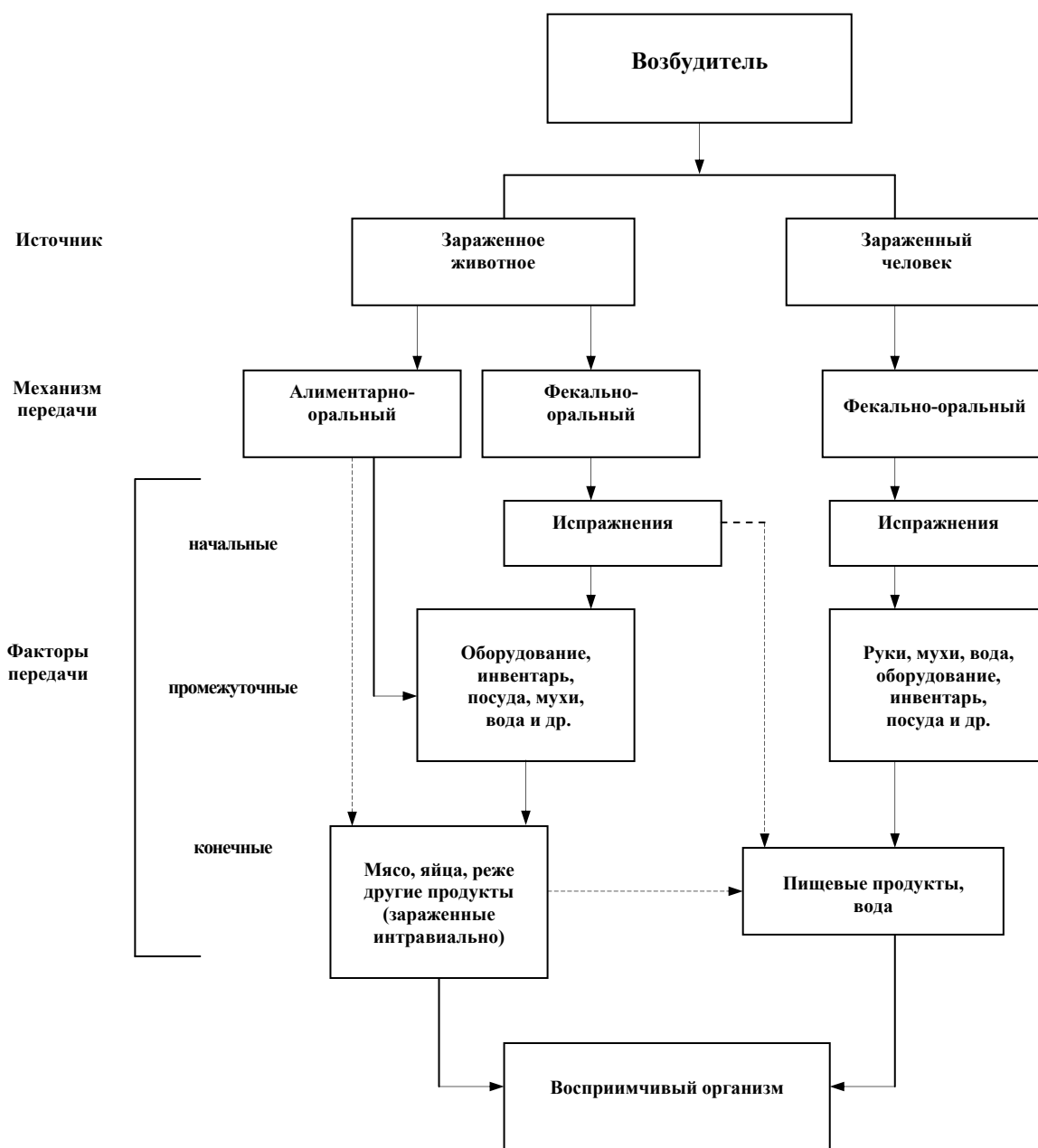
процессе их получения, переработки, транспортировки, хранения и реализации. Вторичному загрязнению подвержены все без исключения продукты питания.

Алиментарно-оральный механизм передачи связан с интравитальным (прижизненным, первичным) проникновением возбудителей в органы и ткани животных, используемых в качестве продуктов питания. Интравитальное инфицирование продуктов животного происхождения (мясо, молоко, куриные и утиные яйца) наблюдается в случае генерализации у животных таких бо-

лезней, как прионовые, сальмонеллез, туберкулез, гельминтозы, стафилококкоз, иерсиниоз, кампилобактериоз, эшерихиоз, псевдомоноз, клостридиоз и др.

Механизм передачи возбудителей кишечных инфекций сложный.

Выделяют начальные, промежуточные и конечные факторы передачи. Конечными факторами передачи служат пищевые продукты и вода, т. е. реализуются пищевые и водные пути передачи (рис.).



Источники, механизмы и факторы передачи возбудителей кишечных инфекций (по В.Д. Ванханену и А.Д. Усенко)

Примечание: Пунктиром обозначен второстепенный путь передачи возбудителя.

Продовольственное сырье и пищевые продукты (далее - пища) животного и растительного происхождения являются одними из ведущих факторов реализации механизма передачи многих заразных болезней и бактериальных пищевых отравлений. Профилактические мероприятия по их предупреждению проводятся с учетом роли пищевого фактора в механизме передачи возбудителей заразных болезней.

Алиментарные поражения радионуклидами. Проблема профилактики радиационных поражений населения в Украине стала особенно актуальной после аварии на ЧАЭС в 1986 г. В профилактической медицине радиационному контролю и сертификации подвергаются, кроме продуктов питания, продовольственного сырья и питьевой воды, также сопутствующие материалы, которые контактируют с ними во время производства, хранения, транспортировки и реализации.

Радиационная опасность продовольственного сырья и пищевых продуктов оценивается по содержанию цезия (^{137}Cs) и стронция (^{90}Sr). Допустимые уровни содержания радионуклидов цезия-137 и стронция-90 в пищевых продуктах и питьевой воде регламентированы гигиеническими нормами: "Допустимые уровни содержания радионуклидов ^{137}Cs и ^{90}Sr в продуктах питания и питьевой воде".

Алиментарные поражения генетически модифицированными (трансгенными) продуктами. Использование в питании генетически модифицированных продуктов (ГМП) приводит к развитию трансгенных заболеваний [20]. В

связи с этим, во многих странах мира, включая Украину, принимаются меры по профилактике нарушений здоровья населения, связанных с использованием в питании генетически модифицированных продуктов. Верховная рада Украины 31 мая 2007 г. приняла Закон "О государственной системе безопасности при создании, испытании, транспортировке генетически модифицированных продуктов". Назрела острая необходимость интенсификации исследований по разработке методов тестирования токсических соединений в ГМП с целью установления их предельно допустимых концентраций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевой задачей профилактической медицины в области гигиены питания в современных условиях государственно-рыночных механизмов хозяйствования является предупреждение возникновения заболеваний алиментарного генеза, связанных с нарушениями принципов рационального, превентивного, лечебно-профилактического и диетотерапевтического питания (профилактика алиментарных и алиментарно зависимых заболеваний) и контаминацией продовольственного сырья, пищевых продуктов и готовой пищи ксенобиотиками различной природы (профилактика пищевых отравлений инфекционных и паразитарных болезней с пищевым фактором передачи, алиментарных поражений радионуклидами и продуктами, полученными из генетически модифицированных (трансгенных) организмов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляков В.Д. Еще раз о классификации эпидемических заболеваний // Журнал микробиологии. – 1962. – № 5. – С. 125-129.
2. Беляков В.Д., Ряпис А.А., Семененко Т.А., Проблемы номенклатуры и классификации инфекционных болезней человека // Журнал микробиологии. – 1998. – № 1. – С. 98-103.
3. Будагян Ф.Е. О классификации пищевых отравлений в свете современных представлений об их этиологии и патогенезе // Вопросы гигиены питания: Труды ЦИУВ, Т. IX. – М.: ЦИУВ, 1964. – С. 110-123.
4. Ванханен В.Д. Акценты гигиены питания и пищевой санитарии в условиях государственно-рыночных механизмов хозяйствования // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2007. – Т. 11, № 2, Приложение. – С. 123-126.
5. Ванханен В.Д., Ванханен В.В. Учение о пищевых отравлениях // Учение о питании / Под ред. В.Д. Ванханена. Т.2. Безопасность питания. – Донецк: Донеччина, 2005. – С. 5-14.
6. Ванханен В.Д., Денисов К.А. О пересмотре классификации пищевых отравлений // Вопросы питания. – 1991. – № 1. – С. 4-7.
7. Ванханен В.Д., Солдак И.И., Выхованец Т.А. Лечебно-профилактическое питание // Учение о питании / Под ред. В.Д. Ванханена – Донецк: Донеччина, 2003. – Т. 1. – С.257-272.
8. Ванханен Н.В. Болезни алиментарного генеза. Классификация // Учение о питании / Под ред. В.Д. Ванханена. – Донецк: Донеччина, 2003. – Т. 1. – С.6-9.
9. Васильев Л.В. Звенья эпидемической цепи и эпидемиологическая классификация заразных болезней человека // Журнал микробиологии. – 1954. – № 9. – С.98-108.
10. Габович Р.Д. К вопросу о классификации пищевых отравлений небактериального происхождения и задач пищевой токсикологии // X Укр. съезд гигиенистов: Тез. – К., 1990. – С. 215-217.
11. Громашевский Л.В. Еще раз о классификации инфекционных болезней // Журнал микробиологии – 1954. – № 5. – С. 67-75.

12. Громашевский Л.В. Принцип классификации инфекционных болезней // Вестн. АМН СССР. – 1947. – № 4. – С. 11-23.

13. Денисов К.А., Ванханен В.Д. О терминологии и статистической классификации острых кишечных инфекций // Науч. конф. по итогам науч.-исслед. работы ин-та за 1972г.: Аннотированная програма. – Донецк: ДонМИ, 1972. – С.20.

14. Денисов К.А., Ванханен В.Д., Роздобудько В.А. К эпидемиологии, терминологии и статистической классификации некоторых кишечных инфекций // Микробиология, эпидемиология и иммунология. – 1975. – № 2. – С. 7-12.

15. Киктенко В.С. Классификация инфекционных болезней: Тексты лекций. – М.: Изд-во УДН, 1986. – 32с.

16. Лытко С.Б. К вопросу о классификации пищевых отравлений макро- и микромицетами // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 1999. – Т. 3, № 1. – С.72-76.

17. Механизмы передачи возбудителей и естественнонаучная классификация инфекционных болезней / Денисов К.А., Усенко А.Д., Слюсарь Л.В. и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 219-223.

18. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий

перегляд. – ВОЗ, Женева, 1998. – Т. 1 (частина 1). – 685с.; Том 1 (частина 2) – 670с.; Том 2. – 184с.

19. О классификации пищевых отравлений и принципах ее составления / Ванханен В.Д., Денисов К.А., Артемов А.А. и др. // Вопросы питания. – 1971. – № 6. – С. 54-58.

20. Проблема генетически модифицированных (трансгенных) организмов, продуктов питания и кормов, из них получаемых /Самсонов А.В., Ванханен В.Д., Мельник В.А. и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2007. – Т. 11, № 2, Приложение. – С. 127-128.

21. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний: Доклад исследовательской группы ВОЗ. – Женева: ВОЗ, 1993. – 208с.

22. Смолянский Б.Л. Терминологическая трактовка и классификация алиментарных заболеваний // Вопросы питания. – 1989. – С. 23-28.

23. Шлопов В.Г. Прионовые инфекции // Избранные лекции по патологии человека. Часть 3. – Донецк, 1999. – С. 19-31.

24. Шляхов Э.Н. Об эпидемиологическом принципе классификации инфекционных болезней // Журнал микробиологии. – 1952. – № 11. – С. 55-60.

25. Шляхов Э.Н., Громашевский Л.В. Классификация инфекционных болезней // Журнал микробиологии. – 1987. – № 10. – С. 17-21.



УДК 617.7-007.681.001.8 (477)

О.П. Вітовська

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця
м. Київ

Ключові слова: скринінг,
глаукома, фактори ризику

Key words: glaucoma, screening,
risk factors

СКРИНІНГ ПЕРВИННОЇ ГЛАУКОМИ В УКРАЇНІ ТА ЙОГО ОБҐРУНТУВАННЯ

Резюме. *Высокий уровень недиагностированных случаев глаукомы, прогрессирующее течение, потеря зрения и инвалидность, значительные экономические затраты, которые возрастают в развитой стадии во много раз, привели к дискуссии в научной литературе о необходимости скрининга глаукомы, пересмотру и разработке новых принципов и подходов на каждом этапе борьбы с глаукомой. Установлено, что в настоящее время существуют все предпосылки, отвечающие критериям Wilson-Junger, для разработки и внедрения программ скрининга глаукомы*

Summary. *A high level of undiagnosed glaucoma cases, its progressive course, loss of vision and disability, significant economic expenses which increase many times in case of disease progressing led to discussion about necessity of glaucoma screening and development of new principles and approaches to fighting against glaucoma at each stage. It was established that at present all prerequisites for development and introduction of programs of glaucoma screening which meet Wilson-Jnger criteria exist.*

Високий рівень недиагностованих випадків, прогресуючий перебіг, що приводить до втрати зору та інвалідності, значні економічні витрати на лікування, які в багато разів зростають у розвиненій стадії захворювання, – все це спонукало розгорнути дискусію в науковій літературі щодо необхідності запровадження скринінгу глаукоми, перегляду та розробки нових принципів та підходів в рішенні найважливіших задач на кожному з етапів боротьби з глаукомою – організаційно-методичному, лікувально-діагностичному, етапі диспансерного спостереження.

Дослідженням встановлено, що на сучасному етапі розвитку медицини існують всі передумови, які відповідають критеріям Wilson-Junger, для розробки та впровадження програм скринінгу глаукоми. Однак на теперішній час доцільним є реалізація такого скринінгу лише серед осіб із наявними факторами високого ризику глаукоми

В сучасній літературі глаукома визначається як гетерогенна група захворювань, що характеризується прогресуючим перебігом, розвитком оптичної нейропатії, поступовим порушенням поля зору, які найчастіше пов'язані з підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ). Сучасне визначення глаукоми значно різниться в різних регіонах світу, оскільки немає широко прийнятих критеріїв для чіткого визначення поняття та виключення тих захворювань, які не є глаукомою.

На жаль, глаукома діагностується, як правило, на розвиненій стадії захворювання, тобто коли виявляється порушення зорових функцій. Окрім того, за даними літератури, від 50 до 87 % випадків захворювання залишаються недиагностованими (Baltimore Eye Survey – 54 %, Proyecto VER –

62 %, Latino Eye Study – >75 %, Aravind Eye Study (India) – 93 %, Rotterdam Eye Study – 53 %, Egna-Neumarkt Study – 87 %, Blue Mountains Eye Study – 50% [5].

Роль скринінгу особливо важлива при диспансеризації населення. В практиці охорони здоров'я характер скринінгу мають масові профілактичні гінекологічні огляди, флюорографія, маммографія, тощо. Все більше поширюються скринінгові методи в генетиці, онкології, кардіології.

В березні 2006 року відбулась узгоджувальна зустріч членів Всесвітньої глаукомної асоціації щодо широкого запровадження скринінгу глаукоми, напрямків вивчення економічної ефективності таких заходів, тощо. Підкреслювалось,

що питання скринінгу є дуже дискусійним, коли йдеться про глаукому. Основне питання – ефективність масового скринінгу, який проводиться серед невідібраного населення, або частково відібраного населення [35].

Метою дослідження стало: визначити доцільність скринінгу первинної глаукоми в Україні.

МАТЕРІАЛАМИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження ґрунтувалось на аналізі наукових світових джерел щодо скринінгу глаукоми та власних епідеміологічних спостереженнях, проведених в Україні щодо факторів ризику глаукоми.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методологічне забезпечення скринінгу. Скринінг (англ.: screening – просіювання), є стратегією, спрямованою на зниження поширеності хвороб в популяції, шляхом використання медичних втручань серед великих обсягів людей. Скринінг спрямовано на людей, які не вважають себе хворими і які, відповідно, не звертаються до лікарів для виявлення серед них хворих.

Реалізація скринінгу дозволяє відокремити обмежену когорту населення з наявними патологічними ознаками (факторами ризику) та спрямувати на неї систему діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів, що дозволить попередити прогресування патологічного процесу та втрату здоров'я. Також результати скринінгу використовують для вивчення поширеності захворювання, факторів його ризику та визначення їх значення.

Існують декілька типів скринінгу:

- універсальний – спрямований на всіх представників популяції у визначеній категорії (за віком, статтю, місцем мешкання тощо), варіантом є – періодичні профілактичні огляди насамперед;

- спеціальний – спрямований на осіб із наявними факторами ризику хвороби (обтяжена спадковість, тютюнопаління, зловживання алкогольними напоями тощо), варіантом є – диспансеризація.

Рішення про необхідність проведення програми скринінгу приймається відповідно до критеріїв Вільсона-Джаннера (Wilson-Junger) (за ВООЗ, 1968):

- 1) стан, на який націлена програма скринінгу, повинен бути важливою проблемою охорони здоров'я;

- 2) розвиток хвороби (стану) повинен бути добре досліджений;

3) у патологічного стану повинна бути рання стадія, яку можливо встановити;

4) втручання на ранній стадії повинно бути більш ефективним, ніж на пізній;

5) повинен бути діагностичний тест для виявлення ранньої стадії хвороби;

6) тест для виявлення ранньої стадії повинен бути прийнятним;

7) повинні бути визначені інтервали між повторними обстеженнями;

8) повинні бути забезпечені додаткові діагностичні та лікувальні втручання, потреба у яких виникає за результатами скринінгу;

9) фізична та психологічна шкода повинні бути меншими, ніж користь від програми скринінгу;

10) вартість програми, по відношенню до її користі, повинна бути не вищою, ніж у інших медичних втручань (програм).

Недотримання хоча б одного з критеріїв програм, робить її використання недоцільним. Виявлення захворювання повинно бути безперервним, а не одноразовим процесом.

На першому місті у скринінгу стоїть обстеження осіб, які вважають себе здоровими. Серед них доцільним є проведення скринінгу, якщо:

1) у хворого є прихована стадія захворювання;

2) наявні відповідні діагностичні тести;

3) вирішена проблема похибково-позитивних результатів.

Ключовим у скринінгу є виявлення осіб з підвищеною вірогідністю наявності патологічних станів, які на наступному етапі повинні бути піддані діагностичним методам. Однак не всі скринінгові тести приносять користь, що пов'язано із гіпердіагностикою, похибково-позитивними та похибково-негативними результатами скринінгу. Тому необхідно використовувати тести з високою специфічністю та прийнятною чутливістю до патології, яка визначається. Крім того, методи скринінгу мають бути нетравматичними та дешевими. Специфічність тесту (specificity) – це доля здорових, які визначаються діагностичним методом як здорові. Чутливість тесту (sensitivity) – це доля хворих, яка визначається діагностичним методом як хворі.

Основною умовою для реалізації скринінгу є наявність підготовленого персоналу та стандартизація підходів щодо виявлення тих чи інших ознак захворювання [1, 8, 35].

Скринінг глаукоми. Основною метою скри-

нінгу глаукоми є діагностика захворювання в осіб, що не підозрюють про її наявність.

Для визначення перспективності розробки та впровадження на території України програм скринінгу глаукоми нами проведено аналіз відповідності цієї патології критеріям Wilson-Junger на сучасному етапі.

Критерій 1. Важливість для проблеми охорони здоров'я. Відповідно до наших досліджень визначено, що протягом 1990 – 2007 р.р. глаукома займає провідне місце (IV–V) у структурі офтальмологічної захворюваності у країні і є основною патологією, яка визначає накопичення хронічних хворих в офтальмологічній службі (займаючи I місце за показником накопичення патології).

Рівні захворюваності та поширеності глаукоми серед населення останніми десятиріччями мають тенденцію до поступового зростання. Прогнози існуючої ситуації на теперішній час вказують на те, що наявна висока вірогідність до подальшого зростання захворюваності населення України на глаукому, до рівнів країн Європи, де на теперішній час ці показники є значно вищими за середньоукраїнські рівні. Найбільші рівні враження населення глаукомою спостерігаються серед чоловічого населення, мешканців міст та осіб непрацездатного віку. Рівні захворюваності на глаукому серед населення різних країн світу визначаються єдиними медико-соціальними факторами.

Критерій 2. Стан дослідження розвитку хвороби (стану). На теперішній час дослідження патогенезу та клініки глаукоми є достатнім для створення програм її скринінгу.

У патогенезі первинної глаукоми ключовими критичними точками у розвитку хвороби є: підвищення рівня внутрішньоочного тиску (ВОТ) та розвиток глаукоматозної оптичної нейропатії внаслідок компресії шару нервових волокон [2–4].

Не до кінця з'ясованими залишаються питання щодо патогенезу і відповідно – ключових точок, глаукоми низького тиску, при якій відсутнє перевищення ВОТ більше рівнів референтної популяційної норми, але розвивається оптична нейропатія, за морфологією та функціональними змінами подібна до глаукоматозної [2, 3].

Критерій 3. Наявність факторів ризику та ранньої стадії захворювання, яку можливо встановити. Популяційні дослідження продемонстрували, що можна виділити певні загальні та специфічні фактори ризику виникнення та прогресування глаукоми:

1) загальні фактори ризику:

- вік більший за 60 років: відзначається, що рівень захворюваності серед білого населення у віці 80 років у 2,5 рази вищий, ніж у віці 40 років (2,16 % та 0,92 % відповідно), а при порівнянні групи у віці 55-59 років і старше 80 років поширеність глаукоми зростає в 16 разів (0,2 % та 3,3 %) [8, 21, 33];

- расова належність: показано, що частота відкритокутової глаукоми в 4–9 разів вища серед населення негроїдної раси та серед латиноамериканців, у порівнянні з населенням європеїдної раси. Одночасно найбільші ризики закритокутової глаукоми спостерігаються серед азіатів та ескімосів [6, 11, 23, 29];

- стать: за даними деяких досліджень визначено, що глаукома частіше зустрічається серед жінок (в 2–3 рази) [11], однак нашими дослідженнями в Україні це не підтверджено;

- спадкова схильність: популяційно-значущий генетичний ризик глаукоми становить 16,4–22 %. У родичів пацієнтів, що хворі на глаукому, ризик розвитку захворювання підвищується в 10 разів [10, 14];

- наявність супутньої судинної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, схильність до вазоспазмів, мігрені, гіпотонії, вертебро-базиллярної недостатності): захворюваність на глаукому серед хворих на цукровий діабет коливається від 4,7 % до 14,1 %, і в 8,5 % – вона є первинною [18, 20]. Підвищення систолічного артеріального тиску на 10 мм рт. ст. приводить до зростання ВОТ на 0,21 мм рт. ст. У той же час зростання діастолічного тиску на 10 мм рт. ст. підвищує ВОТ на 0,43 мм рт. ст. Схильність до вазоспазму чи гіпотонії веде до погіршення перфузійного тиску у внутрішньоочних судинах, що, без сумніву, є важливою патогенетичною ланкою глаукоми [3, 4, 11, 32].

2) специфічні (локальні) фактори ризику:

- рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ): продемонстровано, що ВОТ величиною 28-30 мм рт. ст. підвищує ймовірність виникнення глаукоми на 50 % [31]. При зниженні ВОТ на 30 % спостерігається зменшення кількості випадків прогресування звуження поля зору. Подальші дослідження підтвердили важливість рівня ВОТ та його коливання протягом доби як значущого фактора ризику [12]. При зниженні ВОТ відбувається зменшення частоти прогресування захворювання (Early Manifest Glaucoma Treatment Study) [9, 17, 27, 28, 30]. Однак, те, що принаймні у третини пацієнтів з ПВКГ не спостерігається підвищення ВОТ, примушує робити висновок,

що цей показник важливий, але не єдиний чинник, що визначає прогноз перебігу хвороби;

- вид рефракції (міопічний): встановлено, що серед осіб із високими ступенем міопії відкритокутова глаукома зустрічається частіше, ніж у середньому в популяції, а закритокутова глаукома частіше зустрічається серед гіпермітропів, що пов'язують із морфологічним станом передньої камери та кута ока [11];

- товщина рогівки в центральній її частині: важливим фактором ризику виникнення глаукоми може бути товщина рогівки в її центральній частині. Так, при товщині менше за 555 мкм ризик виникнення глаукоми був утричі вищий, ніж при товщині 588 мкм та більше [17];

- дистрофічні зміни райдужки, псевдоексfolіативний синдром та синдром пігментної дисперсії: зустрічаються у 10–83 % хворих із прогресуючою глаукомою, з ним пов'язують ураженість дистрофічних змін у тканинах ока та можливість блокування шляхів відтікання внутрішньоочної рідини через кут передньої камери ока [9, 27];

- перенесена офтальмологічна патологія: дослідженнями встановлено, що ризики виникнення глаукоми збільшуються після перенесеної офтальмологічної патології (важкий увеїт, іридоцикліт, тромбоз центральної вени сітківки) та травм ока, однак частіше після цих станів розвивається вторинна глаукома [11];

- довготривала фармакотерапія стероїдами: дослідженнями показано, що при системному лікуванні стероїдами хронічної патології (бронхіальна астма) спостерігається підвищення ВОТ на 40,0 %. Також показано збільшення ВОТ при довготривалому використанні очних крапель, які містять стероїди [11].

Критерій 4. Ефективність втручань на ранніх стадіях патологічного процесу (по відношенню до пізніх стадій). Єдиним фактором ризику виникнення глаукоми, на який реально можна впливати, на теперішній час залишається ВОТ. Ефективність зниження ВОТ з точки зору запобігання розвитку глаукоми та її прогресуванню були продемонстровані в багатоцентрових дослідженнях (OHTS, EGMS, SIGTS, AGIS, CNTGS). Це визначає доцільність програм скринінгу, які засновані у першу чергу на визначенні перевищених рівнів та контролі ВОТ. Не вирішеним залишається питання щодо використання скринінгу, заснованого на контролі стану та функції зорового нерву.

Однак останніми роками з'явилися нові групи препаратів (аналоги простагландинів та їхніх комбінацій), нові методи хірургічного лікування

(селективна лазерна трабекулопластика, різноманітні дренажні системи тощо), що значно підвищило ефективність лікування хворих на глаукому. Перспективними є подальше вивчення ефективності методів нейропротекції, застосування нанотехнологій, генетичних модифікацій генів, клітинної терапії тощо.

Критерії 5 та 6. Наявність діагностичних тестів для виявлення ранньої стадії хвороби та їх прийнятність для виявлення ранньої стадії патологічного процесу. На сьогоднішній час не існує єдиного тесту, який би на 100 % відповів на питання, чи є у особи глаукома. Методи скринінгу глаукоми є такими ж, що й використовуються в діагностиці глаукоми, тобто оцінюватимуть: рівень ВОТ, стан та функцію зорового нерву, морфологію кута передньої камери. Однак прилади, що використовуються для скринінгу глаукоми, повинні бути портативними, легкими у використанні, точними, економічними.

Вимірювання ВОТ. ВОТ є важливим фактором ризику виникнення та прогресування глаукоми, на рівень якого реально можна впливати, що визначає необхідність дослідження цього показника під час скринінгових тестів. «Золотим стандартом» дослідження ВОТ у світі залишається його вимірювання за Гольдманом (ГАТ). Портативний тонометр Perkins дає можливість вимірювати ВОТ апланацийним методом у положенні сидячи. Інший сучасний тонометр Tonopen – портативний, легкий у використанні [13, 24]. Однак на результати апланацийних методів вимірювання ВОТ впливають деякі фактори – товщина рогівки, радіус її кривизни, переднезадній розмір ока, стан слізної плівки тощо.

В Україні протягом десятиліть використовувався простий, недорогий метод визначення ВОТ – тонометр Маклакова. Точність результатів вимірювання ВОТ даним методом залежить не лише від особливостей рогівки особи, супутньої патології (наявність «синдрому сухого ока»), правильної поведінки під час дослідження («не затримувати подих», «не стискати повіки»), але й від досвіду лікаря (медсестри), що проводять дослідження. З точки зору скринінгу безперечними перевагами цього методу є економічність та портативність.

Безконтактна тонометрія дозволяє швидко виміряти ВОТ. Має безперечно переваги перед контактними методами з точки зору можливості розповсюдження інфекцій, високий кореляційний зв'язок з ГАТ. Однак точність результатів залежить від тих же факторів, що і ГАТ. Знижується точність вимірювання і в разі значного

підвищення ВОТ. Вартість приладу може обмежити його широке використання з метою скринінгу глаукоми.

Динамічна контурна тонометрія (Pascal) – відносно новий метод вимірювання ВОТ, на результати якого не впливають товщина та кривизна рогівки, наявність астигматизму, глибина передньої камери тощо. Крім того, цей метод має менший рівень варіабельності при застосуванні різними дослідниками у порівнянні з ГАТ [25]. Однак застосування сучасної моделі тонометру потребує використання щілинної лампи, що обмежує його використання з метою скринінгу. Продовжується вивчення ефективності цього методу контролю ВОТ при різних видах глаукоми.

Морфологія кута передньої камери ока. З точки зору скринінга закритокутової глаукоми «золотим стандартом» є гоніоскопія.

Хоча такі сучасні технології, як високочастотна ультразвукова біомікроскопія та оптикокогерентна томографія переднього відділу ока, мають високу специфічність та чутливість діагностики, вони є високовартісними, потребують висококваліфікованого спеціаліста, що визначає неможливість їх використання на сучасному етапі у скринінгу. У той же час вони все ширше використовуються для діагностики й моніторингу хворих із закритокутовою глаукомою.

Визначення стану зорового нерва. Визначення морфологічного стану зорового нерва, з точки зору скринінгу глаукоми, на сучасному етапі є чи не найважливішим моментом. Зміни диску зорового нерва характеризуються повільною атрофією нервових волокон, яка розпочинається з назального сторони на рівні решітчастої пластинки, що веде до витончення шару нервових волокон, розширення екскавації диску зорового нерва візуальних ознак його атрофії, нерідко на диску з'являються крововиливи внаслідок тромбозу мікросудин, що свідчить про декомпенсацію та прогресування захворювання. Найпростішим методом для виявлення цих змін є офтальмоскопія (пряма та непряма).

Більш інформативним та доказовим є використання морфологічного дослідження зорового нерва з використанням фундус-камери (що не потребують мідріазу). Однак ці прилади є громіздкими, високовартісними, потребують високої кваліфікації обслуговуючого персоналу.

Більш доцільним є використання під час скринінгу сучасних методів оцінки морфологічного стану зорового нерва та шару нервових волокон за допомогою конфокальної лазерної офтальмоскопії (HRT), оптико-когерентної томо-

графії (ОСТ), лазерної поляриметрії (GDxVCC), які мають більшу специфічність й чутливість для скринінгу глаукоми (табл. 1), хоча фізичні принципи, що в них використовуються, різняться.

Показники чутливості та специфічності методів дослідження зорового нерву та шару нервових волокон

	Чутливість	Специфічність
Конфокальна лазерна офтальмоскопія (HRT)	84 %	96 %.
Оптико-когерентна томографія (ОСТ), третього покоління	68%	90%
Лазерна поляриметрія (GDxVCC)	61 %	> 89 %

Визначення функціонального стану зорового нерва. Стандартна автоматична периметрія (SAP) є ще одним «золотим стандартом» ранньої діагностики глаукоми, хоча і доведено, що зміни, які визначаються SAP, виникають при ураженні як мінімум 40 % нервових волокон.

З точки зору скринінгу можуть зацікавити такі сучасні технології, як FDT (Frequency Doubling Technology). Ця методика дозволяє провести дослідження тривалістю до 3 хв., не потребує великого місця для встановлення обладнання та певних умов освітлення, дешевше у порівнянні з іншими сучасними технологіями. Більше того, результати дослідження мають високий корелятивний зв'язок із результатами стандартної периметрії Humphrey та дозволяють виявити глаукому значно раніше [26].

Критерій 7. Визначеність інтервалів між повторними обстеженнями.

Дослідженнями показано, що частота скринінгу повинна бути наступною:

- до 40 років – один раз на 4 роки;
- від 40 до 54 років – один раз на 2-3 роки;
- від 55 до 64 років – один раз на 1 рік;
- після 65 років – 1-2 рази на рік;
- при наявності факторів ризику, у віці після 35 років – 1-2 рази на рік [11].

Критерій 8. Забезпечення додаткової діагностики та лікувальних втручань. Забезпечення подальшої діагностики глаукоми серед осіб із позитивними тестами на неї в Україні реально забезпечується розгалуженою мережею офтальмологічних кабінетів в центральних районних

поліклініках, спеціалізованими глаукоматозними кабінетами в міських та обласних лікарнях, спеціалізованими глаукоматозними стаціонарними відділеннями в спеціалізованих офтальмологічних лікарнях та науково-дослідних установах.

Критерій 9. Фізична та психологічна шкода та користь від програми скринінгу. В популяційних дослідженнях серед населення, що складало групи високого ризику розвитку глаукоми, було продемонстровано, що 60 % пацієнтів не підозрювали, що в них є глаукома [9, 19].

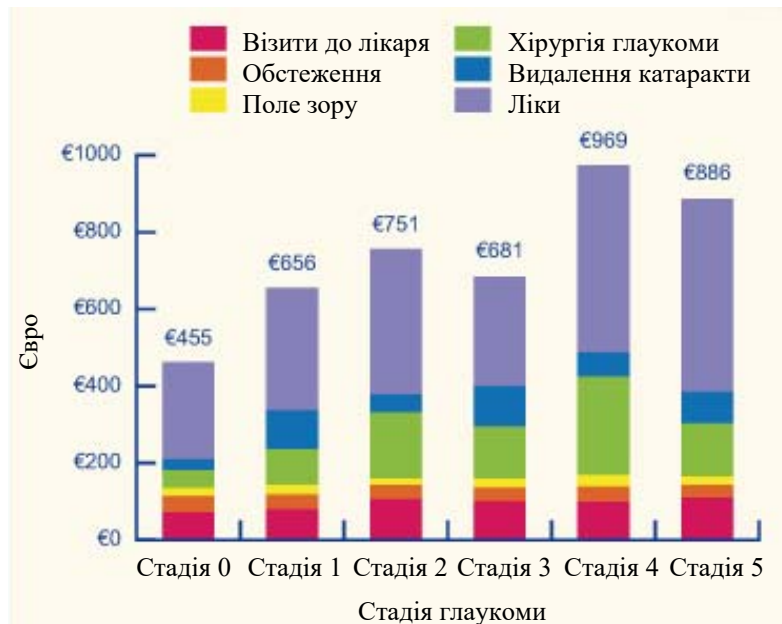
Однак пацієнти, у яких під час скринінгу первинно була діагностована глаукома, не дотримувались жодних рекомендацій щодо подальшого спостереження та лікування, лише 41 % таких осіб з'явилися у клініку для подальшого обстеження. А з тих, що не з'явилися, 71 % було викликано повторно, та тільки 25 % з них прийшли до лікаря [22].

Значною проблемою у постскринінговий період є відсутність мотивації серед хворих на глаукому для подальшого відвідування лікаря-офтальмолога та наступного лікування.

Дослідження останніх років демонструють, що в США 70 % пацієнтів чули про глаукому, але лише 50 % знають, що це таке, а в Гонконзі з 78 % пацієнтів, що чули про глаукому, лише 10 % змогли правильно назвати її симптоми. Недостатня інформованість, як правило, була пов'язана з низьким рівнем освіти, віком та безробіттям хворих [15, 16].

Тобто, недостатність інформованості та відсутність мотивацій є значущими бар'єрами на шляху до ефективності скринінгових програм у суспільстві, для вирішення яких необхідне додаткове передбачення та забезпечення у програмах скринінгу сегменту профілактичної освіти населення, спрямованого на подолання інформаційних та мотиваційних перешкод їх ефективності.

Критерій 10. Вартість програми скринінгу (по відношенню до медичних втручань). Глаукома є досить «дорогим» захворюванням, яке потребує не тільки високоякісного лікування, а й постійного моніторингу пацієнтів, їх довготривалого економічного, медичного та соціального забезпечення й реабілітації. На рис. 1 показані рівні та структура зальних економічних втрат внаслідок глаукоми, залежно від стадії патологічного процесу. Так, витрати на один випадок на рік на хворого на глаукому 0 стадії становлять – 455 євро і зростають на IV-V стадіях в 1,9-2,2 раза (до 969 та 886 євро, відповідно) [34].



Прямі витрати на лікування та моніторинг одного випадку глаукоми на рік у країнах Європи

Не лише значний розмір прямих та непрямих витрат, але й їхнє підвищення удвічі в термінальних стадіях у порівнянні з початковими є прямим аргументом на користь раннього виявлення глаукоми.

Алгоритм скринінгу та первинної діагностики глаукоми. Залежно від мети, скринінг може бути одноетапним (включаючи всі методи скринінгу) або поетапним (у два кроки):

- перший крок (скринінг) – визначається наявність основних факторів ризику глаукоми, проводиться визначення наявності офтальмогіпертензії за допомогою тонометрії та офтальмоскопічний огляд глаукоматозних змін диску зорового нерву. При відсутності змін – хворому надають інформацію про глаукому та встановлюють дату наступного скринінгу. У разі наявності підвищеного очного тиску чи / та підозри на зміни морфології зорового нерву переходять до другого кроку;

- другий крок (первинна діагностика) – проводиться периметрія, гоніоскопія, пахіметрія та дослідження морфології диску зорового нерва та товщини шару нервових волокон сітківки. При відсутності даних за глаукому пацієнту надають інформацію про цю патологію та встановлюють дату наступного відвідування лікаря-офтальмолога для продовження спостереження. У разі встановлення діагнозу «глаукома» переходять до третього кроку (лікування та моніторингове спостереження).

Визначення етапності скринінгу залежить від ресурсного забезпечення програми скринінгу. Це дозволить диференціювати медичну допомогу хворим та одночасно визначити динаміку факторів ризику глаукоми, розробити систему індивідуальних профілактичних заходів та визначити програму подальшого медичного нагляду за хворими на глаукому.

Скринінг може проводити підготовлений медичний персонал, який має навички:

- медичні сестри – заповнення та аналізу стандартного опитувальника для виявлення факторів ризику глаукоми; вимірювання ВОТ, проведення пахіметрії, периметрії;

- лікар-офтальмолог – проведення офтальмоскопії, гоніоскопії.

Важливим кроком у боротьбі з глаукомою стало проголошення за ініціативою Всесвітньої Глаукомної Асоціації (WGA) та Всесвітньої Асоціації пацієнтів, що мають глаукому (WGPA), Всесвітнього дня боротьби з глаукомою (12 березня 2009 року), що найактивнішим чином підтримано в Україні.

ПІДСУМОК

Дослідженням встановлено, що на сучасному етапі розвитку медицини існують всі передумови, які відповідають критеріям Wilson-Junger, для розробки та впровадження програм скринінгу глаукоми. Однак на теперішній час доцільним є реалізація такого скринінгу лише серед осіб із наявними факторами високого

ризиком глаукоми, що пояснюється незначними рівнями захворюваності населення в популяції на цю патологію (поширеність – 6,1 % від всіх офтальмологічних хворих та 0,5 % серед загального населення) та необхідністю спеціальних високовартісних ресурсів (обладнання, медичний персонал). З подальшим розвитком доступних за

вартістю технологій визначення офтальмогіпертензії та стану зорового нерву програми скринінгу зможуть бути спрямовані на все населення. У теперішній час актуальним є також розвиток профілактичної освіти серед населення щодо факторів ризику та ранніх ознак глаукоми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Власов В.В. Эпидемиология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 464 с.
2. Курьшева Н.И. Лечение глаукомы: современные аспекты и различные взгляды на проблему // Глаукома. – 2004. – № 3. – С. 57–67.
3. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения // Клинич. офтальмология. – 2000. – Т.1, №1. – С. 4–5.
4. Федотов Н.И., Соколов В.А., Матюнина З.В. Клинические проявления первичной открытоугольной глаукомы у больных с различными типами мозгового кровообращения // Глаукома. – 2004. – №2. – С.3–8.
5. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma, Preferred Practice Pattern. 2005. Доступно на сайті: <http://www.aao.org/ppp>.
6. Biometry and primary angle-closure glaucoma among Chinese, white, and black populations / Congdon N.G., Youlin Q., Quigley H. et al. // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104. – P.1489–1495.
7. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme / UK National Screening Committee, 2003. – Last accessed January 15, 2007. – Доступ на сайті: <http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/criteria.pdf>.
8. Diabetes, intraocular pressure and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey / J. M. Tielsch, J. Katz, H. A. Quigley et al. // Ophthalmology. – 1995. – Vol. 102. – P. 48–53.
9. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data / M. C. Leske, A. Heijl, L. Hyman et al. // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 2144–2153.
10. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study / R. C. Wolfs, C. C. Klaver, R. S. Ramrattan et al. // Arch. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 116. – P.1640–1645.
11. Glaucoma Research Foundation. – Доступ на сайті: www.glaucoma.org.
12. Global Data of visual impairment in the year 2002 // Bull. WHO. – 2004. – Vol. 82, N 11. – 30 p.
13. Horowitz G.S., Byles J., Lee J. Comparison of the TonoPen and Goldmann tonometr for measuring IOP in patients with glaucoma // Clin. Experiment. Ophthalmol. – 2004. – Vol.32. – P.584–589.
14. Klein B.E., Klein R., Lee K.E. Heridatability of risk factors for primary open angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol. 45. – P. 59–62.
15. Lau J.T., Lee V., Fan D. Knowledge about cataract, glaucoma, age related macular degeneration in the Hong Kong Chinese population // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86. – P. 1080–1084.
16. National Eye Institute PBA. Vision problems in the USA: Prevalence of Adult vision impairment and age related eye disease in America. – US National Institutes of Health, 2002. – 86 p.
17. Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study / J. D. Brandt, J. A. Beiser, M. O. Gordon et al. // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 138, N 5. – P. 717–722.
18. Open-angle glaucoma and diabetes: The Blue Mountains Eye Study, Australia / P. Mitchell, W. Smith, T. Chey et al. // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104. – P. 712–728.
19. Prevalence of glaucoma in rural East African population / P. R. Buhrmann, H. A. Quigley, Y. Barron et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41. – P.40–48.
20. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell, W. Smith, K. Attebo et al. // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103. – P.1661–1669.
21. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study / I. Dielemans, P.T. de Jong, R. Stolk et al. // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103. – P.1271–1275.
22. Quigley H.A., Park C.K., Tracey P.A. Community screening for eye disease by laypersons: The Hofberg program // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 133. – P. 386–392.
23. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey / J. M. Tielsch, A. Sommer, J. Katz et al. // JAMA. – 1991. – Vol. 266. – P. 369–374.
24. Relation between corneal thickness and IOP measurement by noncontact and applanation tonometry / O. F. Recept, H. Hasiripi, N. Cagil et al. // J. Cataract. Refract. Surg. – 2001. – Vol. 27. – P.1787–1791.
25. Siganos D.S., Papastergiou G.I., Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometr in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK // J. Cataract. Refract. Surg. – 2004. – Vol. 30. – P. 746–751.
26. Spry P.G.D., Hussin H.M., Sparrow J.M. Performance of the 24-2-5 frequency doubling technology screening test: a prospective case study // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91. – P.1345–1349.
27. The early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for Glaucoma Progression and the effect of treatment.

The Early Manifest Glaucoma Trial / M. C. Leske, A. Heijl, M. Hussein et al. // Arch. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121. – P.48–56.

28. The AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration // Am. J. Ophthalmol. – 2000.– Vol. 130. – 429–440.

29. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma / M. C. Leske, A. M. Connell, A. P. Schachat et al. // Ophthalmology. –1994. – Vol.112. – P.821–829.

30. The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Central corneal sickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) / J.D. Brandt, J.A. Beiser, M.A. Kass et al. // Ophthalmology – 2001.– Vol.108. – P.1779–1788.

31. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma / M. O. Gordon, J. A. Beiser, J. D. Brandt et al.

// Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, N6. – P. 714–720.

32. The Ocular Hypertension Treatment Study: reproducibility of cup/disk ratios measurements over time at an optic disc reading center / W. J. Feuer, R. K. Parrish, J. C. Shiffman et al. // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 133. – P. 19–28.

33. The prevalence of open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. The Rotterdam Study / I. Dielemans, J. R. Vingerling, R. C. Wolfs et al. // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101.– P.1851–1855.

34. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe / C. E. Traverso, J. G. Walt, S. P. Kelly et al. / Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – P.1245–1249.

35. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease // WHO Chronicle . – 1968. – Vol.22, N 11. – P.473.



УДК 616.379-008.64:612.63

**О.В. Процюк,
Т.М. Поканевич,
О.В. Линчак,
О.І. Тимченко**

Державна установа
«Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України»
м. Київ

Ключові слова: цукровий діабет, вагітність
Key words: diabetes mellitus, pregnancy

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ВАГІТНИХ ЖІНОК В УКРАЇНІ

Резюме. Установлена частота сахарного діабета у вагітних, знайдених на учеті в жіночих консультаціях в період 2002-2007 рр. (0,73%). Показані її відмінності між областями, сільськими та міськими поселеннями. Визначені області з підвищеним відносним ризиком виникнення сахарного діабета. Отримані дані свідчать на користь необхідності посилення роботи ендокринологічної служби серед населення репродуктивного віку.

Summary. Diabetes mellitus frequency among pregnant women registered in ante-natal clinics over the period from 2002 to 2007 (0,73%) is determined. Its differences between areas, cities and rural settlements are showed. Territories with the increased relative risks of diabetes mellitus are determined. The obtained data testify to the necessity of intensification of activity of endocrinological service among reproductive age population.

В останні десятиліття у світі спостерігається суттєве зростання частоти ендокринних хвороб, в т.ч. цукрового діабету. Величина показника зростає і в Україні. Вказують, що у країні налічується близько 1 млн. діабетиків, значна частина з них – люди репродуктивного віку [8]. Однією з причин підвищення може виступати зниження тиску природного добору внаслідок успішного лікування хвороби. Адже рівень теперішнього розвитку медичної допомоги надає жінкам із цукровим діабетом можливість виношування і народження здорової дитини, тобто, у порівнянні з попередніми поколіннями вони мають більшу можливість передавати свій генофонд нащадкам [9]. З'являється також все більше фактів, які свідчать про те, що дія негативних чинників на жінку під час вагітності приводить до переваг розвитку ендокринної системи у плоду, в той час як розвиток нервової та імунної системи затримується [1,7].

Визнано, що інсулінова недостатність та гіперглікемія матері є важливими ланками порушеннями репродукції, що приводять до розвитку у плоду хронічної фетоплацентарної недостатності, діабетичної фетопатії та ін. [6]. Загальне зростання поширеності цукрового діабету, безумовно, відображається на величині показників, що характеризують розміри впливу цієї хвороби на репродуктивні втрати за рахунок плоду, здоров'я новонароджених та показники дитячої інвалідності в Україні. Незважаючи на певні недоліки, що нині існують у діагностиці та реєстрації хвороби, аналіз частоти захворювань

вагітних жінок на цукровий діабет за відомчою звітністю МОЗ України є першим кроком у визначенні цього впливу.

У зв'язку із вищевикладеним, мета роботи полягала у визначенні територіальних відмінностей у частоті захворювань цукровим діабетом серед вагітних жінок України та оцінці ймовірності виникнення цукрового діабету до та під час вагітності і пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналізували дані статистичної звітності МОЗ України (ф. 21) за 1999-2003 рр. відносно наявності цукрового діабету у вагітних. Частоту визначали як відношення кількості зареєстрованих випадків цукрового діабету, які були або виникли під час вагітності та ускладнюють вагітність, пологи та післяпологовий період, до кількості вагітних, що перебували під наглядом жіночих консультацій. Оцінювали ймовірність виникнення цукрового діабету в областях по відношенню до України та в міських поселеннях порівняно з сільською місцевістю шляхом розрахунку відносного ризику (ВР) при 95% довірчих інтервалах (ДІ). Період дослідження – 2002-2007 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед вагітних України, які знаходилися під наглядом жіночих консультацій, за 2002-2007 рр. було зареєстровано 2958 випадків цукрового діабету, які були або виникли під час вагітності, пологів та в післяпологовий період (близько 500 випадків щорічно). З них 79,41 % випадків скла-

дав цукровий діабет, який був діагностований та зареєстрований саме під час вагітності. Таким чином, частота цукрового діабету у вагітних протягом останніх шести років склала 0,73 на 1000 вагітних жінок, які знаходилися під наглядом

жіночих консультацій (рис. 1), зростаючи по роках від 0,63 ‰ в 2003р. до 0,79 ‰ в 2004 р. ($p < 0,001$) і залишаючись на одному рівні в останні роки.

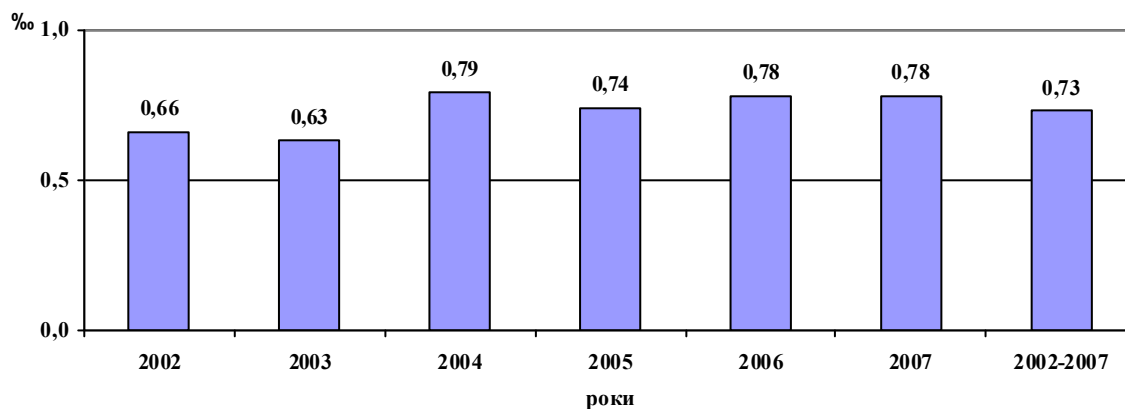


Рис. 1. Частота цукрового діабету серед вагітних, Україна, 2002-2007 рр., ‰

Коливання частоти цукрового діабету серед вагітних між областями складало більше трьох з половиною разів (табл. 1). Найменші значення частоти відмічені в Житомирській (0,36 ‰), Вінницькій (0,38 ‰), Херсонській (0,47 ‰), Миколаївській (0,49 ‰) і Закарпатській (0,51 ‰) областях, а найбільші – в Дніпропетровській (0,91 ‰), Київській (0,94 ‰), Харківській (1,07 ‰), Хмельницькій (1,23 ‰) областях та м. Києві (1,26 ‰).

Питома вага цукрового діабету, який виник саме під час вагітності, найменша в Чернігівській (лише 27,69 ‰), Рівненській (46,05 ‰), Хмельницькій (46,90 ‰), Закарпатській (половина випадків), Кіровоградській (54,17 ‰) областях (див. табл. 1). На протилежному боці знаходились Полтавська, Херсонська, Чернівецька області, де частка хвороб, виявлених під час вагітності, сягала 100 ‰, а також м. Київ (98,43 ‰), Одеська (97,30 ‰), Дніпропетровська (95,51 ‰) області та м. Севастополь (94,74 ‰). Вищевказані цифри можуть відображати рівень діагностики цукрового діабету до вагітності та характеризувати якість роботи ендокринологічної служби в областях серед контингентів населення репродуктивного віку.

Розрахований відносний ризик виникнення цукрового діабету серед вагітних в областях порівняно з Україною загалом показав (див. табл. 1), що підвищену ймовірність виникнення патології мали вагітні Дніпропетровської (ВР=1,26 при ДІ 1,11-1,43), Київської (1,30 при ДІ 1,10-1,54), Харківської (1,50 при ДІ 1,31-1,72), Хмель-

ницької (1,71 при ДІ 1,45-2,02) областях та м. Києва (1,81 при ДІ 1,61-2,03). Ймовірність виникнення цукрового діабету була нижчою за загальнодержавну серед вагітних Вінницької, Донецької, Житомирської, Закарпатської, Миколаївської, Рівненської, Херсонської та Чернівецької областей.

Частота цукрового діабету серед вагітних у сільських поселеннях була нижчою, ніж у міських (0,63 на 1000 вагітних проти 0,78 ‰, $p < 0,001$). По роках спостереження статистично достовірна різниця між селом та містом спостерігалась в 2003 р. (0,51 ‰ проти 0,68 ‰, $p = 0,011$), 2006 р. (0,65 ‰ проти 0,83 ‰, $p = 0,012$) та 2007 р. (0,67 ‰ проти 0,83 ‰, $p = 0,033$) (рис. 2).

При розгляді відмінностей між міськими та сільськими поселеннями в областях України можна відмітити, що поряд із державою загалом, де ймовірність виникнення цукрового діабету у вагітних в міських поселеннях була більшою порівняно з сільськими (ВР=1,23 при ДІ 1,13-1,33), підвищеною ймовірністю характеризувались Волинська (2,00 при ДІ 1,20-3,34), Київська (1,47 при ДІ 1,01-2,14), Рівненська (1,79 при ДІ 1,13-2,82), Сумська (2,25 при ДІ 1,07-4,72), Харківська (1,77 при ДІ 1,19-2,62) та Чернігівська (1,92 при ДІ 1,05-3,52) області). Лише в Полтавській області ситуація була протилежною – ВР=0,50 при ДІ 0,32-0,78, а на всій іншій території показники в місті не відрізнялись від таких у селі.

Частота та ймовірність виникнення цукрового діабету серед вагітних, області України, 2002-2007 рр.

Області	Частота цукрового діабету на 1000 вагітних	Частота хвороб, які виникли під час вагітності, %	Ймовірність виникнення цукрового діабету в областях по відношенню до України	
			ВР	ДІ
Крим	0,62	78,38	0,84	0,70-1,02
Вінницька	0,38	82,46	0,50	0,39-0,66
Волинська	0,60	90,00	0,81	0,64-1,03
Дніпропетровська	0,91	95,51	1,26	1,11-1,43
Донецька	0,54	70,72	0,72	0,62-0,84
Житомирська	0,36	86,36	0,48	0,36-0,65
Закарпатська	0,51	50,00	0,69	0,55-0,88
Запорізька	0,60	77,78	0,81	0,66-1,01
Ів.-Франківська	0,62	61,18	0,84	0,68-1,04
Київська	0,94	85,21	1,30	1,10-1,54
Кіровоградська	0,56	54,17	0,76	0,57-1,01
Луганська	0,81	87,50	1,11	0,94-1,3
Львівська	0,72	65,06	0,98	0,84-1,15
Миколаївська	0,49	67,31	0,67	0,51-0,88
Одеська	0,83	97,30	1,14	0,98-1,32
Полтавська	0,63	100,00	0,86	0,68-1,07
Рівненська	0,57	46,05	0,77	0,62-0,97
Сумська	0,73	65,08	1,00	0,78-1,28
Тернопільська	0,71	78,57	0,97	0,77-1,23
Харківська	1,07	78,17	1,50	1,31-1,72
Херсонська	0,47	100,00	0,64	0,48-0,85
Хмельницька	1,23	46,90	1,71	1,45-2,02
Черкаська	0,85	89,53	1,17	0,94-1,45
Чернівецька	0,54	100,00	0,73	0,54-0,97
Чернігівська	0,75	27,69	1,02	0,80-1,31
м. Київ	1,26	98,43	1,81	1,61-2,03
м. Севастополь	0,52	94,74	0,70	0,45-1,10
Україна	0,73	79,41	-	-

Питання ендокринних захворювань, в т.ч. цукрового діабету, у вагітних жінок має навіть більшу соціальну значущість, ніж це здається з першого погляду. Слід звернути увагу на те, що в Україні серед дитячого населення зростає показник інвалідності по причині хвороб ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин. Зростає і показник інвалідності внаслідок уроджених аномалій [2,3,4,5].

Тобто, цілком обґрунтовано можна припустити, що недостатня увага до компенсації ендокринної патології у жінок фертильного віку відбивається на здоров'ї їх дітей, зокрема, на виникненні у них ендокринних хвороб. Відомо також, що некомпенсовані ендокринні розлади також викликають порушення репродуктивної функції, в т.ч. підвищують частоту народження дітей з уродженими вадами розвитку [10].

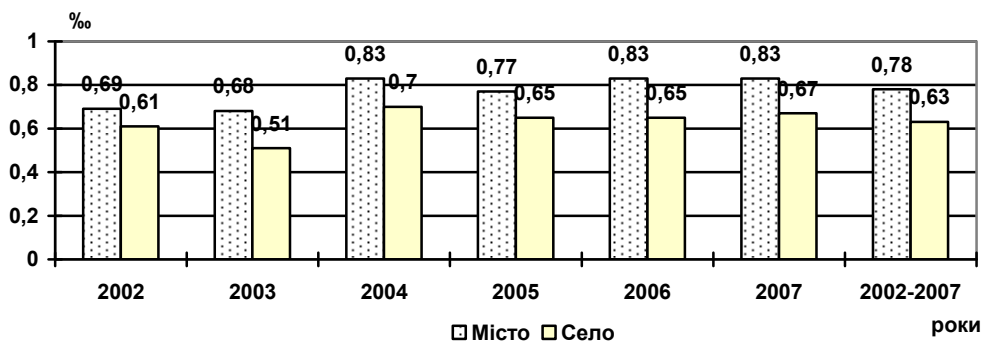


Рис. 2. Частота цукрового діабету серед вагітних у міських і сільських поселеннях України, 2002-2007 рр., %

Якщо питома вага хвороб ендокринної системи, розладів харчування та порушення обміну речовин в первинній дитячій інвалідності в Україні становила близько 7 % (причому спостерігалось зростання від 6,2 % в 2002 р. до 7,4 % в 2007 р.), то питома вага цукрового діабету до-

рівнювала близько 4 % (рис. 3) [2,3,4,5]. Щодо загальної інвалідності, то питома вага хвороб ендокринної системи, розладів харчування та порушення обміну речовин також зростала від 5,0 % в 2002 р. до 6,1 % в 2007 р., в т.ч. цукрового діабету від 3,1 % до 3,7 % відповідно.



Рис. 3. Питома вага загальної інвалідності дітей в Україні внаслідок хвороб ендокринної системи, розладів харчування та порушення обміну речовин та цукрового діабету, 2002-2007 рр.

Щороку в державі вперше стають інвалідами по причині хвороб ендокринної системи, розладів харчування та порушення обміну речовин близько 1200 дітей, зокрема по причині цукрового діабету – близько 775 дітей. На 2007 р. нара-

ховувалось 10288 дітей по першій причині та 6131 дитина по причині цукрового діабету. По роках спостереження спостерігались зростання як первинної інвалідності, так і загальної інвалідності дітей внаслідок цукрового діабету (рис. 4).

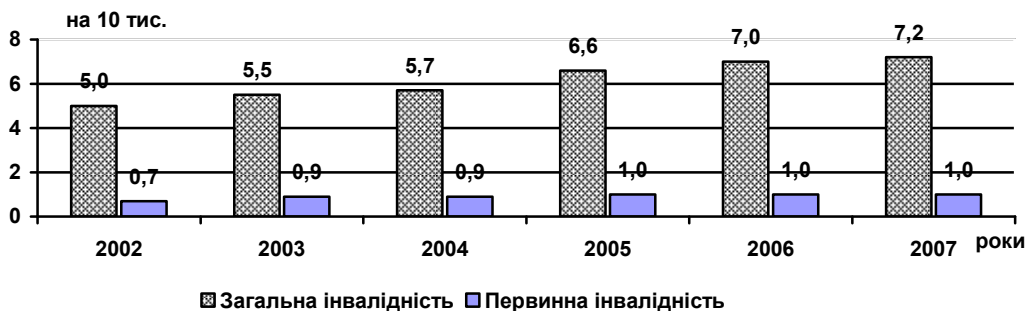


Рис. 4. Показник загальної та первинної інвалідності дітей в Україні внаслідок цукрового діабету, 2002-2007 рр.

ВИСНОВКИ

1. Частота цукрового діабету у вагітних, які знаходились на обліку в жіночих консультаціях, протягом 2002-2007 рр. склала 0,73 %. Частота в сільській місцевості була нижчою, ніж у міських поселеннях (0,63 на 1000 вагітних проти 0,78 %, $p < 0,001$).

2. Підвищений відносний ризик виникнення хвороб щитовидної залози серед вагітних порівняно з Україною загалом був характерний для вагітних Дніпропетровської (ВР=1,26 при ДІ 1,11-1,43), Київської (1,30 при ДІ 1,10-1,54), Харківської (1,50 при ДІ 1,31-1,72), Хмельницької (1,71 при ДІ 1,45-2,02) областей та м. Києва (1,81 при ДІ 1,61-2,03).

3. Ймовірність виникнення цукрового діабету

у вагітних у містах була більшою порівняно з сільськими поселеннями в державі загалом (ВР=1,23 при ДІ 1,13-1,33), а також у Волинській (2,00 при ДІ 1,20-3,34), Київській (1,47 при ДІ 1,01-2,14), Рівненській (1,79 при ДІ 1,13-2,82), Сумській (2,25 при ДІ 1,07-4,72), Харківській (1,77 при ДІ 1,19-2,62) та Чернігівській (1,92 при ДІ 1,05-3,52) областях. Лише в Полтавській області ситуація була протилежною – ВР=0,50 при ДІ 0,32-0,78, а на всій іншій території показники в місті не відрізнялись від таких в селі.

4. Отримані дані ставлять на порядок денний необхідність посилення роботи ендокринологічної служби серед населення репродуктивного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Городенчук З. Внутрішньоутробний період визначає усе подальше життя // Медицина світу. – 1999. – Т.7, N 12. – С. 652-658.

2. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2002-2003 роки – К.: 2004. – 302 с.

3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2003-2004 роки – К.: 2005. – 315 с.

4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2005-2006 роки – К.: 2007. – 306 с.

5. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2006-2007 роки – К.: 2008. – 328 с.

6. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия – М.: Медицина, 2000. – 288с.

7. Филюшкин И.В., Игнатова Н. О системном тератогенезе // Успехи современной биологии. – 1997. – Т. 117, вып. 3. – С. 346-361.

8. Чукмасова М.А., Марциник Е.Н., Рынкевич Е.Ю. Динамика распространенности и заболеваемости диабетом в Днепропетровской области // Международные дни диабета в Украине, Днепропетровск 10-14 окт. 2000г.: тез. докл. науч.-практ. конф. «Диабет – проблема общечеловеческая». – Днепропетровск, 2000. – Вып.5. – С. 122-124.

9. Штандель С.А., Тимченко О.И. Сахарный диабет 1 типа: отбор и распространенность в популяции // Гигиена населенных мест: Зб. наук. праць. – К., 2007. – Вып. 50. – С. 387-392.

10. Cao X.Y. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism / X.Y. Cao, X.M. Jang, Z.H. Dou, M.A. Rokeman et al. // New Eng. J. Med. – 1994. – Vol. 331, N 26. – P. 1739-1744.



УДК 616-053.2(092) ЧЕРГІНЕЦЬ В.І.

ЛІКАР. ВЧЕНИЙ. ПЕДАГОГ. ОРГАНІЗАТОР. ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА ВАЛЕРІЯ ІГОРОВИЧА ЧЕРГІНЦЯ

Першого січня виповнилося 60 років із дня народження професора кафедри пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи Валерія Ігоровича Чергінця.

Валерій Ігорович народився у 1949 році в Сумській області. В 1968 році склав іспити і був зарахований студентом педіатричного факультету Дніпропетровського медичного інституту. Закінчив його у 1974 році за спеціальністю «педіатрія». З 1 серпня 1974 року працював на посаді лікаря-педіатра 5-ої міської дитячої лікарні, а з вересня 1975 року протягом чотирьох років працював на посаді лікаря-педіатра дитячого відділення обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова. За цей період початку роботи молодий лікар Чергінцев отримав багаточисельні подяки та грамоти за сумлінну працю та активну життєву позицію.

З 1979 року по 1982 рік Валерій Ігорович навчався в очній аспірантурі при кафедрі дитячих хвороб №3 Дніпропетровського медичного інституту, по закінченні якої працював асистентом цієї ж кафедри. У 1983 році Валерій Ігорович захистив кандидатську дисертацію на тему: «Чувствительность бронхов к гистамину и состояние бронхиальной проходимости при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей». З 1988 року працював на посаді доцента кафедри госпітальної педіатрії, а з березня 2001 року – переведений доцентом кафедри пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи.

У 2001 році Валерій Ігорович захищає докторську дисертацію на тему: «Клініко-функціональна характеристика неспецифічної бронхіальної гіперчутливості у дітей, хворих на бронхіальну астму». Результатом докторської дисертації професора Чергінця було обґрунтування концепції патогенезу неспецифічної брон-



хіальної гіперчутливості та формування бронхіальної астми у дітей на підставі отриманих даних про уроджені та набуті зміни морфофункціональних властивостей бронхів, а також зрив адаптації з боку ендокринної, імунної та нервової систем. Вперше було показано, що підвищена чутливість бронхів може спостерігатися у частини новонароджених дітей, які ще навіть не мали в своєму житті респіраторних епізодів і не встигли зазнати впливу на бронхи вірусних чи інших патогенних чинників.

З вересня 2002 року Валерій Ігорович обіймає посаду професора кафедри пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи, на якій працює і тепер. Професор Чергінцев В.І. відповідає за спільну роботу з клінічними базами кафедри (лікувальна діяльність), є відповідальним за лікувальний процес у ДМКЛ №2, за роботу з іноземними студентами.

Професор В.І.Чергінцев вже протягом 15 років очолює науково-дослідницький сектор Дніпропетровської державної медичної академії. НДС є потужною та впливовою штатною структурою медичної академії, через яку реалізуються наукові, педагогічні та виробничі зобов'язання академії за укладеними договорами із замовниками. На сьогоднішній день у НДС працює понад 300 співробітників академії, які організовані в 49 трудових колективів. Виконуючи наукові, дослідницькі, навчальні послуги, НДС залучає в бюджет медичної академії щорічно більше 3 млн. гривень. Це складає 15% бюджету академії, що забезпечує високий рівень функціонування академії в цілому.

Під керівництвом професора Чергінця В.І. підготовлені та захищені три кандидатські дисертації (Чечерін В.В., Марченко Е.С., Башкірова Н.С.).

Валерій Ігорович активно займається науковими дослідженнями, винахідницькою та викладацькою діяльністю, має 4 авторських свідоцтва, 3 патенти, 11 раціоналізаторських пропозицій, є

автором 166 публікацій. У 2007 році Валерія Ігоровича обрано на посаду заступника голови ЦМК ДДМА.

Валерій Ігорович Чергінєць веде здоровий та активний спосіб життя, постійно займається спортом. Неодноразовий призер змагань з бадмінтону, які щорічно проводяться в рамках спартакіади викладачів та співробітників ДДМА.

Майже 30 років відбувається творче вдосконалення і набуття певних висот у науково-педагогічній діяльності професора Чергінця В.І. В нашій академії він зарекомендував себе як багатогранна, високопорядна, інтелігентна та чуйна людина; як талановитий педагог, який майстерно навчає і водночас виховує студентську молодь; як висококваліфікований, досвідчений лікар-педіатр, головною рисою якого є глибока відповідальність, доброта до хворих дітей та вимогливість до практикуючих лікарів.

У житті кожного чоловіка має бути мета, можливо, їх має бути чимало. Але, кажучи образною мовою, кожен чоловік повинен посадити

дерево, збудувати дім та виховати сина. З усіма з цих надзавдань Валерій Ігорович впорався, він має міцну та люблячу родину, яку створив разом із коханою дружиною; красивий та теплий дім, а також сина, який гідно продовжує справу батька. В досить молодому віці Артем Валерійович Чергінєць є доцентом кафедри інфекційних хвороб ДДМА та секретарем апробаційної ради при спеціалізованій раді ДДМА і інституту гастроентерології МОЗ України. Велику радість і натхнення Валерію Ігоровичу Чергінцю надають онуки – маленькі Олеся та Ігор.

Ювілейні дати – це завжди хвилюючі і відповідальні події, коли підбиваються підсумки всього життєвого шляху і водночас накреслюються подальші перспективи.

В цей урочистий день колектив кафедри пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи бажає Валерію Ігоровичу високого натхнення, міцного здоров'я, творчих звершень, великих успіхів у праці, любові рідних, поваги співробітників та справжнього щастя.

*Від колективу кафедри,
завідуюча кафедрою,
професор К.Д.Дука*



ПРОФЕСОР КОНДРАТЬЄВ В'ЯЧЕСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ (до 50-річчя від дня народження)

19 березня виповнилося 50 років від народження декана ІІІ медичного факультету, завідувача кафедри госпітальної педіатрії №1, доктора медичних наук, професора, лікаря-педіатра вищої категорії, талановитого вченого та педагога, людини з активною життєвою позицією Кондратьєва В'ячеслава Олександровича.

Народився В'ячеслав Олександрович у місті Дніпропетровську у 1959 році в сім'ї військовослужбовця. У 1982 році з відзнакою закінчив педіатричний факультет Дніпропетровського ордена Трудового Червоного Прапора медичного інституту.

Трудовий шлях почав із роботи в дитячому відділенні 12-ї міської лікарні м. Дніпропетровська. З 1986 по 1988 рік працював лікарем-ординатором відділення кардіоревматології обласної дитячої клінічної лікарні. З 1987 року В'ячеслав Олександрович - заочний аспірант, а з лютого 1988 р. – асистент кафедри дитячих хвороб №3 ДМІ (нині – кафедра госпітальної педіатрії №1), з якою пов'язані наступні роки його науково-педагогічної та лікувально-консультативної роботи. В 1991 році захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук «Клінічні та морфо-функціональні особливості серцевої діяльності у високорослих дітей пубертатного віку». З травня 1994 р. по серпень 2003 р. працював доцентом кафедри госпітальної педіатрії №1 Дніпропетровської державної медичної академії. У 2001 році захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук «Формування змін серцево-судинної системи та її клініко-функціональні особливості у дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями». З 2003 р. по 2006 р. – професор кафедри госпітальної педіатрії №1. У 2006 році В'ячеславу Олександровичу присвоєне звання професора, і з 2006 р. по теперешній час він - завідувач кафедри госпітальної педіатрії №1 ДДМА.



Професор В.О. Кондратьєв – автор 140 наукових і науково-методичних праць, 4 патентів на винахід. Під його керівництвом захищена 1 кандидатська дисертація, виконуються 2 дисертаційні роботи на здобуття вченого ступеня доктора та кандидата медичних наук, здійснюється підготовка магістрів і клінічних ординаторів. В.О. Кондратьєв є членом апробаційної ради спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при ДДМА МОЗ України та Інституті гастроентерології АМН України, членом обласної спілки педіатрів.

В.О. Кондратьєв – висококваліфікований лікар-педіатр, постійно вдосконалює свою

практичну і теоретичну підготовку. Накопичений більш ніж 20-річний досвід дозволив В'ячеславу Олександровичу стати провідним фахівцем у дитячій кардіоревматології, визнаним педіатричною спільнотою України. В'ячеслав Олександрович одним із перших в Україні оволодів методом ультразвукової діагностики уражень серця в дитячому віці. Під його керівництвом розроблені ультразвукові критерії хвороб серцевого м'яза у дітей.

Професор В.О. Кондратьєв – один із розробників протоколів МОЗ України з діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей. Він успішно впроваджує в роботу закладів охорони здоров'я нові методи діагностики та лікування. При його непосредній участі створений обласний центр дитячої кардіоревматології. Має заслужений авторитет і повагу серед співробітників кафедри, академії, базової лікарні.

Професор Кондратьєв В.О. - ерудований та талановитий педагог, співавтор типової програми з госпітальної педіатрії 2002 року. В'ячеслав Олександрович - блискучий лектор. Його лекції завжди викликають велику зацікавленість у слухачів.

З 2005 року В'ячеслав Олександрович Кондратьєв - декан ІІІ медичного факультету ДДМА. При його непосредній участі успішно відбулась

акредитація спеціальностей „фармація” та „сестринська справа”. Цілеспрямований, працелюбний, здатний самостійно приймати рішення, ставити перед колективом і виконувати виробничі задачі, професор В.О.Кондратьєв за роки роботи на цій посаді здійснює подальший розвиток фармацевтичного напрямку підготовки студентів академії, завжди опікується проблемами студентів, щоденно працює над вихованням і професійним становленням майбутніх лікарів і провізорів.

*Колектив кафедри госпітальної педіатрії №1,
Деканат III медичного факультету Дніпропетровської державної медичної академії*



За багаторічну самовіддану працю у 2008 році відзначений подякою Міністра охорони здоров'я України.

Свій ювілей В'ячеслав Олександрович зустрічає у розквіті творчих сил та натхнення, повний суспільно корисних ідей та роздумів і готовності втілити їх у життя.

Колектив кафедри, учні, колеги поздоровляють із 50-річчям, зичать йому довгих років здоров'я та творчих успіхів.

УДК: 617 (092) ХРИСТИЧ А.Д.

ВІДОМОМУ ВЧЕНОМУ, ПЕДАГОГУ, ХІРУРГУ АГАФІЇ ДМИТРІВНІ ХРИСТИЧ - 100 РОКІВ

Агафія Дмитрівна Хри- стич народилася 10 листо- пада 1908 року на Оде- щині. Після закінчення Одеського медичного ін- ституту працювала ліка- рем-хірургом сільської лікарні на Донеччині. У суворі роки Великої Віт- чизняної війни, від почат- ку і до Дня Перемоги, Агафія Дмитрівна служила в передовому військовому районі на посаді провідного хірурга медико-санітарного батальйону. За самовіддану працю на фронті вона була нагороджена двома орде- нами Вітчизняної війни II ступеня, орденом "Знак По- шани", неодноразово наго- лошувалася в наказах Верховного Головноко- мандуючого.

Після війни, з 1945 по 1946 рік, А. Д. Хри- стич працювала лікарем-хірургом обласної лікарні ім. І.І.Мечникова м. Дніпропетровська, а після захисту кандидатської дисертації в 1947 році була обрана асистентом, а потім доцентом кафедри госпітальної хірургії Дніпропетровсь- кого державного медичного інституту. Її кан- дидатська дисертація на тему: "Лікування вогне- пально-проникаючих поранень живота у військовому районі" стала цінним внеском у вітчизняну військово-польову хірургію, пред- ставлена в багатотомному виданні "Досвід радянської медицини у Великій Вітчизняній війні" і удостоєна III Державної премії СРСР.

А.Д. Хри- стич з 1960 по 1970 рік була проректором з наукової роботи інституту. З 1957 по 1978 рік вона завідувала кафедрою дитячої хірургії, а з 1978 по 1982 рік була консультантом цієї кафедри. Докторську дисертацію А.Д. Хри- стич захистила в 1956 році на тему: "Іннервація і васкуляризація судинного рубця і реплантація кінцівки".

За всі роки своєї роботи А.Д. Хри- стич проявила себе розумним керівником, вдумливим клініцистом, кваліфікованим хірургом, тала-



новитим педагогом, видатним вченим. Її наукові досягнення характеризуються широкою спрямованістю та присвячені актуальним питанням не- відкладної, пластичної хірур- гії, судинної хірургії і реплан- тації кінцівки, реконструк- тивним оперативним втручан- ням при вроджених вадах роз- витку внутрішніх органів і опорно-рухового апарату, сеп- тичним процесам у дітей, опі- ковій хворобі, нефрології та інше. Вона розробила і впро- вадила в практику охорони здо- ров'я комплекс санітарно-ос- вітніх та лікувально-профі- лактичних заходів по боротьбі з дитячою інвалідністю.

Агафія Дмитрівна була лю- дина високих здібностей, відповідальна, без- корисна. Її уміння і тактовність у спілкуванні з людьми, наукові досягнення, педагогічна ді- яльність, цілеспрямованість, працьовитість, дося- гли загального міжнародного визнання, завоювали пошану, любов її учнів. У 1970 році професору Хри- стич А.Д. за досягнення в галузі розвитку вищої школи присвоєно звання Заслуженого працівника Вищої школи. За високі показники в педагогічній, лікувальній і громадській діяльності вона багато разів заохочувалася адміністрацією інституту, отримувала подяки із занесенням в особисту справу.

Професор А. Д. Хри- стич - автор 236 наукових робіт, зокрема, двох монографій, цілого ряду винаходів, раціоналізаторських впроваджень, методичних рекомендацій. Під її керівництвом підготували і захистили 10 кандидатських та 2 докторські дисертації: Е.Г. Зеленська, З.П. Ан- тошкіна, Н.Л. Чумаченко, В.М. Портной, Ю.О. Кузмічов, А.С. Сидоренко, Л.М. Волкова, С.Д. Величко, Л.І. Бойко, В.І. Сушко, П.М. Глад- кий, Ю.І. Петренко та інші. Співробітники клініки Е. М. Кирилова, Н. Н. Торубарова, Г.Ф. Кетков, В.Г. Худолей. Е.П. Варун, С.Г. Ки- рильченко, Е.М. Гурмаженко, працюючи ліка- рями-ординаторами під керівництвом професора

А.Д. Христич, займаючись науковою діяльністю, опублікували понад 80 наукових робіт із найбільш актуальних питань дитячої хірургії.

Агафія Дмитрівна була завжди активною завдяки здоровому способу життя. Ранок починала з пробігу на Комсомольський острів, а потім – напружений робочий день. Вона завжди перебувала в центрі подій, будучи другим професором кафедри, в 1982 році стала Головою Радянського фонду миру. З властивою їй енергією і цілеспрямованістю вона проводила і організовувала виступи студентів і співробітників.

А.Д. Христич стала для десятків хірургів прикладом життя, фахівця дитячого хірурга, безкомпромісного науковця, вимогливого керівника для молодих тоді співробітників клініки та студентів – гуртківців, майбутніх хірургів В. Ко-

рецького, В.І. Глушко, П.Г. Бондаренко, Є.І. Нагорного, А.Є. Носаря, О.М. Барсука, О.Л. Хитрика, О.І. Мохова, В.А. Дігтяра.

Деякі з них стали завідувачами відділень, інші – доцентами кафедри дитячої хірургії, а О.Л. Хитрик та В.А. Дігтяр – керівниками ОДКЛ: один – як директор об'єднання ОДКБ, а другий – як професор, завідувач кафедри дитячої хірургії.

17 червня 1999 року пішла з життя видатний представник медичної науки Агафія Дмитрівна Христич, наукові досягнення якої, педагогічна діяльність, працьовитість здобули загальне міжнародне визнання і любов.

Світла пам'ять про Агафію Дмитрівну Христич збережеться у її учнів, колег, пацієнтів та близьких, у всіх, хто був знайомий з нею.

***Колектив співробітників
кафедри дитячої хірургії ДДМА
Асоціація дитячих хірургів***



ПАМ'ЯТІ ГЕОРГІЯ СТЕПАНОВИЧА БЕСПАЛОВА (1914-2008)

25 травня 2008 року у віці 93 років пішов із життя ветеран Великої Вітчизняної війни, доктор медичних наук, професор Георгій Степанович Беспалов.

Георгій Степанович народився 9 грудня 1914 року у сім'ї селян на Брянщині. Трудова діяльність його почалася з 16 років на Донбасі, де він працював слюсарем на металургійному заводі та навчався у рабфаку. Після одержання атестату про середню освіту Георгій Степанович вступив до Донецького медичного інституту. Одразу після одержання диплому лікаря у 1941 році він пішов на фронт, де за призначенням працював патологоанатомом у фронтовому шпиталі.

Після закінчення війни підполковник медичної служби Г.С. Беспалов був направлений у місто Куйбишев на посаду начальника патологоанатомічної лабораторії військового округу. У 1951 році Г.С. Беспалова було зараховано аспірантом Ленінградської військово-медичної академії, де він у 1952 році захищає кандидатську дисертацію «Саркоми кісток».

З 1954 року протягом п'яти років Георгій Степанович працював на посаді доцента кафедри патологічної анатомії Куйбишевського медичного інституту і продовжував наукову діяльність по вивченню пухлин кісток. Після захисту докторської дисертації на тему «Метастатичні пухлини кісток» у 1959 році Георгія Степановича обрано на посаду завідуючого кафедрою патологічної анатомії Оренбурзького медичного інституту. З вересня 1964 року протягом 20 років Г.С. Беспалов очолював кафедру патологічної анатомії Дніпропетровського медичного інституту.

Приїзд професора Г.С. Беспалова до Дніпропетровська збігся з переміщенням кафедри в нове приміщення патологоанатомічного відділення обласної лікарні. З ентузіазмом Георгій



Степанович почав розміщення та обладнання гістохімічної лабораторії кафедри. Невдовзі на базі кафедри організувався морфологічний відділ центральної науково-дослідної лабораторії ДМІ, яким керував Г.С. Беспалов.

Велику увагу приділяв Георгій Степанович методичній роботі. Викладання курсу патологічної анатомії та секційного курсу було уніфіковане та підпорядковане клініко-анатомічному напрямку; в основу методики проведення практичних занять було покладено самостійну роботу студентів. Якість лекційного

викладання значно покращилась завдяки забезпеченню лекцій ілюстративними матеріалами.

З приходом Г.С. Беспалова на кафедру активно розгортається наукова робота. Під керівництвом Георгія Степановича завершуються, плануються і виконуються кандидатські дисертації одразу шістьох викладачів кафедри. Кафедра і морфологічний відділ ЦНДЛ стають консультативним центром, до якого звертаються наукові співробітники медичного інституту та інших медичних закладів при виконанні морфологічних розділів наукових праць. За 20 років на кафедрі під керівництвом та за консультацією професора Г.С. Беспалова було підготовлено 13 докторських та 40 кандидатських дисертацій. У 1974 році виходить із друку монографія Г.С. Беспалова «Закономерности метастазирования опухолей в кости», яка залишається актуальною і на цей день.

За ініціативою Георгія Степановича у Дніпропетровську проводився Пленум правління Всесоюзного науково-практичного товариства патологоанатомів; організовувались всесоюзні і республіканські науково-практичні конференції.

Завдяки професору Г.С. Беспалову активізується робота з допомоги органам охорони здоров'я. Поновлюється робота науково-прак-

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

тичного товариства патологоанатомів, головою якого обирається Г.С.Беспалов. Сумісно з фахівцями лікувальної справи проводяться виїзні науково-практичні конференції у містах та районах області. Вперше на кафедрі впроваджується клінічна ординатура. Кафедра стає науково-методичним центром підвищення кваліфікації

патологоанатомів та лаборантів - гістологів.

Георгій Степанович був надзвичайно працелюбною, безкорисною людиною, вимогливим і водночас доброзичливим керівником.

Пам'ять про Г.С.Беспалова назавжди збережеться у наших серцях.

Колектив кафедри патологічної анатомії та судової медицини



УДК 616.9-022.36:615.33:615.015.8

**Р.С. Козлов,
О.У. Стецюк,
И.В. Андреева**

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ
ПРЕПАРАТАМ ОСНОВНЫХ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ВЗГЛЯД
В БУДУЩЕЕ**

НИИ антимикробной химиотерапии

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

г. Смоленск

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, бактериальные возбудители, антимикробные препараты, резистентность

Key words: nosocomial infections, bacterial causative agents, antimicrobial agents, resistance

Резюме. У статті наведені сучасні погляди на етіологію та проблеми резистентності бактеріальних збудників нозокоміальних інфекцій (НІ) у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), надана динаміка антибіотикорезистентності нозокоміальних патогенів за даними багаточисельних мікробіологічних досліджень.

Summary. In the article modern concepts on etiology and problems of resistance of bacterial causative agents of nosocomial infections (NI) in the resuscitation and intensive care units (RICU) are presented. Dynamics of antibiotic resistance of nosocomial pathogens on evidence derived from multi-center microbiologic researches is shown.

С каждым годом проблема резистентности бактериальных возбудителей инфекций различной локализации становится все более значимой для врачей разных специальностей. Особенно это касается клиницистов, работающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которым ежедневно приходится сталкиваться с проблемой лечения инфекций, прежде всего нозокомиальных, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, когда своевременная диагностика и адекватная эмпирическая антибактериальная терапия играют ключевую роль для спасения жизни больного.

По данным классического исследования EPIC, в котором принимали участие почти 1500 ОРИТ 17 европейских стран, более 40% пациентов этих отделений имели признаки инфекции, причем у половины из них они возникли уже в ходе их пребывания в ОРИТ, т.е. имели нозокомиальное происхождение [37]. В целом частота возникновения нозокомиальных инфекций в ОРИТ в 5-10 раз выше по сравнению с пациентами других отделений [41] и в среднем составляет около 20% [20].

Тяжесть состояния пациентов обуславливает почти 10-кратное увеличение потребления антимикробных препаратов (АМП) в ОРИТ по сравнению с обычными отделениями стационара [114]. Антибактериальную терапию обычно получают более 60% пациентов ОРИТ, при этом наиболее часто используются антибиотики широкого спектра действия или комбинации нес-

кольких АМП (у половины пациентов) [37]. Интенсивное использование препаратов широкого спектра действия способствует появлению и распространению резистентности к АМП среди нозокомиальных возбудителей [42].

Современные принципы лечения жизнеугрожающих инфекций подразумевают незамедлительное назначение АМП сразу же после установления инфекции, причем для стартовой терапии следует применять монотерапию или комбинацию АМП, активных в отношении всех наиболее вероятных возбудителей с учетом возможной антибиотикорезистентности [39].

Результаты многочисленных исследований доказали, что назначение неадекватной стартовой терапии приводит к достоверному повышению смертности пациентов с тяжелыми инфекциями в 1,5-3 раза [22, 236, 222, 36]. Логично предположить, что наличие резистентного возбудителя повышает вероятность назначения неадекватной эмпирической терапии и, соответственно, ухудшает прогноз, что также было доказано при анализе результатов лечения пациентов с инфекциями, вызванными антибиотикорезистентными штаммами стафилококков, энтеробактерий и синегнойной палочки [23, 30, 34]. Кроме того, резистентность возбудителя инфекции приводит к удлинению сроков госпитализации, потребности в дополнительных курсах АМП и, следовательно, к увеличению стоимости лечения [34].

Таким образом, для стартовой терапии инфек-

ций в ОРІТ АМП повинні назначатися на основі епідеміологічних даних про поширеність і антибіотикорезистентність бактеріальних збудителів інфекцій певної локалізації у пацієнтів в кожному відділенні або хоча б в стаціонарі.

Відомо, що резистентність збудителів нозокоміальних інфекцій може суттєво відрізнятися в різних відділеннях одного стаціонару (навіть в ОРІТ різного профілю – терапевтичного, хірургічного, травматологічного) [24, 43].

В той же час для визначення тенденцій антибіотикорезистентності на регіональному, національному і міжнародному рівнях, для більш глибокого дослідження механізмів її формування, зв'язи між використанням АМП і поширенням резистентних штамів, а також для вивчення фармакодинамічних параметрів існуючих і нових АМП, проводяться багатоцентрові епідеміологічні дослідження [7].

Впродовж останніх 10 років російські клініки брали участь як в міжнародних дослідженнях антибіотикорезистентності (наприклад, NPRS¹, MYSTIC², Micromax³ і др.), так і в національних багатоцентрових дослідженнях, проводимих під егідою Науково-методичного центру Федерального агентства по охороні здоров'я і соціальному розвитку по моніторингу антибіотикорезистентності (НЦФМАР) на базі НІІ антимікробної хіміотерапії ГОУ ВПО «Смоленська державна медична академія Федерального агентства по охороні здоров'я і соціальному розвитку» і Міжрегіональної асоціації по клінічній мікробіології і антимікробної хіміотерапії (МАКМАХ) [2], – «СТЭНТ⁴», «РЕЗОРТ⁵» і «РЕВАНШ⁶», об'єктом яких

були штами нозокоміальних збудителів, виділені в ОРІТ Росії.

Основні результати цих досліджень були опубліковані раніше в різних виданнях [1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 21]; дана стаття буде присвячена сучасним тенденціям антибіотикорезистентності основних збудителів нозокоміальних інфекцій (НІ) в ОРІТ, перспективним стратегіям сдерживання поширення стійких штамів і можливостям терапії інфекцій, викликаних полірезистентними збудителями.

Багатоцентрові дослідження антибіотикорезистентності нозокоміальних збудителів в ОРІТ.

Один з перших достовірних даних про існування проблем антибіотикорезистентності нозокоміальних збудителів в ОРІТ з'явився в 90-х роках минулого століття, коли 10 центрів в різних містах Росії взяли участь в міжнародному дослідженні поширеності і резистентності нозокоміальних збудителів (NPRS), в ході якого було зібрано і вивчено 1005 штамів грамотрицательних бактерій [9]. За даними другого етапу даного дослідження (1997-99 гг., 28 ОРІТ, 2786 штамів) було відзначено зростання і поширення резистентності грамотрицательних нозокоміальних збудителів к АМП різних класів [5].

Однак проекти NPRS, Micromax і Mystic були спрямовані переважно на вивчення антибіотикорезистентності грамотрицательних нозокоміальних збудителів, тому в нашій країні під егідою НЦФМАР були виконані багатоцентрові дослідження по поширеності резистентних штамів *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus* spp. (дослідження «СТЭНТ», «РЕЗОРТ», «РЕВАНШ» і др.) [4, 10].

Етіологія нозокоміальних інфекцій в ОРІТ.

Перелік «проблемних» збудителів НІ в ОРІТ постійно розширюється. Так, наряду з такими, добре відомими лікарям, «традиційними» збудителями нозокоміальних інфекцій, як синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*), клебсієлла (*Klebsiella pneumoniae*), золотистий стафілокок (*S.aureus*), зростає значення інших резистентних мікроорганізмів

¹ NPRS – Nosocomial Prevalence and Resistance Survey - Дослідження поширеності і резистентності нозокоміальних збудителів (спонсор – компанія Merck Sharp & Dohme., Inc.)
² MYSTIC – Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection – Щорічне дослідження по збиранню інформації про чутливість до меропенему (спонсор – компанія AstraZeneca)
³ Micromax – Багатоцентрове дослідження порівняльної активності цефепіма і інших антибіотиків в відношенні до збудителів важких госпітальних інфекцій (спонсор – компанія Bristol-Myers Squibb).
⁴ Дослідження резистентності к АБП нозокоміальних штамів *S.aureus* і *Enterococcus* spp. («СТЭНТ», НІІАХ ГОУ ВПО «СГМА Росздрава»)
⁵ Дослідження антимікробної резистентності грамотрицательних збудителів нозокоміальних інфекцій в відділеннях реанімації і інтенсивної терапії Росії («РЕЗОРТ», НІІАХ ГОУ ВПО «СГМА Росздрава»)

⁶ Багатоцентрове дослідження резистентності к антибіотикам бактеріальних збудителів нозокоміальних інфекцій в відділеннях з інтенсивним використанням АБП в стаціонарах Росії («РЕВАНШ», НІІАХ ГОУ ВПО «СГМА Росздрава»)

из семейства *Enterobacteriaceae* (продуцентов β-лактамаз расширенного спектра действия – БЛРС), неферментирующих бактерий (в частности, *Acinetobacter* spp.), а также энтерококков и грибов [17].

По предварительным данным исследования «РЕВАНШ», проводимого НИИАХ ГОУ ВПО СГМА Росздрава и НЦФМАР, НИ в российских ОРИТ наиболее часто вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae* (34,5%), *P.aeruginosa* (27,3%), *S.aureus* (18,8%) и *Acinetobacter* spp. (10,4%). Энтерококки были выделены у 5,7% пациентов, другие возбудители – в 3,4% случаев. В целом полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов, однако обращает внимание относительно большая значимость грамотрицательных возбудителей в ОРИТ российских стационаров, где они вызывают около 75% НИ. По результатам зарубежных исследований, на долю грамотрицательных бактерий приходится около 60% всех НИ, грамположительных – 30-35% и грибов – 5-10% [16, 25, 27, 37, 38, 41].

Проблемы антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей в ОРИТ

Золотистый стафилококк (*S.aureus*) является одним из важнейших возбудителей НИ. Его значение было подтверждено данными одной из первых программ по контролю и профилактике НИ, согласно которым в 70-е годы прошлого века *S.aureus* являлся наиболее часто выделяемым нозокомиальным патогеном [35]. В настоящее время роль *S.aureus* в этиологии НИ (в частности бактериемии) в ОРИТ относительно снижается [32], однако, по данным Национальной системы по контролю НИ (NNIS, США), *S.aureus* по-прежнему ответственен за 12% всех НИ, 19% послеоперационных раневых инфекций, 16% инфекций кровотока и 20% нозокомиальных пневмоний [27].

Причинами распространенности НИ, вызванных *S.aureus*, являются, с одной стороны, относительно высокая вирулентность данного возбудителя, а с другой – распространение метициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA), которые отличаются особым механизмом резистентности к β-лактамам антибиотикам – изменением пенициллинсвязывающего белка клеточной стенки ПСБ 2' [8, 12, 26]. MRSA отличаются резистентностью ко всем β-лактамам антибиотикам, а также частой устойчивостью и к другим классам АМП (аминогликозидам, линкозамидам, макролидам, тетрациклинам, фторхинолонам).

По данным российских исследований, распро-

страненность MRSA значительно варьирует – от 0% до 90%. Наиболее высокая встречаемость MRSA отмечается в ожоговых, ортопедических и реанимационных отделениях. По результатам исследования «РЕЗОРТ», распространенность MRSA в российских ОРИТ в среднем составила 49,9% [15]. При этом отмечено увеличение доли MRSA по сравнению с 2000-01 гг., когда такие штаммы в среднем составляли 34% [10].

Исследование «РЕЗОРТ» подтвердило ожидаемую высокую частоту ассоциированной резистентности стафилококков к АМП других химических групп – макролидам, тетрациклинам, линкосаидам, аминогликозидам, фторхинолонам, хлорамфениколу (от 34,1% для моксифлоксацина до 53,5% для хлорамфеникола). Для штаммов MRSA частота ассоциированной резистентности к указанным АМП составила от 67,1% до 82,7%, соответственно.

Исследованные нозокомиальные *S.aureus* (включая MRSA) сохраняли 100%-чувствительность к линезолиду, ванкомицину и мупироцину. Высокой активностью в отношении данных штаммов также обладали фузидин и ко-тримоксазол (99,6% и 97% чувствительных штаммов, соответственно). Резистентность к рифампицину по данным «РЕЗОРТ» составила 20,3%, а среди штаммов MRSA – 33,7%, в то время как в 2000-01 гг. рифампицин был активен в отношении 96% нозокомиальных штаммов *S.aureus*.

Энтерококк (*Enterococcus* spp.) Значение *Enterococcus* spp. при НИ определяется не столько распространенностью данного возбудителя (около 5% НИ), сколько его резистентностью к наиболее часто назначаемым в клинике препаратам. Энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином, а также могут вырабатывать устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, включая пенициллины, аминогликозиды и гликопептиды.

По данным исследования «РЕЗОРТ», из энтерококков наиболее часто выделялись *Enterococcus faecalis* (53,9%) и *Enterococcus faecium* (33,9%). Другие виды, такие как *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, встречались значительно реже.

Резистентность *Enterococcus* spp. к пеницилинам (ампициллину) составила 37,5%, высокий уровень устойчивости к гентамицину и стрептомицину проявляли, соответственно, 57,7% и 48,9% штаммов. Фторхинолоны также отличались невысокой активностью в отношении энтерококков – 79,3% штаммов были нечувствительны к ципрофлоксацину. Резистентность к хлорамфениколу составила 47,8%. Были выяв-

лены единичные штаммы, нечувствительные к гликопептидам: резистентность к ванкомицину составила лишь 1,9%. Все штаммы были чувствительны к линезолиду.

Грамотрицательные возбудители НИ

На сегодняшний день НИ, вызванные аэробными грамотрицательными возбудителями, составляют наибольшую проблему для российских ОРИТ. При сравнении результатов проектов NPRS (1995-96 гг. и 1997-99 гг.) [5, 9], «РЕЗОРТ» (2002-04 гг.) [1] и «РЕВАНШ» (2006-07 гг.) следует отметить относительное возрастание роли неферментирующих бактерий (НФБ) – синегнойной палочки (*P.aeruginosa*) и ацинетобактера (*Acinetobacter* spp.) среди грам-

мотрицательных возбудителей НИ. Так, в 1995-99 гг. *P.aeruginosa* составляла 29-30%, а *Acinetobacter* spp. – 7-8% среди грамотрицательных аэробных возбудителей в ОРИТ [5, 9], в то время как в последние годы частота выделения штаммов синегнойной палочки достигает 35%, а ацинетобактер вышел на 2-е место (около 15%) в этиологии грамотрицательных НИ в российских ОРИТ, опередив таких «традиционных» нозокомиальных патогенов, как клебсиелла (*K.pneumoniae*) и кишечная палочка (*E.coli*) [1]. Относительно снизилось значение других микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, энтеробактера (*Enterobacter* spp.) и протей (*Proteus* spp.) (Рис. 1).

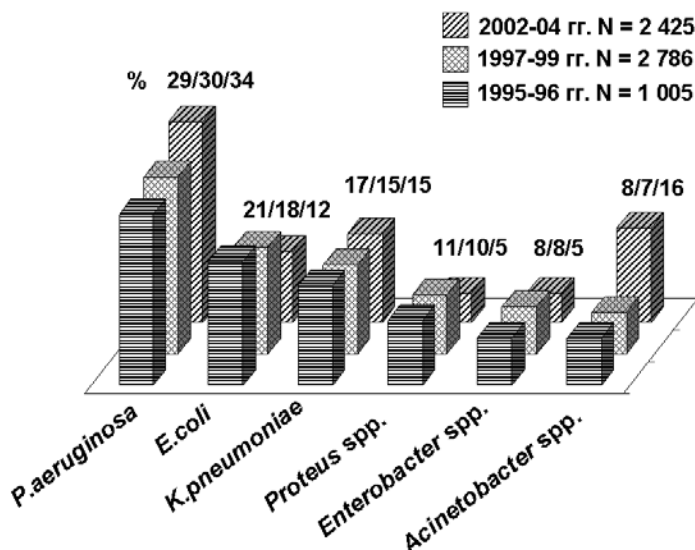


Рис. 1. Основные грамотрицательные возбудители НИ в ОРИТ России (1995-2004 гг.)

Проблемы резистентности грамотрицательных возбудителей НИ

K.pneumoniae, *E.coli*, *P.mirabilis*

Основные проблемы резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий связаны с выработкой БЛРС. Бета-лактамазы – это ферменты, способные разрушать различные β-лактамы антибиотики. На сегодняшний день описано более 350 различных β-лактамаз, из них более 100 способны разрушать цефалоспорины широкого спектра (т.е. относятся к БЛРС), что обуславливает резистентность к цефалоспорином I-IV поколений и азтреонаму [13, 18]. Доказано, что выработка БЛРС нозокомиальными патогенами приводит к достоверному ухудшению исхода инфекции: повышению летальности, длительности госпитализации и стоимости лечения [34].

Уже при проведении первого исследования NPRS в 1995-96 гг. [9] было обнаружено, что около 30% штаммов *K.pneumoniae* в российских

ОРИТ вырабатывали БЛРС. В последующем было отмечено стремительное нарастание резистентности к цефалоспорином I-IV поколений у клебсиелл за счет выработки БЛРС (около 60% в 1996-97 гг. и 84,3% в 2002-04 гг.), а также распространение продукции БЛРС среди *E.coli* (15,8% и 54,7%, соответственно), *Proteus* spp. (18,9% и 60,9%, соответственно) и ряда других энтеробактерий [31]. Распространенность БЛРС-продуцирующих штаммов в российских ОРИТ была повсеместно высокой и составляла от 64% до 100% [1].

Частота распространенности БЛРС-продуцирующих нозокомиальных штаммов энтеробактерий в российских ОРИТ значительно превосходит аналогичные показатели в других странах. Так, хотя по данным NNIS (США) отмечено относительное повышение частоты резистентности клебсиелл к цефалоспорином III поколения на 47% в 2003 г. по сравнению с 1998-

2002 г., но частота выработки БЛРС у нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* в 2004 г. составила 20,6%, а частота выделения БЛРС-продуцирующих *E.coli* за указанный период оставалась стабильной и составляла около 6% [26]. По распространенности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий Россия занимает лидирующее место в Европе (59,4%), значительно опережая Грецию (27,4%), Португалию и Хорватию (15,5% и 15%, соответственно) и Турцию (13%), в то время как в скандинавских странах, Германии и Нидерландах частота выработки БЛРС среди указанных возбудителей составляет менее 5% [19].

Примечательно, что штаммы, вырабатывающие БЛРС, также часто имеют гены резистентности к АМП других классов (аминогликозидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу) [18], что подтверждается данными о высокой частоте ассоциированной резистентности у БЛРС-продуцирующих энтеробактерий (91,8% - к гентамицину, 29,9% - к ципрофлоксацину) [5]. Гарантированно преодолеть указанный механизм резистентности удастся только путем применения карбапенемных антибиотиков (имипенема, меро-

пенема и эртапенема) и, в определенных случаях, цефоперазона/сульбактама.

При анализе данных по нозокомиальным штаммам *K.pneumoniae* и *E.coli*, выделенным в 2002-04 гг., была выявлена высокая частота резистентности к гентамицину (75,2% и 53,9%, соответственно) и также сравнительно невысокая активность амикацина (31,4% нечувствительных штаммов) в отношении *K.pneumoniae* (таблица 1). К ципрофлоксацину были нечувствительными 38,1% клебсиелл и 51,5% штаммов кишечной палочки, моксифлоксацин и левофлоксацин проявляли несколько более высокую активность по сравнению с ципрофлоксацином в отношении *K.pneumoniae* (нечувствительными к данным антибиотикам были 26,7 и 28,3% штаммов, соответственно), но не *E.coli* (51-51,3% нечувствительных штаммов, соответственно).

К имипенему и к меропенему были чувствительны все исследованные штаммы. Активность эртапенема также была очень высокой – нечувствительными к нему были только 0,5% нозокомиальных изолятов кишечной палочки и 2,6% штаммов клебсиелл [1].

Таблица 1

Частота антибиотикорезистентности* (%) основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России (2002-04 гг.) [1]

АМП	P.aeruginosa	E.coli	K.pneumoniae	Proteus spp.	Enterobacter spp.	Acinetobacter spp.
	N = 1053	N = 388	N = 420	N = 131	N = 164	N = 459
Амикацин	41,6	19,8	31,4	23,7	9,8	65,6
Амоксициллин/клавуланат		57,2	73,8	33,6	97,0	
Ампициллин		76,3	100	61,8	98,2	
Гентамицин	74,7	53,9	75,2	46,6	38,4	89,1
Имипенем	39	0	0	0	0	2,2
Ко-тримоксазол		55,9	62,4	54,2	34,1	75,6
Левофлоксацин	66,3	51,0	26,7	25,2	14,6	62,3
Меропенем	41,4	0	0	0	0	3,5
Моксифлоксацин		51,3	28,3	38,9	17,1	
Пиперациллин	52,9	72,2	86	53,4	61,6	91,7
Пиперациллин/тазобактам	42,4	15,7	42,4	1,5	46,3	74,7
Тикарциллин/клавуланат	60	67,5	84,8	17,6	62,2	
Цефепим	58,6	34,8	61,4	24,4	14,0	63,8
Цефоперазон	72,6	50,8	77,6	43,5	52,4	97,8
Цефоперазон/сульбактам	60,7	15,5	29,8	0,8	25,0	2,2
Цефотаксим		46,4	75,7	36,6	56,1	93,7
Цефтазидим	47,9	33,2	57,1	2,3	44,5	76,3
Цефтриаксон		46,1	75,5	37,4	54,9	
Ципрофлоксацин	65,1	51,5	38,1	36,6	17,7	73,9
Эртапенем		0,5	2,6	0	5,5	
Полимиксин Б	5,8					

* - указан % нечувствительных к АМП (У/Р + Р) штаммов

При анализе динамики антибиотикорезистентности ноокомиальных штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*, выделенных в ОРИТ российских стационаров в 1995-2004 гг., следует отметить выраженное в различной степени нарастание частоты резистентности к цефалоспорином III

поколения и гентамицину, появление и стремительное распространение резистентности к амикацину (от 0 до 23,3% и от 1 до 14,7%) и ципрофлоксацину (от 2% до 30,7% и от 1 до 51% у клебсиеллы и кишечной палочки, соответственно) (Рис. 2, 3).

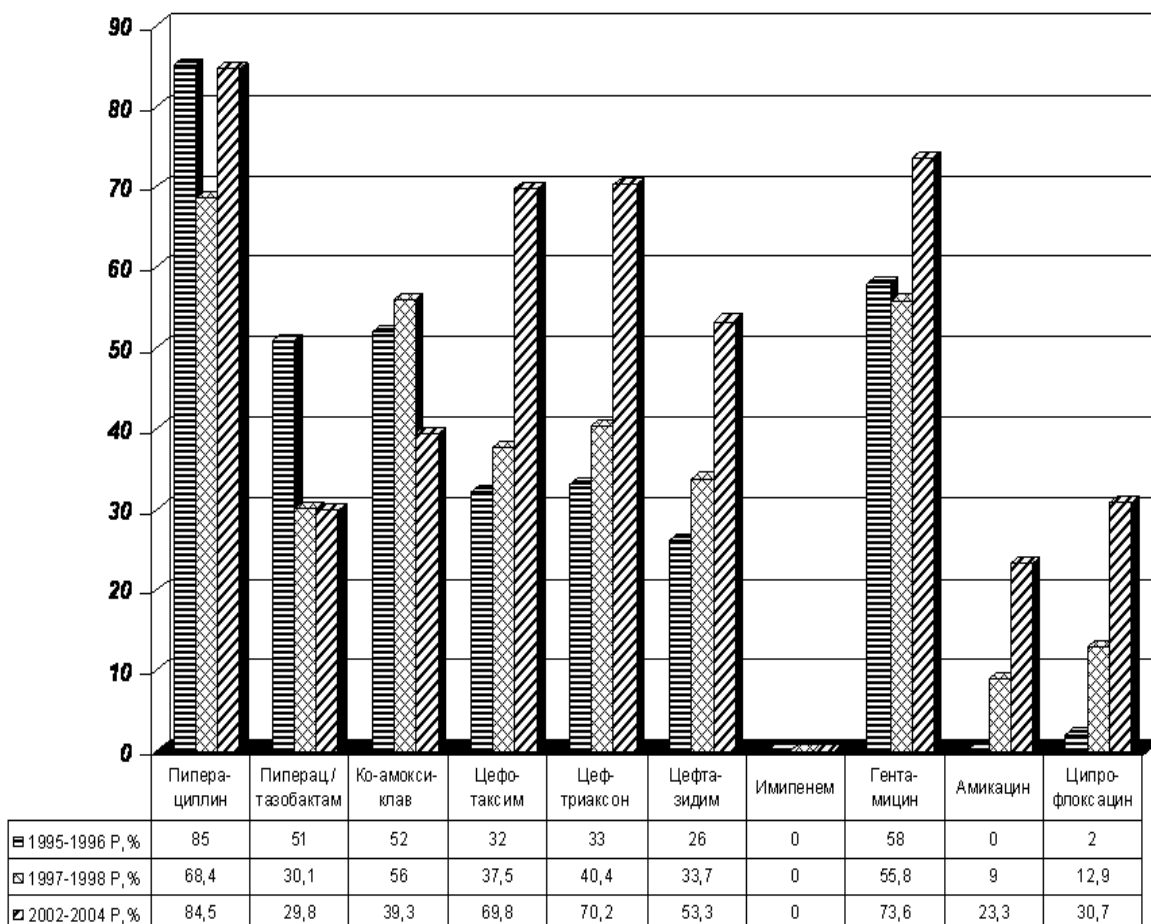


Рис. 2. Динамика антибиотикорезистентности ноокомиальных штаммов *K.pneumoniae* в ОРИТ России (1995-2004 гг.) [1, 5, 9].

В то же время активность карбапенемов в отношении ноокомиальных штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli* остается 100% – случаев возникновения и распространения резистентности к имипенему и меропенему не отмечено.

Особенностью профиля антибиотикочувствительности ноокомиальных штаммов *P.mirabilis* является сохранение высокой активности ингибиторозащищенных β-лактамов: цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама. Все исследованные протеи были чувствительны к карбапенемам – имипенему, меропенему и эртапенему. Из фторхинолонов наиболее высокой активностью обладал левофлоксацин – нечувствительными к нему были 25,2% штаммов,

тогда как к ципрофлоксацину – 36,6%. Из аминогликозидов более высокая активность отмечена у амикацина (23,7% нечувствительных штаммов) (табл. 1).

В целом, ноокомиальные *P.mirabilis*, несмотря на относительно высокую частоту продукции БЛРС (38,9%), обладали более благоприятным профилем чувствительности к АМП, по сравнению с *K.pneumoniae* и *E.coli*. Следует отметить невысокую активность амикацина и фторхинолонов в отношении протеев, вырабатывающих БЛРС (49-62,7% нечувствительных штаммов). Наиболее высокая активность в отношении указанных штаммов наблюдалась у цефоперазона/сульбактама и карбапенемов.

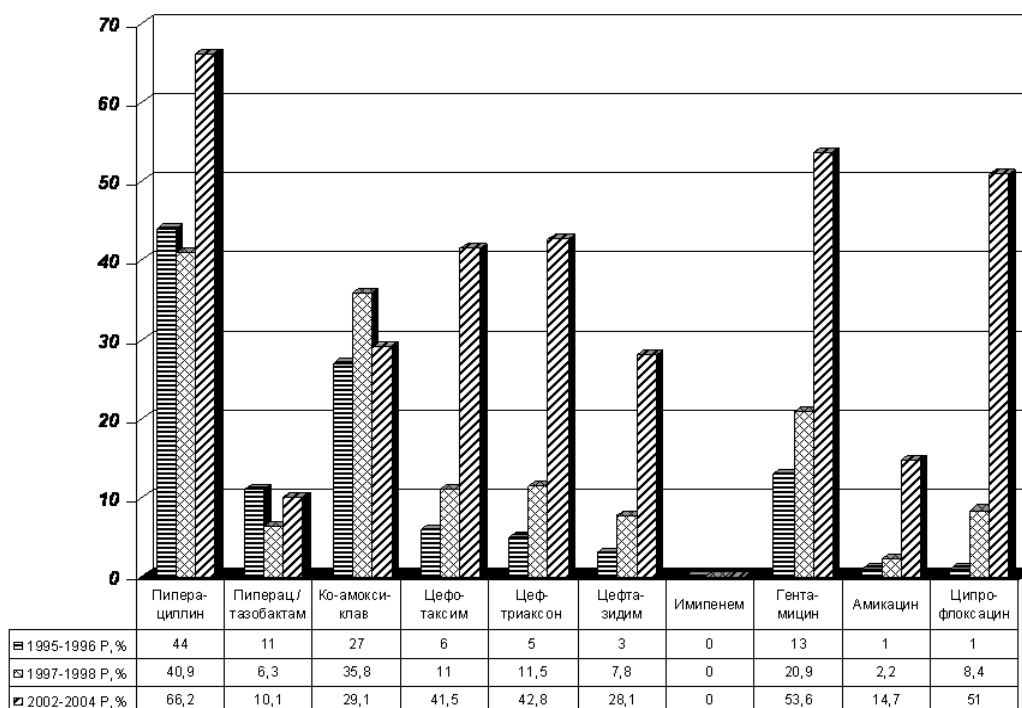


Рис. 3. Динамика антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *E.coli* в ОРИТ России (1995-2004 гг.) [9, 5, 1].

При сравнении данных по резистентности нозокомиальных штаммов *P.mirabilis* за 10-летний период (рис. 4) отмечается повышение частоты резистентности к цефотаксиму и цефтриаксону (но не к цефтазидиму), значительное нарастание резистентности к ципрофлоксацину (на 26,3%) и

к амикацину (на 15,8%) к 2002-04 гг. по сравнению с 1995-96 гг., при снижении частоты резистентности к гентамицину (на 12,5%). При этом карбапенемы сохраняли активность в отношении 100% нозокомиальных штаммов *P.mirabilis*

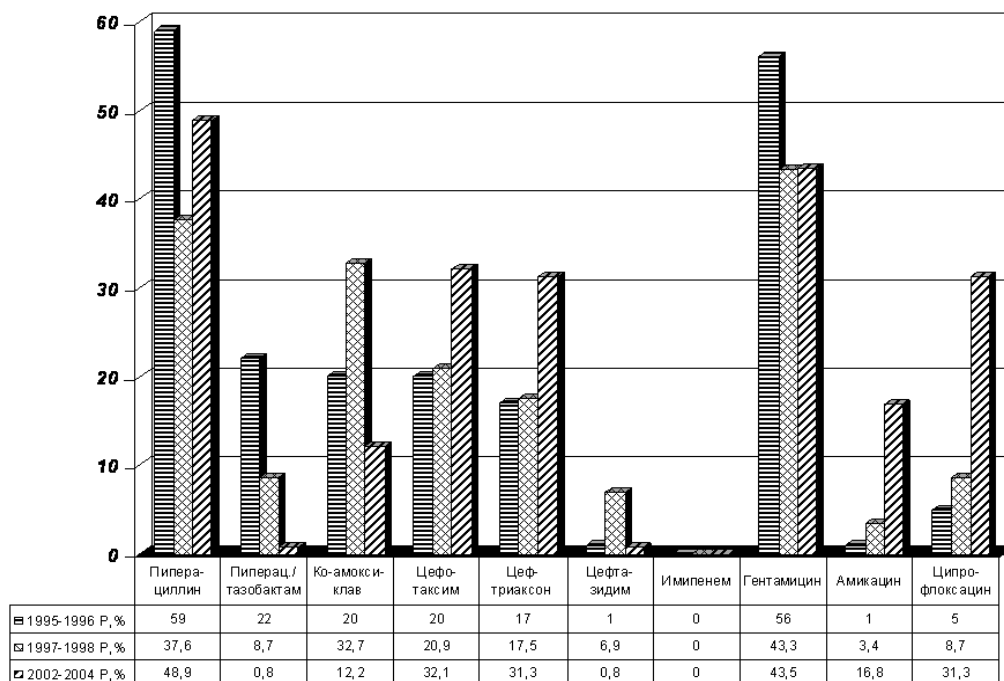


Рис. 4. Динамика антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.mirabilis* в ОРИТ России (1995-2004 гг.) [1, 5, 9].

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp.

По данным исследования «РЕЗОРТ» роль штаммов *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. и *Morganella* spp. в этиологии НИ в российских ОРИТ относительно невелика: в целом, они составляют менее 10% среди всех грамотрицательных бактерий.

Гиперпродукция хромосомных β-лактамаз и связанная с этим резистентность к ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином I-III поколений отмечалась более чем у 40% штаммов *Enterobacter* spp. Наибольшей активностью в отношении микроорганизмов данной группы обладали карбапенемы: нечувствительными к эртапенему были 5,5% штаммов, имипенем и меропенем сохраняли активность в отношении всех исследованных штаммов энтеробактеров. Сравнительно высокой активностью в отношении *Enterobacter* spp. обладали фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), цефепим, амикацин.

P.aeruginosa и *Acinetobacter* spp.

НИ, вызванные штаммами синегнойной палочки и ацинетобактеров, представляют собой наиболее серьезную проблему для лечения в российских ОРИТ. В дополнение к природной резистентности к большинству пенициллинов и цефалоспоринов, эти микроорганизмы способны быстро приобретать резистентность к АМП различных классов. В частности, снижение проницаемости клеточной стенки может обеспечивать резистентность к АМП различных классов; продукция инактивирующих ферментов – устойчивость к аминогликозидам и карбапене-

мам, а хромосомные мутации в гене *gyrA* ДНК-гиразы – к резистентности к фторхинолонам [8].

Нозокомиальные штаммы *P.aeruginosa*, выделенные в российских ОРИТ в 2002-04 гг., отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из β-лактамных антибиотиков наибольшей активностью обладали меропенем и имипенем, однако, уровень резистентности к ним составил 41,4% и 39%, соответственно. В любом случае, в каждом ОРИТ необходимо иметь собственные данные об активности обоих карбапенемных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* для рационального выбора препарата для лечения синегнойных инфекций нозокомиального происхождения [11, 40].

Нозокомиальные штаммы *P.aeruginosa* также отличались высокой частотой резистентности к аминогликозидам: к гентамицину были нечувствительны 74,7%, к амикацину – 41,4% изолятов. Фторхинолоны также обладали невысокой активностью: 65,й% синегнойных палочек были нечувствительны к ципрофлоксацину [1].

Наибольшую активность в отношении нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* проявлял полимиксин Б, нечувствительными к которому были всего 5,8% изолятов.

За анализируемый 10-летний период времени (1995-2004 гг.) у нозокомиальных изолятов синегнойной палочки в российских ОРИТ отмечено драматическое нарастание частоты резистентности к цефтазидиму (на 21,6%), амикацину (на 28,9%) и к ципрофлоксацину (на 46,9%) (рис. 5).

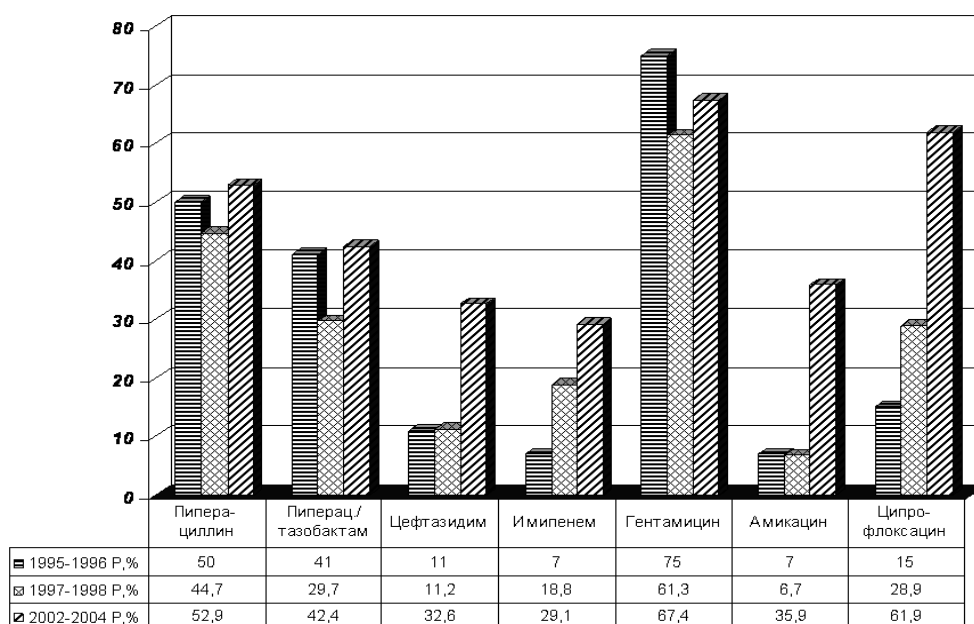


Рис. 5. Динамика антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* в ОРИТ России (1995-2004 гг.) [1, 5, 9]

Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter* spp. в российских ОРИТ также характеризовались высокой частотой резистентности к различным классам АМП. Более 90% нозокомиальных ацинетобактеров, выделенных в 2002-04 гг., были нечувствительны к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, гентамицину и амикацину, цiproфлоксацину и левофлоксацину,

к цефоперазону были резистентны 100% изолятов *Acinetobacter* spp. Активность цефепима также была невысокой – 65,4% штаммов обладали промежуточной резистентностью, и 11,5% были резистентны к данному АМП [1].

В то же время практически все штаммы *A.baumannii* были чувствительны к цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему.

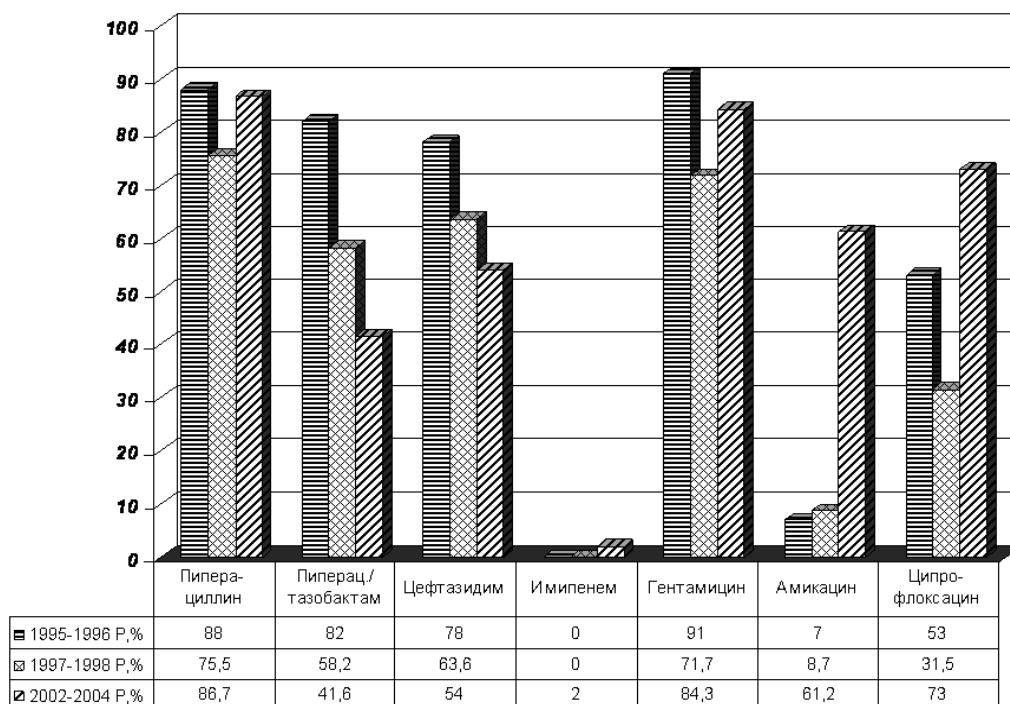


Рис. 6. Динамика антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в ОРИТ России (1995-2004 гг.) [1, 5,9].

При анализе динамики антибиотикорезистентности нозокомиальных *Acinetobacter* spp. в российских ОРИТ за период 1995-2004 гг. обращает на себя внимание значительное повышение частоты устойчивости к амикацину (на 54,2%) (рис. 6).

Таким образом, антибиотикорезистентность возбудителей НИ является серьезной проблемой для ОРИТ. Распространенность штаммов MRSA может служить основанием для использования ванкомицина или линезолида в качестве одного из препаратов стартовой терапии при подозрении на НИ стафилококковой этиологии. При инфекциях, вызванных *K.pneumoniae*, *E.coli* и другими энтеробактериями, для которых характерна высокая частота резистентности к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам, может быть обоснованным назначение карбапенемов или, в некоторых случаях, цефоперазона/сульбактама. При инфекциях, вызванных *Acinetobacter* spp., карбапенемы и цефоперазон/сульбактам следует

рассматривать как препараты выбора. Наибольшую проблему составляют НИ синегнойной этиологии, для которых характерна высокая частота резистентности ко всем доступным АМП, за исключением полимиксина Б.

Особое внимание следует обращать на организацию постоянного эпидемиологического мониторинга и инфекционного контроля в ОРИТ стационаров и грамотное применение антибиотиков. По заключению ряда экспертов «..влияние антибиотикорезистентности бактерий может быть уменьшено за счет сохранения эффективности существующих АМП посредством инфекционного контроля, вакцинации и разумного использования антибиотиков, а также за счет разработки новых АМП, специально предназначенных для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями» (Congressional Office of Technology Assessment (OTA), 1995).

Что касается перспектив антибактериальной терапии НИ, вызванных резистентными патогенами, то следует остановиться на нескольких АБП, регистрация которых ожидается в ближайшее время, а именно:

- Первого представителя цефалоспоринов широкого спектра действия, включающего грамположительные и грамотрицательные бактерии, с анти-MRSA активностью цефтобипрола. К настоящему моменту успешно проведены клинические исследования препарата при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию), предположительно или определенно вызванной MRSA, и внебольничной пневмонии.

- Нового фторхинолона гареноксацина, активного в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей (включая ряд резистентных к другим АМП), а также анаэробных и атипичных патогенов.

- Первого препарата из группы циклических липопептидов - даптомицина, который применяется в клинической практике ряда стран для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными штаммами грамположительных микроорганизмов (*S. aureus*, включая MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* подгруппа *equisimilis* и *E. faecalis* (только ванкомициночувствительные штаммы), а также для терапии бактериемии, вызванной *S. aureus* (в том числе и MRSA-штаммами), включая правосторонний инфекционный эндокардит.

- Нового гликопептида далбаванцина с уникальным фармакокинетическим профилем (периодом полувыведения препарата составляет до 10 дней), который позволяет вводить далбаванцин один раз в неделю, который активен в отношении грамположительных микроорганизмов, включая ванкомициночувствительные штаммы

E. faecalis и *E. faecium*, пенициллинорезистентные пневмококки и MRSA.

- Глицилцилина тигециклина, который разрешен к применению у взрослых пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, вызванными *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. faecalis* (только ванкомициночувствительные штаммы), *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* (только метициллиночувствительные изоляты), микроорганизмами группы *S. anginosus* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *C. perfringens* и *P. micros*. Также тигециклин применяется для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных как метициллиночувствительными, так и метициллинорезистентными штаммами *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* (только ванкомициночувствительные штаммы), *S. pyogenes*, *B. fragilis*, *S. agalactiae* и группой микроорганизмов *S. anginosus*.

Следует подчеркнуть, что проблема антибиотикорезистентности основных возбудителей НИ будет оставаться приоритетной для ОРИТ любого профиля. Универсальной формулы успеха в борьбе с резистентными возбудителями не существует. В любом случае, только междисциплинарный подход, включающий в себя мероприятия инфекционного контроля (включая мытье рук), адекватное использование имеющегося арсенала АМП (включая такие хорошо известные препараты, как полимиксины), оптимизацию режимов дозирования препаратов и разумное использование новых АМП, может стать основой для сдерживания этого уникального биологического феномена. И, наконец, «резистентность создается человеком, и только человек может решить эту проблему» [33].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России / Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 1.

2. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Available from: <http://www.antibiotic.ru/iastac>.

3. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax») / Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И. и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, №11. – С. 7-16.

4. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге / Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А. и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 7. – С. 15-25.

5. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях интенсивной терапии: Пособие для врачей / Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. и др. – 2002. – 22 с. Available from: <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/metod/opnziorit.pdf>.

6. Решедько Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С.

Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.-М.: РЦ «Фармединфо», 2007. – С. 32-46.

7. Сидоренко С.В. Исследования распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – 38-41.

8. Сидоренко С.В., Эйдельштейн М.В. Механизмы резистентности микроорганизмов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. - М.: РЦ «Фармединфо», 2007. – С. 19-31.

9. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информационное письмо / Семина Н.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. и др. Available from: <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/pub/letters/argmnoz/>.

10. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования / Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Эдельштейн И.А. и др. // Клинич. микробиологии, антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, №4. – С. 325-336.

11. Яковлев С.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам: уроки исследования MYSTIC // Фарматека. – 2007. – № 8-9. – С. 67-70.

12. Alvarez-Lerma F., Grau S., Gracia-Arnillas M.P. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection // Drugs. – 2006. – Vol. 66. – P. 751-768.

13. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use / Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R. et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289, N7. – P. 885-888.

14. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital / Roder B.L., Nielson S.L., Mangussen P. et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 1993. – Vol. 32. – P. 633-642.

15. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russian ICUs: Results of multicenter study / Dekhnic A., Ryabkova E., Kretchikova O. et al. // Presented at 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – San Francisco: CA, USA. Poster, 2006. – P.794.

16. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997) / Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V. et al. // Antimicrob. Agents. Chemother. 1998. – Vol. 42, N 7. – P. 1762-1770.

17. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America / Talbot G.H., Bradley J., Edwards J.E. Jr. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42, N5. – P. 657-668.

18. Cornaglia G. Garau J., Livermore D.M. Living with ESBLs // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 1-2.

19. Determining incidence of extended spectrum

beta-lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002 / Bouchillon S.K., Johnson B.M., Hoban D.J. et al. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004. – Vol. 24. – P. 119-124.

20. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 108-121.

21. Goossens H. And MYSTIC study group. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from Europe: comparison of antibiotic susceptibilities between countries and center types // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 46. – P. 39-52.

22. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial / Laterre P.F., Levy H., Clermont G. et al. // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 2207-2218.

23. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia / Peralta G., Sánchez M.B., Garrido J.C. et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 60. – P. 855-863.

24. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies / Namias N., Samiian L., Nino D. et al. // J. Trauma. – 2000. – Vol. 49. – P. 638-645.

25. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS) / Geffers C., Zuschneid I., Sohr D. et al. // Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2004. – Vol. 39, N 1. – P. 15-19.

26. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. A report from the NNIS System / Cardo D., Horan T., Andrus M. et al. // Am. J. Infect. Control. – 2004. – Vol. 32. – P. 470-485.

27. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System / Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al. // Crit. Care Med. 1999. – Vol. 27, N 5. – P. 887-892.

28. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecogin alfa (activated) / Micek S.T., Isakow W., Shannon W. et al. // Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 25. – P. 26-34.

29. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment / Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2007. – Vol. 51. – P. 1987-1994.

30. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection / Lodise

T.P. Jr., Patel N., Kwa A. et al. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – P. 3510-3515.

31. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals / Edelman M., Pimkin M., Palagin I. et al. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2003. – Vol. 47. – P. 3724-32.

32. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections / Albrecht S.J., Fishman N.O., Kitchen J. et al. // *Arch. Intern. Med.* - 2006. – Vol. 166. – P. 1289-1294.

33. Rubinstein E., Ronald A. Toronto declaration to combat antimicrobial resistance. Proceedings of the Global Resistance Day // 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Toronto, Ontario, Canada, 2000. – N9.

34. Schwaber M.J., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60. – P. 913-920.

35. Secular trends in nosocomial infections: 1970-1979 / Allen J.R., Hightower A.W., Martin S.M. et al. // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol. 70, N 2. – P. 389-392.

36. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting / Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S. et al. // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – P. 146-155.

37. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European

Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee / Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 639-644.

38. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed / Plowman R., Graves N., Griffin M.A.S. et al. // *J. Hospital. Infection.* – 2001. – Vol. 47. – P. 198-209.

39. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy" / Sandiumenge A., Diaz E., Bodí M. et al. // *Intensive Care. Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 876-883.

40. Turner P.J. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results / *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 60, N2. – P. 185-192.

41. Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 34S-41S.

42. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization 2001. Available from: http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf.

43. WHONET Software. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>.



УДК 616.24-002-071-082(477.63)

**Т.А. Перцева,
Т.В. Киреева**

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ (АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЖИТЕЛЯМ ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

*Днепропетровская медицинская государственная академия
кафедра факультетской терапии и эндокринологии
(зав. – член-корр. АМН Украины, д. мед. н., проф. Т.А.Перцева)*

Ключевые слова:

*внегоспитальная пневмония,
ошибки диагностики и лечения*

Key words: *extrahospital
pneumonia, mistakes in diagnostics
and treatment*

Резюме. Для визначення ситуації діагностики та лікування позагоспітальної пневмонії в регіоні за 2007 рік було проаналізовано історії хвороби пацієнтів, госпіталізованих у терапевтичні та пульмонологічні відділення, історії хвороб померлих та амбулаторні карти. Оцінювалися коректність встановлення діагнозу, тактика ведення пацієнтів, лікування пацієнтів. У ході аналізу визначилися наступні недоліки: помилки в діагностиці пневмоній на амбулаторному етапі спостерігалися у 51 % випадків; на стаціонарному етапі – до 39 %. Помилки при формулюванні діагнозу, що призвели до обрання хибної тактики

лікування, склали близько 46%. Помилки в лікуванні сягають 35% у випадку вибору антибіотика, 62% – при визначенні шляху введення, 30% – при визначенні дози та кратності введення.

Summary. To clear up situation on diagnostics and treatment of extrahospital pneumonia in the region over the year 2007, case histories of patients hospitalized into therapeutic and pulmonology units, case histories of the died and ambulatory case histories were analysed. Correctness of diagnosis making, tactics of patients' management, their treatment were assessed. In the course of analysis the following shortages were distinguished: mistakes in pneumonia diagnosing at ambulatory stage were in 51% of cases; at the stage of hospitalization – up to 39%. Mistakes which were made, when diagnosis was being formulated, composed about 46%; this led to the choice of inadequate treatment tactics. Mistakes in treatment compose 35% in deciding on antibiotic, 62% of mistakes – in defining of way of its introduction, 30% – in defining dose and multiolicity of introduction.

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в мире отмечается рост интереса к качеству оказания медицинской помощи как врачей и пациентов, так и организаторов здравоохранения. Это обусловлено диссонансом между техническими и научными достижениями общества в области здравоохранения, увеличивающимися затратами на качественную медицинскую помощь и сохраняющимися постоянными и даже растущими показателями заболеваемости и смертности населения.

Под индикаторами качества понимают специфические измеряемые параметры медицинской помощи, принятые на основании доказательных данных или консенсуса.

Для того, чтобы решать проблемы вариативности в диагностике заболеваний и подходов к лечению в различных ЛПУ, избежать как можно большего количества врачебных ошибок, разрабатываются протоколы и стандарты диагностики и лечения в различных отраслях медицины. С 1999 года для оказания качественной пульмонологической помощи приказом МЗО принимаются протоколы диагностики и лечения основных заболеваний органов дыхания, среди которых на первом месте стоит пневмония. Это острое заболевание должно иметь благоприятный прогноз для выздоровления, а имеет самую высокую летальность среди патологий дыхательной системы. Пневмония имеет четкие диагностические клинические критерии и дополнительные данные. Но именно при этом заболевании количество ошибок в диагностике достигает 50% [1]. Следствием диагностических ошибок будут и ошибки в лечении: нерациональное назначение антибактериальных препаратов.

Для анализа ситуации по диагностике и лечению внегоспитальной пневмонии в регионе были проанализированы за 2007 год истории болезни больных, госпитализированных в терапевтические и пульмонологические отделения

(160), истории болезни умерших (27), амбулаторные карты (96). Оценивались правильность постановки диагноза (соответствие критериям диагностики), тактики ведения пациентов (определение группы пациента), лечения пациентов (рациональная антибактериальная терапия, длительность, пути введения антибиотиков, другие препараты). Представляем анализ по этим направлениям.

Правильность постановки диагноза.

Среди умерших пациентов (27 случаев) расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов было в 5 (18%) случаях, т.е. в тяжелых случаях наблюдается гиподиагностика пневмоний. Так, пневмония имела маски острого живота (больница скорой помощи), нарушения мозгового кровообращения (областная психбольница, отделение политравмы), хронический сепсис при тяжелой травме.

При оценке правильности диагноза у пациентов с позитивным исходом использованы следующие критерии (табл. 1) [2, 3].

Из проанализированных историй болезни пациентов с пневмонией, направленных на стационарное лечение (160 историй), расхождения поликлинического и клинического диагнозов составили 20%, причем у 20 пациентов диагноз пневмония был снят, а у 12 пациентов поставлен (всего 32 истории болезни). Подтвержден диагноз пневмонии в 128 случаях. Причинами расхождения были:

- в 8 случаях – отсутствие рентгенологического обследования при наличии 1 признака (повышение температуры более 38°C);
- в 17 случаях – рентгенологическое обследование в 1 проекции при наличии только одного клинического проявления (повышение температуры до 38°C);
- в 9 случаях – отсутствие клинических и лабораторных критериев при наличии рентгенологического подтверждения, но в 1 проекции.

Таблиця 1

Диагноз	Критерии				
	рентгенологические признаки, в 2 проекциях, инфильтративные изменения	клинические и лабораторные данные			
		локальные физикальные данные	острое начало, t >38°C	кашель с мокротой	лейкоцитоз > 10*10 г/л и/или п/я сдвиг > 10%
определенный	+	наличие любых двух критериев			
неточный	-	+	+	+	+/-
маловероятный	-	-	+	+	+/-

Из 128 случаев совпадения поликлинического и клинического диагнозов картина следующая: диагноз пневмония является определенным в 73% случаев (56 пациентов поступили после 5-10 дней неэффективного амбулаторного лечения пневмонии и 38 пациентов госпитализированы

первично), неточным/неопределенным в 16% случаев (20 пациентов госпитализированы после амбулаторного лечения), диагноз пневмония маловероятен – у 11% (14 пациентов). Сочетание признаков представлено в таблице 2.

Таблиця 2

к-во случаев	Диагноз	Критерии				
		рентген. признаки, в 2 проекц.	клинические и лабораторные данные			
			локал. физикал. данные	острое начало, t >38°C	кашель с мокр.	лейкоцитоз > 10*10 г/л и/или п/я сдвиг > 10%
38	определенный	+	+	+	+	+
56	73%	+	+	-	+	-
20	неточный 16%	-	+	+	+	-
14	маловероятный 11%	-	-	+	+	-

Таким образом, ошибка в диагностике пневмоний при стационарном лечении в сторону гипердиагностики составила 39% (расхождения диагнозов и маловероятный диагноз), в сторону гиподиагностики – 18% (расхождения клинических и анатомических диагнозов).

При анализе амбулаторных пациентов (96 случаев) можно отметить следующее: диагноз пневмония является определенным в 43% случаев, неточным/неопределенным – в 26% случаев, маловероятным – в 31%. Сочетание признаков представлено в таблице 3.

Таким образом, ошибка в диагностике пневмоний при амбулаторном лечении в сторону гипердиагностики составила 51% (расхождения диагнозов и маловероятный диагноз).

Тактики ведения пациентов.

При постановке диагноза "внегоспитальная пневмония" важно определить группу пациента для определения тактики ведения. Группа зависит от наличия и количества модифицирующих

факторов риска. Пациенты первой и второй группы имеют нетяжелое течение пневмонии и преимущественно лечатся амбулаторно, при этом в лечении приоритет отдается таблетированным формам антибактериальных препаратов. Пациенты третьей и четвертой группы должны быть госпитализированы, причем четвертая группа пациентов госпитализируется в ОРИТ [3].

При анализе 96 амбулаторных случаев внегоспитальной пневмонии в 22 случаях группа не определена в диагнозе, в 3 случаях определена 1 группа, у 13 пациентов определена 3 группа, но они лечились амбулаторно, в 58 случаях пациенты определены во 2 группу. Анализируя эту ситуацию, можно сказать, что неполная формулировка диагноза в 23% (22 случая без указания группы) не определяет тактику ведения больного и выбор антибиотика. В 16 % ошибка в диагнозе (13 пациентов 3 группы) и неправильная тактика могли бы привести к неблагоприятному исходу пневмонии.

При анализе 160 случаев направленных в стационар отмечено следующее. При направлении пациентов КСМП группа при постановке пневмонии не указывается практически всегда – у 33 пациентов из 38. При поликлиническом направлении в 90% случаев указывалась внегоспитальная пневмония 3 группы. Однако при осмотре 128 пациентов с внегоспитальной пнев-

монией в терапевтических отделениях, анализе клинических и лабораторных данных к третьей группе можно было отнести только 72 пациента, 56 пациентов с пневмонией должны быть отнесены ко второй группе. Ошибка в определении группы в 44% привела к неверной тактике ведения и неправильному выбору антибиотика и пути его введения.

Таблица 3

к-во случаев	Диагноз	Критерии				
		рентген. признаки, в 2 проекц.	клинические и лабораторные данные			
			локал. физикал. данные	острое начало, t >38°C	кашель с мокр.	лейкоцитоз > 10*10 г/л и/или п/я сдвиг > 10%
41	определенный 43%	+	+	> 38°C	+	-
25	неточный 26%	-	+	37 – 38°C	+	-
30	маловероятный 31%	-	-	< 38°C	+	-

Согласно приказу МЗ Украины №128, госпитализации подлежат пациенты с внегоспитальной пневмонией 3 и 4 группы. Могут быть госпитализированы по социальным показаниям пациенты с внегоспитальной пневмонией, отнесенные к 1 или 2 группе. Тогда в диагнозе все равно необходимо указывать группу правильно. От этого зависит выбор антибиотика и пути его введения.

При анализе 27 историй умерших от пневмонии, в 22 двух случаях при неправильном диагнозе правильно определена группа только в 12 (54%) случаях. При госпитализации тяжесть состояния пациента определена была неправильно в 14 (63%) случаях, что определило неправильную тактику ведения больных (8 пациентов не были госпитализированы в ОРИТ).

Таким образом, следует отметить, что врачами неотложной помощи и терапевтами до 46% допускаются ошибки и неточности в формулировке диагноза, влекущие за собой выбор неправильной тактики ведения больных.

Лечение внегоспитальной пневмонии.

Исходя из ошибок в диагностике пневмоний, ошибки в лечении этого заболевания предполагаемые. Разделим их на ошибки, допускаемые при амбулаторном лечении и при лечении в стационаре.

При амбулаторном лечении:

1. Пневмонии, леченные амбулаторно до выздоровления:

а) парентеральные формы антибиотиков назна-

чены были в 47% случаев (например: цефтриаксон – это цефалоспорин 3 поколения, цефазолин – цефалоспорин 1 поколения, эти бета-лактамы не рекомендованы для амбулаторного лечения пневмоний 1 и 2 группы);

б) были выбраны нерациональные антибиотики в 32% случаев (оспамокс – амоксициллин, незащищенный, не назначается для лечения пациентов 2 группы; цифран – фторхинолон 2 поколения, не рекомендован для лечения 1 и 2 группы; левомицетин – не рекомендован для лечения внегоспитальной пневмонии, норфлокс – фторхинолон 2 поколения, также не рекомендован для лечения внегоспитальной пневмонии);

в) была произведена необоснованная замена антибиотика у 26% пациентов (например: при положительной динамике фромилид заменен на аугментин, при отсутствии температуры и физических данных на 8 день);

г) у 12% пациентов были использованы комбинации, не рекомендованные для лечения этих групп больных (например: ципринол + цефтриаксон, комбинация фторхинолонов 2 поколения и цефалоспоринов 3 поколения не рекомендована), азиклар+фромилид – действующим веществом в этих препаратах является кларитромицин).

2. Пневмонии, неадекватно леченные амбулаторно и направленные в стационар:

а) в 80% антибиотик был выбран нерационально и путь введения был парентеральный;

б) при парентеральном введении неправильно

была выбрана доза антибиотика (цефазолин 1,0 х 2 раза в/м – препарат вводится трижды, цефтриаксон 1,0 х 2 раза – препарат вводится однократно, фромилид 500 х 1 раз – препарат вводится дважды, аугментин 625 х 2 раза – препарат вводится трижды).

При стационарном лечении:

1. Пневмонии, первично леченные антибиотиками:

а) в данных случаях ошибка в выборе антибиотика была в 12% (например: локсоф – левофлоксацин, фторхинолон 3 поколения, препарат резерва; гатимак – гатифлоксацин, фторхинолон 4 поколения, препарат резерва; ципринол – ципрофлоксацин, фторхинолон 2 поколения, не рекомендован для лечения пневмонии в этой группе);

б) нарушения в дозировке были в 11% (например: амоксиклав был назначен в/в по 1200 мг х 2 раза – при в/в введении только трехкратно, т.к. препарат времязависимый; гатимак был назначен в/в по 500 мг х 2 раза – препарат назначается только однократно при парентеральном и пероральном приемах, как дозозависимый);

в) длительная парентеральная терапия была в 78% случаях (например: локсоф назначен в/в по 500 х 1 раз 10 дней, цефтриаксон назначен по 1,0 г в/в 2 раза в день 8 дней – не используется ступенчатая терапия).

2. Пневмонии, получавшие повторную антибактериальную терапию:

а) нерациональная замена антибиотика в 35% (например: лораксон на цефтриаксон – это цефтриаксон, произведенный разными компаниями, аугментин на амоксиклав – это защищенный амоксициллин, произведенный разными компаниями);

б) длительная парентеральная терапия была в 82%.

3. При крайне тяжелых пневмониях:

а) не назначены антибиотики в 12% - смерть наступила в течение первого часа пребывания в больнице;

б) отсрочка введения 1 дозы - 62% - госпитализированы в ОРИТ, назначены 2 антибактериальных препарата, время введения более 8 часов от момента поступления (связано с отсутствием данных препаратов в ЛПУ);

в) назначение 1 антибактериального препарата, и то не по стандарту, было в 34% случаев (например, цефазолин по 1,0г в/м 2 раза – цефалоспорин 1 поколения, не рекомендован для лечения пациентов данной группы, путь введения неправильный; амикацин – аминогликозид, рекомендован для лечения госпитальных пнев-

моний или пневмоний, ассоциированных с синегнойной палочкой; метрогил - метронидазол, не рекомендован для лечения пневмоний);

г) нерациональная комбинация в 31% (метрогил + цефтриаксон – комбинация метронидазола с цефалоспорином 3 поколения не рекомендована, цефураксим+амоксиклав – и тот, и другой препарат являются бета-лактамами антибиотиками, их сочетание не имеет клинического значения и не рекомендовано).

Кроме антибактериальных препаратов, пациентам зачастую назначается еще по 3-6 препаратов, не обоснованных этиологически и патогенетически:

а) в 32% пробиотики без наличия клиники дисбактериоза;

б) в 46% муколитики – по 2-3 препарата одновременно;

в) в 36% назначение в/в дезинтоксикационных препаратов пациентам, которые отнесены к 2-3 группе и могут самостоятельно пить и есть;

г) в 22% циклоферон и индукторы интерферона - стимуляция выработки эндогенного интерферона на фоне бактериальной инфекции не имеет смысла;

д) в 27% сульфокамфокаин – стимулятор дыхательного и сосудистого центра, смысла его назначения при нетяжелых пневмониях нет, а при тяжелых этот препарат может привести к снижению АД;

е) в 35% витамины, алоэ – не влияют на длительность течения пневмоний и количество осложнений т.д.

Эти препараты, как правило, сочетаются с ошибками в антибактериальной терапии и не являются определяющими в исходе заболевания, но увеличивают стоимость лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество оказания квалифицированной помощи больным с внегоспитальной пневмонией в регионе еще не на должном уровне. Необходимо отметить следующие недостатки:

- ошибки в диагностике пневмоний на амбулаторном этапе в 51% случаях: гипердиагностика – 29%; гиподиагностика – 32%;

- ошибки в диагностике пневмоний на этапе стационарного лечения до 39%: гиподиагностика – 14%, гипердиагностика – 25%;

- ошибки в формулировке диагноза до 46%, влекущие за собой ошибки в выборе правильной тактики до 44%;

- ошибки в лечении достигают 35% в правильности выбора антибиотика, до 62% – в выборе пути введения, до 30% – в дозе и кратности введения.

Для врача чрезвычайно важно ориентиро-

ваться уверенно в тех клинических состояниях, при которых положительный эффект от антибактериальной терапии незначительный и вероятность их необоснованного назначения велика. Абсолютное большинство инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) вызываются вирусами, характеризуются высокой вероятностью самоизлечения, что делает неоправданным назначение антибиотиков в этих случаях. Анти-

бактериальная терапия находится сейчас в критическом периоде из-за растущей антибиотикорезистентности, с одной стороны, и снижения вложений в разработку новых антибиотиков, с другой. Постоянное повышение уровня за счет образовательных программ, обучающих семинаров, школ антибиотикотерапии, строгое следование принятым стандартам – единственный путь уменьшить ошибки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внегоспитальная пневмония: этиологические и клинические особенности, диагностика, лечение / Ю.И.Фещенко, Т.А.Перцева, Т.В.Киреева, Р.А.Бонцевич и др. – К.: 2007.

2. Чучалин А.Г., Страчунский Л.С. Пневмонии. – М.: 2006.

3. Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии. – М.: 2002.



УДК: 616.24-002-053.2:615.33

Л.Р. Шостакович-Корецкая

ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

*Днепропетровская государственная медицинская академия
кафедра инфекционных болезней
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Р. Шостакович-Корецкая)*

Ключевые слова: внебольничные пневмонии у детей, бета-лактамы, защищенные пенициллины

Key words: extrahospital pneumonia in children, beta-lactames, defended penicillines

Резюме. *Обговорюються епідеміологічні аспекти пневмонії у дітей. Описано сучасні тенденції в етіології сучасної пневмонії. У зв'язку з хорошою біодоступністю та антимікробною активністю амоксицилін-клавуланат є надійним сучасним препаратом для лікування пневмоній у дітей.*

Summary. *Epidemiologic aspects of pneumonias in children are discussed. Modern tendencies in etiology of update pneumonia are described. Due to a good bioavailability and antimicrobial activity amoxycillin-clavulant is a reliable present-day drug for the treatment of pneumonias in children.*

Цель. Обсудить современную стратегию менеджмента пневмонии и роль защищенных пенициллинов в лечении пневмонии у детей.

Задачи. В этой статье педиатрам, пульмонологам предлагается обсудить следующее:

1. Обсудить эпидемиологические аспекты пневмонии у детей.

2. Описать современные тенденции в этиологии современной пневмонии.

3. Рассмотреть современные рекомендации по менеджменту внебольничной пневмонии.

4. Оценить существующие возможности выбора стратегии антибактериальной терапии пневмонии

5. Обсудить специфические классы антибиотиков, используемых в клинической педиатрической практике.

6. Проанализировать тенденции развития резистенции респираторных патогенов к антибиотикам.

7. Привести обзор данных по использованию бета-лактамов в лечении пневмонии.

8. Обсудить роль бета-лактамов/бета-лактамазы ингибиторов (защищенные пенициллины) в терапии современных пневмоний с учетом динамики резистентности пневмококка.

9. Рассмотреть преимущества амоксициллина-клавуланата по фармакокинетике, антибактериальному спектру и чувствительности респираторных патогенов в сравнении с другими классами антибиотиков

10. Обсудить оптимальные подходы к использованию защищенных пенициллинов при пневмонии у детей, включая дозирование, способ

введения, эффективность, побочное действие, взаимодействие с лекарствами.

Пневмония – одно из наиболее распространенных заболеваний в практике терапевтов и педиатров [1,3,6,10,17]. Несмотря на современные возможности антибиотикотерапии, пневмонии относятся к серьезным заболеваниям, занимающим 6-е место в структуре смертности от инфекционных болезней [3,13]. Течение пневмонии может варьировать от легкого до среднетяжелого или тяжелого, что определяет условия проведения терапии: госпитальные или амбулаторные. Практическое значение для врача имеет понимание того, что презентация пневмонии у детей варьирует в зависимости от возраста и других условий и медицинских факторов. Современный менеджмент пневмонии сфокусирован на достижении максимально эффективной антибиотикотерапии при относительно низких затратах на медикаменты. В данной статье обсуждается также экономическая эффективность применения амоксицилина-клавуланата(аугментин) при пневмониях у детей.

Классификация.

В зависимости от условий развития инфекционного процесса принято делить пневмонии на внебольничные (домашние) и госпитальные (внутрибольничные, нозокомиальные) [1,3,6]. Кроме того, выделяют пневмонии новорожденных: внутриутробные (врожденные) и постнатальные (приобретенные) Выделяют также пневмонии при иммунодефицитах, вентилятор-ассоциированные пневмонии, возникающие при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). К внебольничной пневмонии относят пневмонию, возникшую в обычных условиях, к госпитальной – пневмонию, которая развилась через 48 часов после поступления в стационар или в течение 48 часов после выписки. К внутриутробным относят пневмонии, развившиеся в первые 72 часа жизни ребенка [1, 3].

Практическому врачу важно иметь весь комплекс современной методической информации, так как в большинстве случаев именно при первом визите на догоспитальном этапе приходится решать вопросы диагностики, классификации, оценки тяжести и выбора эмпирической терапии, а также, взвесив все обстоятельства и факторы, определить условия проведения терапии: амбулаторные или госпитальные.

Эпидемиология.

Эпидемиологические данные варьируют в разных странах и зависят от методических подходов к осуществлению регистрации эпизодов пневмонии. В США каждый год регистрируется

2-3 миллиона больных внебольничной пневмонией, 10 миллионов визитов к врачам, 500.000 госпитализаций и 50.000 смертельных исходов от пневмонии ежегодно. Общие затраты для системы здравоохранения США составляют \$ 23 миллиарда в год [6,10,17]. Среди госпитализированных больных летальность от пневмонии составляет в среднем 14 %, хотя в тяжелых случаях она может достигать 30-40% [6]. Уровень смертности от пневмонии в США увеличился на 59% с 1979 по 1994 за счет увеличения в популяции лиц старше 65 лет, а также влияния определенных медицинских факторов. Как факторы риска заболеваемости и смертности от внебольничной пневмонии рассматриваются: возраст, хронические заболевания легких, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания, диабет, иммуносупрессия, нейтропения, курение и алкоголизм [6,10].

Эпидемиологические данные в педиатрической популяции еще более значительно варьируют. По данным Эпидемиологической Референс Группы ВОЗ (Rudan, 2004), основанным на 28 исследованиях, медиана регистрируемых клинических случаев пневмонии у детей составляет 0,28 эпизода на ребенка в год. 25-75% интерквартильный ранг составил 0,21-0,71. Это эквивалентно ежегодному уровню заболеваемости в 150,7 миллиона новых случаев, из которых 10-20 миллионов(7-13%) тяжелые и требуют госпитализации. 95% всех клинических эпизодов пневмонии у детей младшего возраста возникает в развивающихся странах [10,14]. Пневмония чаще встречается у детей раннего и дошкольного возраста, чем у детей школьного возраста, подростков. По данным экспертных групп ВОЗ (WHO's Global Burden of Disease 2000 Project), инфекции нижних дыхательных путей занимают 2-е лидирующее место среди детей младше 5 лет (около 2,1 миллиона (19,6%). По данным В.К. Таточенко и соавт. [3], заболеваемость пневмонией в России, согласно результатам исследований, проведенных с должным рентгенологическим контролем, находится в пределах от 4 до 17 на 1000 детей, в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Она повышается в периоды эпидемий гриппа. Частота внутриутробных пневмоний точно не определена. В Украине показатель заболеваемости пневмонией среди взрослого населения составляет 4,0 на 1000 населения, в педиатрии этот показатель минимум в 2 раза больше. Так как пневмония относится к группе заболеваний, не требующих экстренного извещения, можно предположить, что истинные показатели могут быть в несколько раз больше. В

2002 г. в Украине распространенность неспецифических заболеваний нижних дыхательных путей составила 24 000, смертность — 65 случаев на 100 000 населения, удельный вес неспецифических заболеваний органов дыхания в структуре всех впервые выявленных заболеваний достиг почти 38%.

Основные этиологические факторы пневмонии.

Результаты проведенных аналитических исследований показали, что в 40-60% случаев этиология пневмонии остается невыясненной [16]. Как видно из таблицы 1, наиболее часто выделяемым патогеном при внебольничной пневмонии остается пневмококк (*Streptococcus Pneumoniae*), который определяется у 2/3 больных бактериальной пневмонией.

Пневмококк – превалирующий патоген, вызывающий внебольничную пневмонию в популяции здоровых. Он также часто вызывает пневмонию у иммунокомпрометированных пациентов с внебольничной пневмонией.

Частота этого патогена при внебольничной пневмонии имеет особое значение в связи с увеличением резистентности к пеницилинам, цефалоспорином и макролидам. Из других патогенов, вызывающих внебольничную пневмонию, следует выделить *Haemophilus influenzae* (3-10%), *Moraxella catarrhalis*, реже *Staphylococcus aureus* (3-5%). *Moraxella catarrhalis* становится все более распространенным патогеном у иммуносупрессированных госпитализированных пациентов. В большинстве стран гемофильная палочка – превалирующий патоген внебольничной пневмонии у младенцев и детей раннего возраста, хотя с введением вакцинации его значимость существенно уменьшается.

В Украине в календарь прививок уже введена вакцинация против гемофильной инфекции, но в настоящее время частота выделения *H. influenzae* колеблется от 10% до 14%. Из других патогенов в последнее время выделяют некоторые грамотрицательные бактерии, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichiacoli*, *Proteus*, *Enterobacter*, and *Pseudomonasaeruginosa*, и анаэробные организмы полости рта [6,10,14].

Атипичные микроорганизмы, ассоциированные с пневмонией, включают: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, а также вирусы: influenza, respiratory syncytialvirus (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, эндемические грибы (histoplasmosis and coccidioidomycosis).

Частота пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, составляет 18-20% всех случаев внебольничной пневмонии, возникает часто у ам-

булаторных больных с легким течением болезни. Микоплазменную пневмонию часто называют «ходячая пневмония», она довольно часто встречается у детей старше 5 лет и особенно в юношеском возрасте. Вирусы документированы у 45% детей, 23% детей имеют конкурентные бактериальные инфекции [1,3,10].

Legionella pneumophila ответственна за 15% внебольничной пневмонии у взрослых в регионах с теплым влажным климатом и не характерна для детского возраста. Анаэробная инфекция также более характерна для взрослых и возникает в основном у пациентов, имеющих стоматологические проблемы и плохую гигиену полости рта.

P. carinii имеет тенденцию поражать ВИЧ-инфицированных пациентов с низким содержанием CD4-клеток.

Таблица 1

Патогены, вызывающие внебольничную пневмонию

<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Грам-негативные (включая <i>Pseudomonas</i>)</p>	<p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Franciscella tularensis</i> <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Legionella pneumophila</i> Грибы Viruses</p>
---	---

Coccidioides инфицирует лиц, путешествующих в определенные районы, в частности юго-запад Америки. Отмечается также определенная зависимость характера возбудителей пневмонии от сезона: так, в зимние месяцы пневмония преимущественно вызывается пневмококком и гемофильной палочкой, в то время как микоплазменная пневмония преобладает поздней осенью и зимой. *S. pneumoniae* может вызывать пневмонию круглый год.

Этиологическими факторами внутригоспитальных (нозокомиальных) пневмоний чаще всего становятся: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*. У детей с иммунодефицитом частыми возбудителями пневмонии являются *Pneumocystis carinii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, микобактерии, грибы.

Респираторные патогены и резистентность к антибиотикам.

Еще относительно недавно антибиотики, рекомендуемые для лечения внебольничной пнев-

мони, были весьма эффективны, однако сейчас ситуация меняется с драматической скоростью. Эта ситуация совершенно идентична как для взрослого населения, так и для педиатрического. По данным ряда авторов [4,6], в последние годы такие распространенные возбудители пневмонии, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, все чаще не чувствительны к антибиотикам, в частности, к пенициллину и макролидам. Антибиотикорезистентность возникает, когда бактерии используют различные механизмы, в частности синтез бета-лактамаз, препятствующие эффективному действию антибиотиков на бактерии и их элиминацию. В результате этого бактерии не только не погибают, но продолжают размножаться, что приводит к персистенции инфекции и возможным опасным ее проявлениям. Кроме того, широкое, нерациональное использование антибиотиков способствует увеличению антибиотикорезистентности.

В таблице 2 приведены данные о частоте продукции бета-лактамазы при пневмонии у детей.

Таблица 2

Частота выделения штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, основными респираторными патогенами у детей (%)*

Основные возбудители	Частота бета-лактамаз-продуцирующих штаммов (%)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (P-hemolyt. Group A)	достоверных данных нет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	до 32
<i>Haemophilus Influenzae</i>	20-34

* - по данным Red Book, 1994: J.P. Sanford, 1994; P. Geslin. 1995; R. Cohen. 1997

Согласно информации Департамента Отоларингологии (Head and Neck Surgery Hospital, Detroit, Mich, 2006), за последнее время произошло увеличение резистентных штаммов пневмококка на 20% ,что делает выбор антибиотика очень важным на старте лечения.

Менеджмент внебольничной пневмонии.

Решая вопрос о старте антибактериальной терапии, врач практически всегда принимает решение эмпирически, поскольку получение результатов исследования культуры мокроты и чувствительности к антибиотикам требует определенного времени и, к сожалению, остается проблематичным в амбулаторных условиях.

Вместе с тем, назначая эмпирическую терапию, врач принимает на себя большую ответственность, и от его компетенции зависит эффективность лечения. В идеале эмпирическая терапия должна основываться на следующих принципах:

- 1) исследование мазков мокроты по Грамму;
- 2) результаты выделения культуры: кровь, мокрота, серологические и другие диагностические тесты;
- 3) учет возраста, преморбидного фона, сопутствующих заболеваний (факторы риска);
- 4) условия развития болезни ;
- 5) клиническая картина;
- 6) эпидемиология вероятных патогенов и потенциальная резистентность;
- 7) антимикробный профиль, направленный на эрадикацию возбудителя;
- 8) профиль безопасности и стоимость.

Поскольку в большинстве случаев врач не располагает всеми данными, назначение стартовой антибактериальной терапии должно базироваться на учете большинства наиболее распространенных патогенов [10,14,16] и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Наиболее полно идеология по алгоритму лечения внебольничной пневмонии отражена в рекомендациях Центра по Контролю и Предупреждению болезней-CDC(2000). Из рисунка 1, представляющего алгоритм менеджмента внебольничной пневмонии согласно рекомендациям CDC, важная роль роль в стартовой терапии отводится бета-лактамам или их сочетаниям с макролидами , особенно на госпитальном этапе. В настоящее время в дополнение к рекомендациям CDC существует два модифицированных руководства по лечению внебольничной пневмонии у взрослых: ATS (2001) и IDSA (2000), основанные на категорийном разделении пациентов для определения тактики терапии. В соответствии с рекомендациями ATS больные делятся на категории в зависимости как от условий проведения лечения (амбулаторные, госпитальные, отделения интенсивной терапии), так и от наличия сопутствующих заболеваний и модифицирующих факторов, включающих резистентные штаммы пневмококка и грамотригательную инфекцию и синегнойную палочку [13].

Аналогично ATS, IDSA рекомендации также используют разделение больных на категории, но при этом делают упор на необходимость тестирования на этиотропный агент. Рекомендуются также проведение рентгенографии, определение количества лейкоцитов крови и окраска мокроты по Грамму с получением бакте-

риальной культуры и чувствительности или без нее. Несмотря на некоторые различия, оба руководства достаточно похожи. В обоих руководствах предпочтение отдается макролидам и доксициклину, но IDSA также рекомендуют фторхинолоны. Различия также имеются в отношении амбулаторных больных, имеющих факторы риска. В этих случаях для больных ATS рекомендуют использовать макролиды или доксициклин в сочетании с бета-лактамами. В таблице 3 приведены данные по наиболее широко используемым антибиотикам у взрослых при внебольничной пневмонии в соответствии с указанными руководствами ATS и IDSA. Анализируя эти данные, следует обратить внимание на тот факт, что эти рекомендации не могут быть адекватными для педиатрии по нескольким соображениям:

1. У детей неприемлемы тетрациклины и фторхинолоны в силу существующих возрастных ограничений и побочных действий.

2. Преобладающим этиологическим фактором в развитии пневмонии у детей являются пневмококк и гемофильная палочка, что делает также малообоснованным назначение в качестве стартовой терапии макролидов.

3. Учитывая тот факт, что в развитии резистентности к антибиотикам все более значимой становится способность респираторных патогенов вырабатывать бета-лактамазы, «золотым стандартом» стартовой терапии пневмонии у детей и подростков, да и у взрослых пациентов остаются бета-лактамы антибиотиками.

В этом плане наиболее оптимальными представляются рекомендации CDC. Рабочая группа CDC по антибиотик-резистентному *Streptococcus pneumoniae* (DRSPTWG) недавно опубликовала рекомендации по менеджменту внебольничной пневмонии. Эта группа была организована в связи с увеличением случаев резистентности пневмококка [4,14].

Рекомендации этой группы ориентируют на использование бета-лактамов и макролидов аналогично рекомендациям ATS.

В этом плане наиболее оптимальными представляются рекомендации CDC. Рабочая группа CDC по антибиотик-резистентному *Streptococcus pneumoniae* (DRSPTWG) недавно опубликовала рекомендации по менеджменту внебольничной пневмонии. Эта группа была организована в связи с увеличением случаев резистентности пневмококка [4]. Рекомендации этой группы ориентируют на использование бета-лактамов и макролидов аналогично рекомендациям ATS. Однако CDC рекомендации отличаются от IDSA

тем, что CDC не отдает предпочтение фторхинолонам при внебольничной пневмонии, за исключением ситуаций, когда пенициллин-резистентный пневмококк выделяется у пациентов с аллергией к пенициллину, а также в случае отсутствия эффекта при использовании препаратов первого выбора или при наличии грамотрицательной флоры.

Таким образом, CDC-рекомендации для эмпирической терапии для взрослых включают: макролиды, доксициклин, и оральные бета-лактамы, такие как цефураксим, амоксициллин или амоксициллин-клавуланат. Эти бета-лактамы показывают отличную антипневмококковую активность. В большинстве существующих рекомендаций для детей препаратом выбора стартовой терапии внебольничной терапии являются амоксициллин и амоксициллин-клавуланат [5, 10, 11]. В рекомендациях по лечению внебольничной пневмонии Британского торакального общества подчеркивается, что амоксициллин должен быть препаратом первого выбора у детей, так как он способен покрыть, в отличие от других бета-лактамов антибиотиков, все основные патогены внебольничной пневмонии у детей, хорошо переносится и не требует больших финансовых затрат. Альтернативой является назначение амоксициллина-клавуланата, цефаклора, эритромицина, кларитромицина и азитромицина. Макролиды должны использоваться у детей старше 5 лет при подозрении на микоплазменную и хламидийную пневмонию.

Клиническое использование бета-лактамов и бета-лактамазы – ингибиторов (защищенные пенициллины) в лечении пульмональных инфекций.

Мишенью действия бета-лактамов при взаимодействии с микробной клеткой являются ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов – пептидогликана. Эти ферменты получили название пенициллинсвязывающие белки благодаря способности связываться с пенициллином и другими беталактамами.

Результатом связывания беталактама и пенициллинсвязывающих белков является инактивация микробной клетки и ее гибель.

Спектр активности бета-лактамов достаточно широк: от более узконаправленных на грамположительные кокки (пенициллин, оксациллин, метициллин) до расширения активности в отношении как грамотрицательных кокков, так и грамотрицательных бацилл (пиперациллин,

тикалциллин, мезлоциллин). Как уже было отмечено выше, среди бета-лактамовых антибиотиков амоксициллин является препаратом выбора во всех существующих стандартах эмпирической терапии у амбулаторных больных внебольничной пневмонии в случаях чувствительных штаммов пневмококка. Он отличается хорошей активностью, привлекательной фармакокинетикой, имеет более удобные формы выпуска и

режим дозирования, чем пенициллин и ампициллин, лучше переносится и имеет невысокую стоимость. В последнее время пенициллин не рекомендуется в качестве препарата первого выбора при внебольничной пневмонии в связи с ростом частоты продуцирования бета-лактамаз гемофильной палочкой, анаэробами и *M. catarrhalis*. Кроме того, пенициллин неактивен в отношении атипичных микроорганизмов.

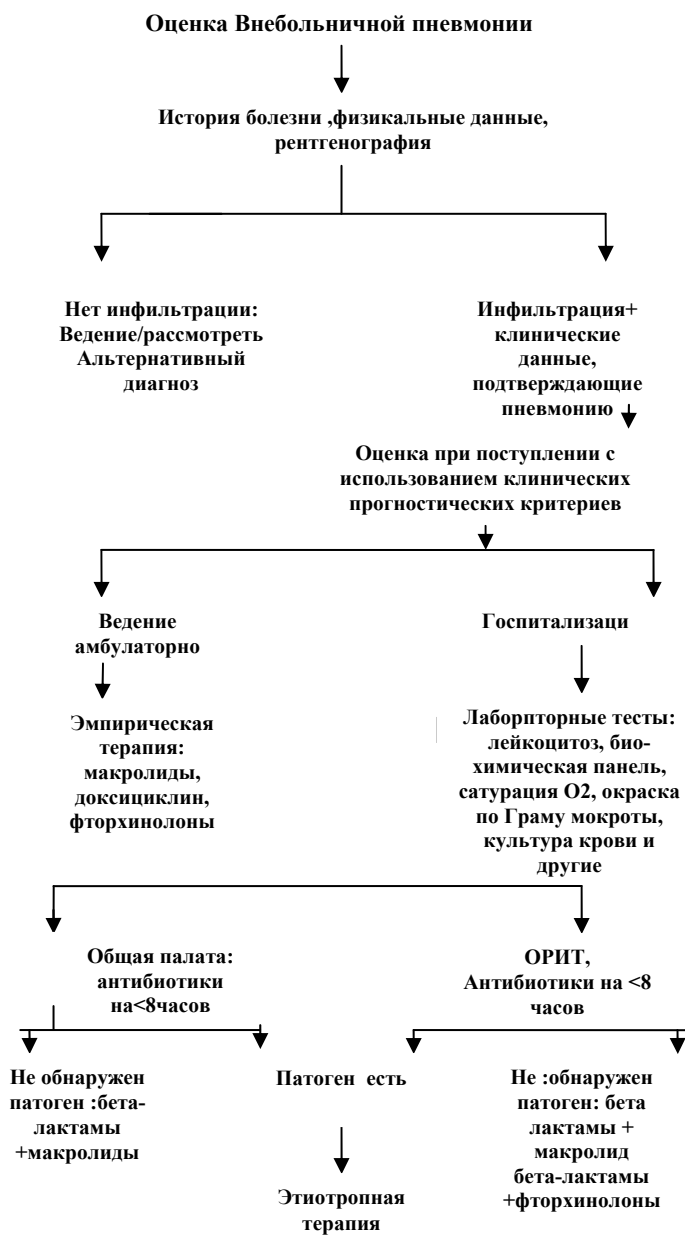


Рис. 1. Алгоритм диагностики и менеджмент внебольничной пневмонии (по Bartlett et al. , 2000)

**Наиболее часто применяемые антибиотики
в лечении внебольничной пневмонии у взрослых (9)**

Препарат	Доза	Побочный эффект
<i>Tetracyclines</i> Doxycycline (Vibramycin Vibra-Tabs)	100mg ПОх2	ЖКТ, фотосенсибилизация
<i>Beta-lactams</i> Penicillin V	500mg ПОх4	Аллергия, ЖКТ
Penicillin G	1-3 MU В/В,к.4 ча	
Amoxicillin (Amoxil)	500mg ПО к 8ч or 875mg	
Amoxicillin/Clavulanate (Augmentin)	875/125mg ПО к12ч	
Ampicillin/sulbactam (Unasyn)	5-3g В/В к 6ч	
<i>Cephalosporins</i> <i>2nd generation</i> cefuroxime axetil (Ceftin)	500mg ПОх 2	Тромбофлебиты и боль в месте инъекций, аллергия, ЖКТ
cefuroxime	0.75-1.5g В/В к8ч	
cefprozil (Cefzil)	500mg ПОх2	
<i>3rd generation</i> cefepodoxime proxetil (Vantin)	200mg ПО х2	
cefotaxime (Claforan)	1g В/В к6-8ч	
ceftriaxone (Rocephin)	1g В/В к24ч	
<i>Fluoroquinolones</i> Levofloxacin (Levaquin)	500mg ПО илиВ/В x1	Рвота, тошнота, абдоминальная боль, нарушение сознания, Фотосенсибилизация
Moxifloxacin (Avelox)	400mg ПО х1р/д	
Gatifloxacin (Tequin)	400mg ПО или В/Вх1р/д	
<i>Macrolides</i> Azithromycin (Zithromax)	500mg ПО х 1 or 500mg В/В потом250mg ПО к24ч 4дня	Рвота, диарея, абдоминальная и головная боль, головокружение
Clarithromycin (Biaxin, Biaxin XL)	500mg ПО х2 Biaxin XL □1000mg PO 1р/д	
Erythromycin (Ery-tab, E-mycin, Erys, PCE, Erythrocin, Eosone, EES)	500mg ПО к 6ч или 500mg -1000mg В/В к 6ч	

**Бета-лактамы/Бета-лактамазы ингибиторы
в лечении пневмонии.**

В этой группе центральное место для лечения внебольничной пневмонии как у детей, так и у других возрастных групп, занимает амоксициллин /клавуланат (аугментин). В этой группе находятся также ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, которые активны в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы таких, как *H. influenzae*, и *M. catarrhalis*, но реально они не имеют преимуществ перед пенициллинами, цефалоспорины в отношении пенициллин-чув-

ствительных штаммов *S. pneumoniae*. Однако эти антибиотики, несомненно, полезны в лечении анаэробных инфекций. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что комбинация амоксициллин/клавуланат (аугментин) имеет также хорошую активность в отношении анаэробов, а наличие пероральных форм дает возможность успешно лечить анаэробные инфекции в домашних условиях [15], в то время как остальные представители этого класса существуют только в парентеральных формах и должны использоваться в условиях стационара. Таким образом, наличие клавуланата в форме амоксицил-

лин/клавуланат (аугментин) делает данную комбинацию защищенной от разрушительного действия бета-лактамаз.

Клавуланат.

Клавуланат – представляет собой бициклический β-лактам, который не содержится ни в ядре пенициллина, ни в цефалоспорине. Это метаболит, который был обнаружен в культуре *Streptomyces clavuligerus* и был изолирован в начале 70-х. Клавуланат был первым бета-лактамым ингибитором, который стал успешно использоваться в практике, стал известен в литературе как суицидальный ингибитор как интрацеллюлярных, так и экстрацеллюлярных β-лактамаз, демонстрирующий дозозависимый эффект и конкурентную ингибицию. Он демонстрирует высокую аффинность для класса А β-лактамаз. Это широкий спектр β-лактамаз, который включает плазмидные энзимы, характерные для членов семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*и хромосомные β-лактамазы таких бактерий, как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* *Moraxella catarrhalis*. Частота резистентности, обусловленной бета-лактамазами, продолжает расти каждый год, но большинство β-лактамаз успешно ингибируется клавуланатом [11].

Фармакокинетические характеристики клавуланата оптимально поддерживаются в комбинации с амоксициллином, а также тикарциллином, что значительно повышает эффективность терапии, однако последний менее эффективен в отношении пневмококка. И уже более 20 лет клавуланат широко используется для лечения широкого спектра инфекций [11].

В таблице 4 показана сравнительная активность различных антибиотиков (АБ) .

Таблица 4

Активность* АБ против *S. pneumoniae* в Европе [8] (по результатам исследования PROTEKT, 1999-2000 г.г.)

Пенициллин G	73,2 %
АУГМЕНТИН	97,5%
Цефаклор	70,2%
Цефиксим	73,2%
Азитромицин	75,1%
Кларитромицин	75%
Эритромицин А	74,9%
Ко-тримаксазол	66,3%
Тетрациклин	75,9%
Левифлоксацин	99,8%

Использовались критерии чувствительности NCCLS
Адаптировано из D. Felmingham et al Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *S. pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study and comparative in vitro activity of the ketolide, telitromocin. JAC (2002) 50, suppl, s1, 25-37

Из приведенной таблицы 4 видно, что аугментин показывает наиболее высокую активность по отношению к пневмококку, несколько уступая только левофлоксацину, который имеет возрастные противопоказания в педиатрии. Известно, что эффективность антибиотика определяется его антимикробной активностью. Ниже приведены данные (рис. 2), показывающие значительный приоритет аугментина в этом важном аспекте.

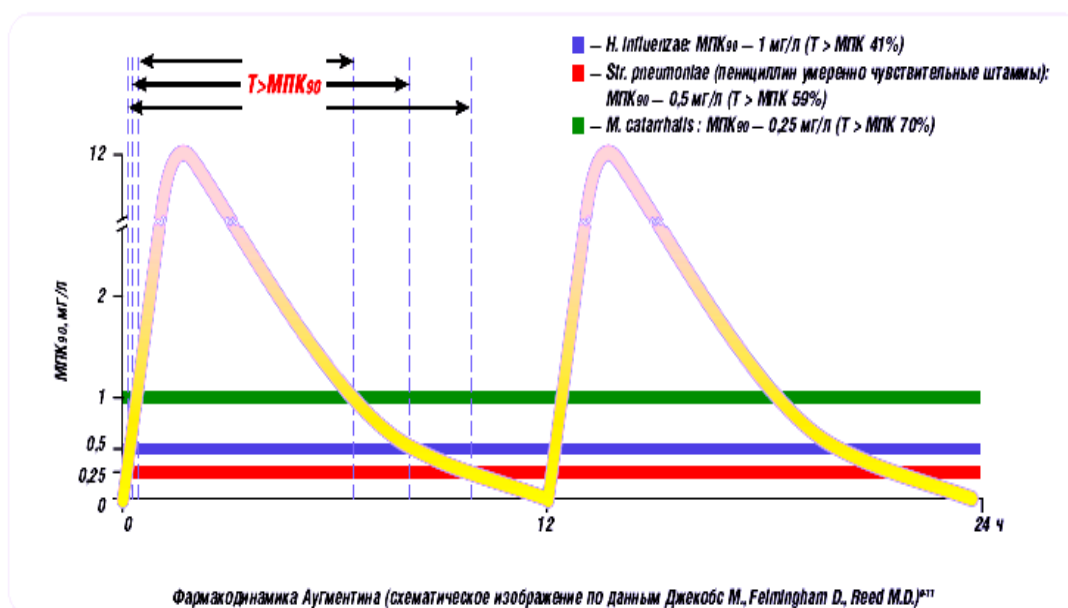


Рис. 2. МПК₉₀ Аугментина для основных респираторных патогенов [17]

В частности, проведенные исследования показали, что амоксициллин/клавуланат (аугментин) является единственным пероральным β-лактамом, концентрация в сыворотке крови которого превышает МПК90 для всех трех ведущих респираторных возбудителей в течение >40% длительности интервала дозирования. На основании сравнительных данных по изучению эпидемиологии респираторных патогенов, динамики резистентности в рамках международного мониторингового исследования Alexander Project, проведенного на протяжении 1998-2000 г.г. в 26 странах, АУГМЕНТИН рекомендован как препарат первого выбора для лечения инфекций респираторного тракта. Использование аугментина позволяет рационально решать основные задачи менеджмента внебольничной пневмонии как у детей так и у взрослых за счет приведенных ниже факторов:

1. Высокая активность препарата в отношении предполагаемых возбудителей (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*).
2. Создание терапевтических концентраций в тканях и жидкостях органов дыхания.
3. Минимальная индукция резистентности.
4. Оптимальный профиль безопасности.
5. Удобство формы выпуска и режима дозирования (пероральные и парентеральные формы, 2-кратное применение) - лучший комплайнс.
6. Оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

Хороший комплаенс в педиатрической практике очень важен - он обеспечивается тем, что АУГМЕНТИН суспензия назначается 2 раза в день, что позволяет значительно сократить затраты на лечение и снизить количество побочных эффектов в 2,8 раза [2]. Кроме того, в амбулаторных условиях пероральные формы антибиотиков предпочтительны, они более удобны для больного, более выгодны по стоимости и дают меньшее количество побочных эффектов. Возможность ступенчатой терапии у детей старшего возраста (17-18 лет) с переходом от парентеральной к пероральной форме также значительно

расширяет возможности маневрирования при ведении больных пневмонией как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях. Такая ступенчатая терапия имеет не только клиническое, но и экономическое значение.

В аспекте приведенных данных можно заключить, что амоксициллин-клавуланат (аугментин) является надежным современным оружием в продолжающейся борьбе с основными возбудителями пневмонии и бактериальной резистентностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже при постоянном введении новых антибиотиков пневмония остается серьезной угрозой и причиной заболеваемости и смертности детей в связи с увеличением резистентности возбудителей пневмонии, которая значительно варьирует. Стартовая антибактериальная терапия должна иметь высокую степень активности как в отношении основных респираторных патогенов. Если возбудитель идентифицирован, терапия должна быть откорректирована с учетом целенаправленного выбора наиболее эффективного, безопасного антибиотика. Правильный выбор стартовой терапии и внимательный мониторинг течения болезни являются ключевыми звеньями в достижении оптимального результата и благоприятного исхода пневмонии. Поскольку многочисленные исследования подтверждают роль *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* в развитии пневмонии у детей, а также увеличение частоты продукции бета-лактамаз этими патогенами, защищенные пенициллины являются препаратами первого выбора в стартовой терапии. В аспекте приведенных данных об антимикробной активности, биодоступности, фармакокинетики, комплаентности можно заключить, что амоксициллин-клавуланат является надежным современным оружием в продолжающейся борьбе с основными возбудителями пневмонии и бактериальной резистентностью в практике врача-педиатра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш С.И. Антимикробная терапия распространенных заболеваний в детском возрасте // Практическое руководство для врачей. - К.: 2004. - 96 с.
2. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/ фармакодинамических параметров // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2004. - Т. 6, №1. - С. 22-31.
3. Таточенко В.К., Катосова Л.К. Этиология и лечение пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - №1. - С. 14-19.
4. Anonymous. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. - 2001. - Vol. 163. - P.1730-1754.
5. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood // Thorax. - 2002. - Vol. 57. - P. 1-24.

6. Cunha B. Community acquired pneumonia // *Medical Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 85, N 1. – P. 43-71.
7. Felmingham D. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *S. pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study and comparative in vitro activity of the ketolide, telitromocin // *JAC.* – 2002. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 25-37.
8. Fine Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / Bartlett J.G., Scott F. Dowell, Lionel A. Mandell et al. // *Clinical Infectious Diseases.* – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.
9. Finlay J., Miller L., James A. Poupard © 2003 The British Society for Antimicrobial Chemotherapy A review of the antimicrobial activity of clavulanat / *J. Antimicrobial Chemotherap.* – 2003. – Vol. 52. – P. 18-23.
10. Fish D. Pneumonia. Pharmacotherapy Self Assessment Program. Kansas City MO // *Amer. College Clinical Pharmacy.* – 2001. – P. 191-208.
11. Food and Drug Administration. The Pediatric Exclusivity Provision: Status Report to Congress. – Rockville, 2001.
12. Green D., San Pedro G. Empiric therapy of community-acquired pneumonia. // *Seminars Resp. Infection.* – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 227-233.
13. Hoberman. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (AugmentineR) for treatment of acute otitis media in children // *Pediatric Infection Disease J.* – 1997. – N5.
14. Lynch J., Martinez F. Clinical relevance of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* for community acquired pneumonia // *Clin. Infectious Diseases.* – 2002. – Vol. 34. – P. 27-46.
15. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance / Heffelfinger J., Dowell S., Jorgensen J. et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, N 10. – P. 1399-1408.
16. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults / Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. // *Clin Infectious Disease.* – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.
17. Tse J., Cosep L. Aminimanizani, PharmD Mark A. Gill, PharmD FASHP, FCCP, Community-Acquired Pneumonia site CPhA's website at: www.cpha.com. – 2000.



УДК 616.24-002-007.272-036.1:616.23/.24-002:616.98

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна,
О.В. Братусь**

РОЛЬ КОЛОНІЗАЦІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ БАКТЕРІАЛЬНОЮ ФЛОРОЮ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічне системне запалення, маркери, бактеріальна колонізація, нижні дихальні шляхи*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, chronic systemic inflammatory state, markers, bacterial colonization, low respiratory tract*

Резюме. *Хроническое системное воспаление (ХСВ) находится в центре внимания при изучении проблем менеджмента больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Кроме того, известно, что бактериальная флора влияет на формирование и течение заболевания. В связи с этим нами были изучены особенности цитокиновой регуляции ХСВ в зависимости от наличия колонизации нижних дыхательных путей у этой категории больных. Выявлено, что бактериальная колонизация существенно не влияет на сывороточный уровень туморнекротического фактора- α (TNF- α), статистически достоверно снижает уровень гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и несколько повышает уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1). Большой вклад в цитокиновую регуляцию ХСВ при ХОЗЛ вносят *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.*

Summary. *Chronic systemic inflammation (CSI) is in the focus of attention of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Besides, it is known that bacterial agents influence formation and course of this pathology. So we studied the features of cytokinic regulation of CSI in*

*COPD patients according to bacterial colonization of low respiratory tract. We determined that bacterial colonization does not influence serum level of tumor-necrosis factor- α (TNF- α), reliably decreases level of granulocyte macrophage colony-stimulation factor (GM-CSF) and somewhat rises level of soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1). A major contribution into cytokinic regulation of CSI in case of COPD is contributed by *Kl. pneumonia*, *St. aureus*, *E. coli* ma *Ps. aeruginosa*.*

Хронічне запалення (локальне та системне) знаходиться у центрі уваги науковців та клініцистів при вивченні основ менеджменту хворих на ХОЗЛ [5, 8, 9, 11]. З'ясування ролі бактеріальних патогенів у механізмах його реалізації на сьогодні є одним із головних завдань пульмонології.

Існує досить велика кількість публікацій щодо впливу бактеріальної флори на перебіг ХОЗЛ, при цьому вони в основному стосуються загострень патологічного процесу [4, 7]. Значно менша кількість робіт висвітлює питання про значення мікрофлори за умов стабільного перебігу захворювання, у тому числі при різних стадіях ХОЗЛ, про бактеріальну колонізацію, вплив її на формування хронічного запалення у дихальних шляхах та роль у появі наступних інфекційних загострень патологічного процесу.

На сьогоднішній день доведено, що основною умовою участі мікроорганізмів у патогенезі ХОЗЛ є саме їх колонізація, яка розглядається як стан рівноваги між популяцією мікроорганізмів та дефектними системами захисту «хазяїна» (мукоцільярним кліренсом, імунітетом), котрі забезпечують утримання росту та підвищення патогенної дії цих мікроорганізмів. Персистуючі мікроорганізми є важливим елементом, що підтримує хронічне запалення не стільки безпосередньо, скільки опосередковано – через активацію основних клітин-ефекторів (нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, епітеліальних та ендотеліальних клітин) з продукцією ними цитокінів, факторів адгезії, факторів росту та інших молекул запалення [4, 6].

Отже, на сучасному етапі розглядаються додаткові (крім суто інфекційного запалення) мікробіологічні механізми порушення гістоархітектури дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ. Визнається, що інфекційні агенти є обов'язковою складовою частиною формування захворювання і навіть у період ремісії беруть участь у прогресуванні патологічного процесу [4, 10], при цьому роль різних мікроорганізмів у виникненні та підтримці локального і системного хронічного запального процесу при ХОЗЛ має свої особливості.

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було вивчення особливостей цито-

кінової регуляції хронічного системного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від наявності фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою та визначення колонізованого мікробного пейзажу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Основну групу обстежених склали 87 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу (середній вік – $61,0 \pm 1,0$ року, 59 (67,8 %) курців та екскурсів з індексом «пачка/рік» – $35,7 \pm 2,6$). Оскільки 5 чоловіків та 1 жінка були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 93.

Для вирішення задачі щодо можливого впливу колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою на формування хронічного системного запалення при ХОЗЛ усі обстежені були розподілені на дві підгрупи: 1 – хворі без колонізації, 2 – хворі з колонізацією. Кількість досліджень у пацієнтів без колонізації склала 73, з колонізацією – 20.

Рівень туморнекротичного фактору- α (tumor-necrosis factor- α – TNF- α) був визначений у 72 хворих на ХОЗЛ, що увійшли до основної групи (середній вік – $60,8 \pm 1,1$ року), серед яких було 45 (62,5 %) курців та екскурсів з індексом «пачка/рік» $35,3 \pm 2,3$. Оскільки 2 чоловіків та 1 жінка були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 75 (58 – без колонізації та 17 – з колонізацією). Контрольну групу щодо визначення рівня TNF- α склали 16 практично здорових осіб (середній вік – $52,3 \pm 6,4$ року, курців та екскурців – 3 (18,8 %), індекс «пачка/рік» – $11,7 \pm 0,9$).

Рівень гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (granulocyte macrophage colony-stimulation factor – GM-CSF) був визначений у 73 хворих на ХОЗЛ основної групи (середній вік – $60,6 \pm 1,1$ року, 46 (63,0 %) курців та екскурсів з індексом «пачка/рік» – $35,2 \pm 2,3$). Оскільки 2 чоловіків та 1 жінка були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 76 (58 – без колонізації та 18 – з колонізацією). Контрольну групу щодо визначення рівня GM-CSF склали 17 практично здорових осіб (середній вік – $51,1 \pm 5,9$ року, курців та екскурців – 3 (17,6 %) з індексом «пачка/рік» – $11,7 \pm 0,9$).

Рівень розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1 – sICAM-1) був визначений у всіх хворих, що увійшли до основної групи. Контрольну групу щодо визначення рівня sICAM-1 склали 18 практично здорових осіб (середній вік – $52,7 \pm 6,0$ року, курців та екскурців – 3 (16,7 %), індекс «пачка/рік» – $11,7 \pm 0,9$).

На проведення даного дослідження отримувалась інформована згода хворих.

Формулювання клінічного діагнозу проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [2] та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року [3].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою основних бронхообструктивних показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ₁)) проводили методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату Master Screen Body/Diff (“Jager”, Німеччина).

Рівні маркерів системного запалення визначалися кількісними методами у сироватці крові: TNF- α і GM-CSF – за допомогою ELISA-наборів

(Dialcote, Франція), sICAM-1 – за допомогою імуноферментного набору (Biosource, США).

Мікробіологічне дослідження спонтанно ексpectorованого мокротиння проводилося вранці натще після санації ротової порожнини. Для оцінки характеру та репрезентативності мокротиння проводилося цитологічне дослідження з підрахунком кількості нейтрофілів та епітеліальних клітин у полі зору.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [1]. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для незв'язаних виборок виконувалася за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні, дисперсій – за критерієм Фішера. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтами лінійної кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники ФЗД у підгрупах хворих основної групи у залежності від наявності у них фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ у залежності від фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Підгрупи обстежених	Рівень маркера		Достовірність різниці (p)	
	M \pm m	Mгеом	середніх	дисперсій
ОФВ₁ (% до належн.):				
1 – без колонізації	56,4 \pm 2,34	53,3	p ₁₋₂ < 0,01	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією	41,9 \pm 4,17	38,6		
ФЖЄЛ (% до належн.):				
1 – без колонізації	83,7 \pm 2,44	81,6	p ₁₋₂ < 0,001	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією	68,2 \pm 3,47	66,6		
ОФВ₁/ФЖЄЛ (% до належн.):				
1 – без колонізації	55,1 \pm 1,90	52,9	p ₁₋₂ > 0,05	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією	48,9 \pm 4,26	46,1		

Примітки: p – достовірність різниці у порівнянні з відповідною підгрупою; К – контрольна група

За отриманими результатами основні спірометричні бронхообструктивні показники були значно нижчими у хворих на ХОЗЛ з ідентифікованою колонізацією нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою, ніж без неї. Причому у підгрупах хворих значення ОФВ₁ відрізнялись статистично достовірно з підвищеним рівнем значущості (p < 0,01), а значення ФЖЄЛ – з дуже високим рівнем значущості (p < 0,001). За

дисперсією обох показників підгрупи обстежених були порівнюваними (p > 0,05).

Результати визначення сироваткових рівнів маркерів системного запалення у підгрупах обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від наявності фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою наведені у таблиці 2.

Рівні маркерів хронічного системного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Підгрупи обстежених	Рівень маркера		Достовірність різниці (p)	
	M ± m	Mгеом	середніх	дисперсій
sICAM-1:				
1 – без колонізації (n=73)	514,5 ± 36,4	422,8	p ₁₋₂ > 0,05	p ₁₋₂ = 0,072
2 – з колонізацією (n=20)	668,5 ± 94,0	543,9	p _{1-к} > 0,05	p _{1-к} = 0,064
контрольна група (n=18)	415,6 ± 49,0	364,2	p _{2-к} < 0,05	p _{2-к} < 0,01
TNF-α:				
1 – без колонізації (n=58)	5,72 ± 0,45	4,45	p ₁₋₂ > 0,05	p ₁₋₂ > 0,05
2 – з колонізацією (n=17)	6,42 ± 0,91	4,17	p _{1-к} < 0,05	p _{1-к} > 0,05
контрольна група (n=16)	8,17 ± 0,92	7,47	p _{2-к} > 0,05	p _{2-к} > 0,05
GM-CSF:				
1 – без колонізації (n=58)	3,69 ± 0,17	3,55	p ₁₋₂ < 0,02	p ₁₋₂ < 0,0001
2 – з колонізацією (n=18)	3,18 ± 0,11	3,16	p _{1-к} > 0,05	p _{1-к} > 0,05
контрольна група (n=17)	3,38 ± 0,26	3,26	p _{2-к} > 0,05	p _{2-к} < 0,01

П р и м і т к и : p – достовірність різниці у порівнянні з відповідною підгрупою; К – контрольна група

Рівень sICAM-1 в цілому по підгрупі хворих на ХОЗЛ без колонізації мав тенденцію до підвищення порівняно з групою контролю, а при наявності колонізації зростав суттєво, статистично достовірно відрізняючись як за середнім арифметичним, так і за дисперсію (табл. 2). За даними квантилів у хворих без колонізації зростали Q₅₀ та Q₇₅, при цьому Q₂₅ залишався на рівні контрольної групи, в той час як при наявності

колонізації підвищувались рівні усіх квантилів (табл. 3). Максимальні значення sICAM-1 були досить високими (1490,0 нг/мл при колонізації дихальних шляхів та 1300,0 нг/мл без неї), мінімальні – надто низькими (140,0 та 50,0 нг/мл відповідно). Крім того, у підгрупі хворих із колонізацією рівень маркера суттєво залежав від рівня ФЖЄЛ (r = 0,451, p = 0,053).

Таблиця 3

Значення квантилів маркерів хронічного системного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Підгрупи обстежених	Q ₂₅	Q ₅₀	Q ₇₅
sICAM-1:			
1 – без колонізації (n=73)	290,0	380,0	800,0
2 – з колонізацією (n=20)	350,0	400,0	1055,0
контрольна група (n=18)	290,0	340,0	520,0
TNF-α:			
1 – без колонізації (n=58)	4,00	5,50	7,20
2 – з колонізацією (n=17)	4,40	6,00	8,70
контрольна група (n=16)	5,80	7,05	9,65
GM-CSF:			
1 – без колонізації (n=58)	2,90	3,30	4,00
2 – з колонізацією (n=18)	2,90	3,10	3,30
контрольна група (n=17)	2,90	3,10	3,60

П р и м і т к и : Q₂₅ – нижній квантиль; Q₅₀ – середній квантиль (медіана); Q₇₅ – верхній квантиль

Рівень TNF-α у стабільну фазу патологічного процесу не залежав від наявності чи відсутності колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою, будучи в цілому зниженим у хворих на ХОЗЛ порівняно з контрольною

групою. При цьому за даними середнього геометричного у хворих з колонізацією показник був навіть дещо нижчим (табл. 2), хоча за даними квантилів – дещо вищим (табл. 3).

Індивідуальний аналіз сироваткового рівня

TNF- α показав, що як при колонізації дихальних шляхів, так і без неї виявлялись хворі з досить низьким (по 0,10 пг/мл у обох підгрупах) і з досить високим (13,3 та 19,7 пг/мл відповідно) значеннями маркера. Втім, в основній кількості пацієнтів показник коливався близько 5–8 пг/мл ($\pm 0,95$ СІ становив 4,48–8,35 за умов колонізації дихальних шляхів бактеріальною флорою та 4,82–6,61 пг/мл – без неї).

У підгрупі хворих із колонізацією рівень TNF- α не мав кореляційних зв'язків з основними спірометричними бронхообструктивними показниками, тоді як у підгрупі хворих без неї – корелював із співвідношенням ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r = 0,449$, $p = 0,001$).

Рівень GM-CSF у хворих на ХОЗЛ без колонізації мав тенденцію до підвищення у порівнянні з показником у контрольній групі, в той час як у хворих з колонізацією – навпаки, тенденцію до зниження як за даними середніх арифметичних і середніх геометричних, так і за

верхнім квантилем, значно відрізняючись за дисперсією, котра у цій підгрупі була досить невираженою. У підгрупах хворих на ХОЗЛ у залежності від наявності фактору колонізації значення маркера відрізнялись статистично достовірно за усіма показниками (табл. 2, 3), відображаючи пригнічення цитокинової відповіді за умов колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою. При цьому коливання рівня GM-CSF у хворих без колонізації склали 3,35–4,03 пг/мл, а при колонізації – 2,95–3,41 пг/мл. Кореляційних зв'язків між рівнем маркера та бронхообструктивними показниками виявлено не було.

Динаміка сироваткових рівнів вивчених маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від наявності фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою у порівнянні з показниками контрольної групи представлена на рисунку 1.

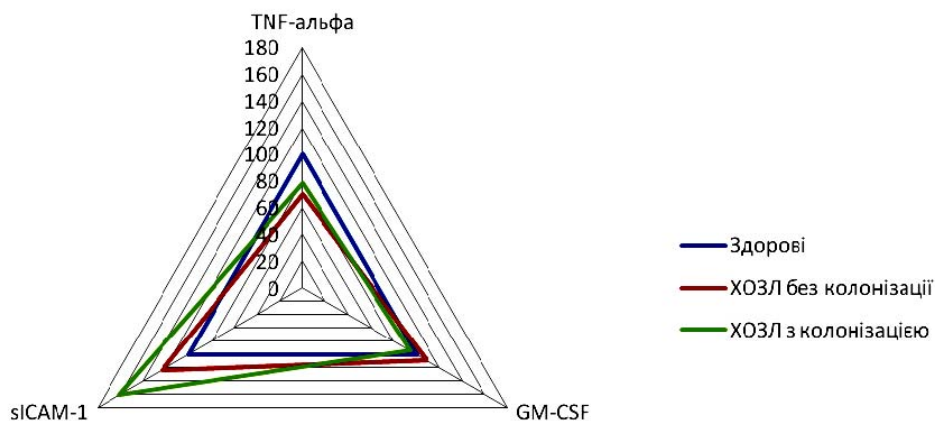


Рис. 1. Динаміка сироваткових рівнів маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від фактору колонізації нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою

Щодо спектру ідентифікованої колонізованої бактеріальної флори, у 4 (20,0 %) дослідженнях він був представлений мікроорганізмами 1-ої лінії (*H. influenzae* та *S. pneumoniae*), у 16 (80,0 %) – мікроорганізмами 2-ої лінії (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa*; табл. 4).

Бактеріальні асоціації спостерігались у 3 (15,0 %) дослідженнях та були представлені в одному випадку мікроорганізмами 1-ої лінії (*H. influenzae* і *S. pneumoniae*), у двох випадках – патогенами 2-ої лінії (*St. aureus* та *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa* та *E. coli*). Слід зазначити, що патогени 1-ої лінії були ідентифіковані у пацієн-

тів через 1-1,5 місяця після інфекційного загострення ХОЗЛ, котре лікувалось із використанням антибактеріальних препаратів.

Привернуло увагу те, що у хворих з I стадією ХОЗЛ колонізованої мікрофлори виявлено не було. 20,0 % припадало на хворих з II стадією ХОЗЛ і значно більше (по 40,0 %) – на хворих з III та IV стадіями захворювання, тобто на хворих із більш вираженими бронхообструктивними порушеннями ФЗД. Такий стан міг бути зумовленим погіршенням мукоциліарного кліренсу та впливом частого або постійного прийому хворими ІГКС.

Таблиця 4

Спектр колонізованої бактеріальної флори у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

Ідентифіковані мікроорганізми та їх асоціації	Кількість досліджень (абс./%)
<i>H. influenzae</i>	1/5,0
<i>S. pneumoniae</i>	2/10,0
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1/5,0
<i>E. coli</i>	2/10,0
<i>Kl. pneumoniae</i>	7/35,0
<i>St. aureus</i>	3/15,0
<i>St. aureus</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1/5,0
<i>Ps. aeruginosa</i>	2/10,0
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1/5,0

Відсотковий розподіл 23 ідентифікованих штамів у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу представлений на рисунку 2.

Щодо якісного складу колонізованої флори, серед мікроорганізмів 2-ої лінії превалювали *Kl. pneumoniae* (7 (38,9 %) штамів) та *St. aureus* (4 (22,2 %) штами), причому перша колонізувала дихальні шляхи хворих II–IV стадій ХОЗЛ, а другий – дихальні шляхи хворих тільки з III та IV стадіями захворювання. По 16,7 % патогенів 2-ої лінії припало на *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.

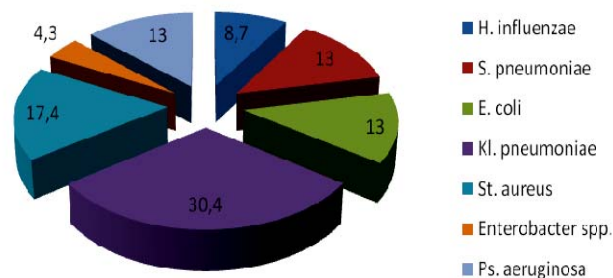


Рис. 2. Відсотковий розподіл ідентифікованих штамів у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

ВИСНОВКИ

1. Бактеріальна колонізація нижніх дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ призводить до статистично достовірного зниження рівня GM-CSF, деякого підвищення сироваткового рівня sICAM-1 та суттєво не впливає на сироватковий рівень TNF- α , котрий у хворих у стабільну фазу патологічного процесу значно нижчий, ніж у здорових осіб.

2. Більш значний внесок у цитокинову регуляцію хронічного системного запалення при ХОЗЛ вносять патогени 2-ої лінії, серед них – *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
- Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень: Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. – К., 2003. – 100 с.
- Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
- Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis / Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L. et al. // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 109. – P. 288–295.
- Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumour necrosis factor receptors are increased in sputum / Vernooy J.H., Kucukayan M., Jacobs J.A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1218–1224.
- Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: the role of interleukin 8 and leukotriene B4 / Beeh K.M., Kornman O., Buhl R. et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 1240–1247.
- New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 465–471.
- Oudijk E.J., Lammers J.W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, Suppl. 22. – P. 5–13.
- Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD / Broekhuisen R., Wouters E.M., Creutzberg E.C., Schols A.M. // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 17–22.
- Wedzicha J.A. Airway infection accelerates decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1757–1758.
- Wouters E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.

УДК 616.24 – 007.272 – 036.1:547.962.4 – 07

**Т.А. Перцева,
О.В. Плеханова**

**УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННОГО ФИБРИНОГЕНА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ
ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.А.Перцева)*

Ключевые слова: *хроническое обструктивное заболевание легких, обострение, белки острой фазы воспаления, фибриноген*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, proteins of acute phase of inflammation, fibrinogen*

Резюме. *У статті наведені регіональні дані спектру збудників інфекційного загострення у хворих на ХОЗЛ. Найбільш часто інфекційні загострення були зумовлені H. influenzae та S. pneumoniae. Проаналізована можливість використання фібриногену як маркера бактеріального процесу в даній категорії хворих. Фібриноген є маркером гостроти патологічного процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, визначає необхідність призначення антибактеріальної терапії у разі інфекційнозалежного загострення.*

Summary. *Regional data on spectrum of causative agents of infectious exacerbation in COPD patients are submitted in the article. The most often infectious exacerbations were caused by H.influenzae and S.Pneumoniae. Possibility of fibrinogen usage as a marker of bacterial process in a given category was analyzed. Fibrinogen is a marker of acuity of pathologic process in COPD patients, it defines the necessity of antibacterial therapy in case of infection-dependend exacerbation.*

Характерной особенностью течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является неуклонное прогрессирующее патологическое процесса, даже на ранних этапах, когда пациент не ощущает себя больным [2, 11]. Течение ХОЗЛ зачастую ухудшается на фоне развития обострений, что и является наиболее частой причиной обращения больных за медицинской помощью [1].

Для правильного подхода к терапии обострений необходимо определить его этиологию (инфекционная или неинфекционная). В пользу инфекционной природы обострения ХОЗЛ и необходимости назначения антибактериальной терапии, прежде всего, свидетельствует наличие у пациента признаков I типа (Anthonisen, 1987 г.) обострения: усиление одышки, увеличение продукции мокроты и усиление ее гнойности [1, 7]. В проведенном Stokley R.A. et al. исследовании [13] также было продемонстрировано диагностическое значение характера мокроты для определения природы обострения ХОЗЛ. Микробиологическое исследование гнойной мокроты сопровождалось выделением культуры бактериального патогена в 84% случаев, а слизистой мокроты – лишь в 38%. Таким образом, при наличии гнойной мокроты с высокой долей вероятности можно говорить о бактериальной природе обострения. Однако довольно часто при тяжелом обострении ХОЗЛ, особенно у больных с

острой дыхательной недостаточностью (ОДН), напротив, наблюдается задержка выделения мокроты, что делает невозможным оценить степень гнойности последней [4]. Возможно, в данном случае будет оправданным определение в качестве маркеров бактериального воспаления концентрации белков острой фазы (БОФ).

Особенностью большинства БОФ является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, а также стадией процесса [5]. В связи с этим ценность тестов на БОФ для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения трудно переоценить. В то же время диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, может быть ограниченной. Все БОФ можно разделить на 5 групп [3]:

1. «Главные» БОФ, к которым относятся С-РБ и амилоидный А белок. Концентрация их при повреждении тканей очень быстро (в первые 6-8 часов) и значительно (в 20-100 раз, а иногда и в 1000 раз) возрастает.

2. Белки, концентрация которых увеличивается существенно (в 2-5 раз). Это орозомикоид (кислый α -гликопротеид), α_1 -антитрипсин (ингибитор протеиназ), гаптоглобин, фибриноген.

3. Белки, концентрация которых в течение 48 ч возрастает незначительно (на 20-60%). Это церулоплазмин, С3 – и С4 – комплемент. В ряде случаев при ОФ (острая фаза) уровни этих бел-

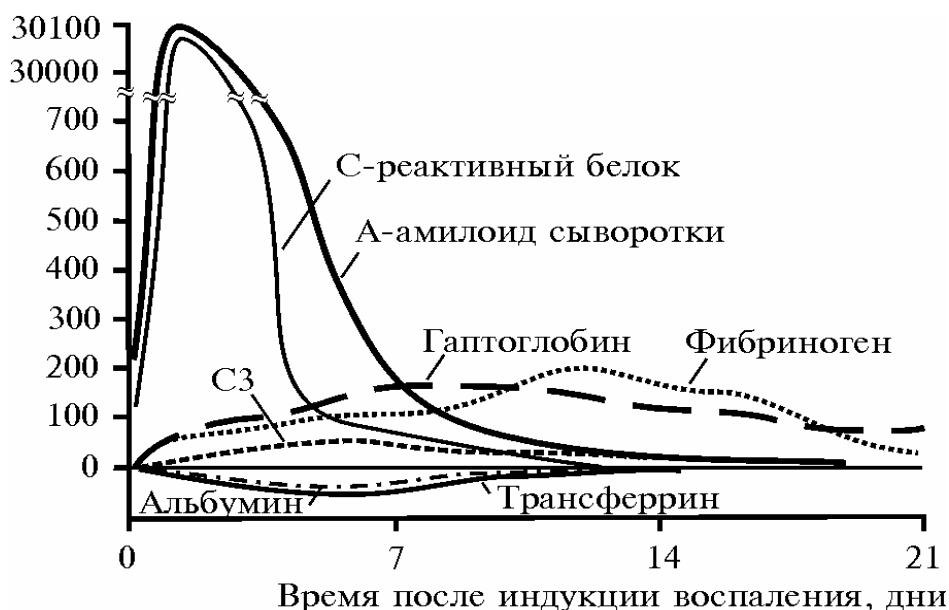
ков могут не превышать пределов диапазона вариаций, характерных для нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека.

4. «Нейтральные» реактанты ОФ, концентрации которых остаются в пределах нормы. Однако и они принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Это α_1 -макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

5. «Негативные» реактанты ОФ. Их уровень

может снижаться на 30-60%. Наиболее диагностически значимые из них – альбумин, трансферрин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в ОФ может быть вызвано как снижением их синтеза, так и увеличением их потребления либо изменением распределения в организме.

На рисунке 1 показано изменение концентрации реактантов ОФ при умеренном воспалении, что является наиболее типичным для инфекционного обострения ХОЗЛ.



Изменения концентрации реактантов ОФ при умеренном воспалении

В настоящее время фибриноген стал объектом особого внимания в клинических и фундаментальных исследованиях. Интерес к нему возрос после опубликования в 1986 году результатов первого проспективного исследования, посвященного изучению изменения уровня фибриногена при сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. В этом и последующих исследованиях установлено, что фибриноген является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и его роль не менее, а возможно, даже более значительна, чем роль других известных факторов риска, в том числе и уровня холестерина [10, 12]. Фибриноген оказывает отрицательное влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и на респираторный тракт. Так, повышение уровня фибриногена было ассоциировано с более быстрым падением функции внешнего дыхания, как у здоровых молодых людей, так и больных ХОЗЛ [6, 8, 14]. Dahl и

коллеги отмечают, что повышение уровня фибриногена в крови пациентов с ХОЗЛ повышает риск госпитализации на 70%, а также риск смерти [9].

Целью нашего исследования было изучить региональный спектр возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ, а также проанализировать возможность использования фибриногена как маркера бактериального процесса у данной категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами было обследовано 25 больных ХОЗЛ (21 мужчина и 4 женщины) в возрасте от 37 до 78 лет (средний возраст составил $58,5 \pm 2,1$ года) в фазе обострения, которые составили основную группу. У 1 пациента было диагностировано ХОЗЛ I стадии, у 7 – ХОЗЛ II стадии, у 17 – III стадии. В группу сравнения вошли 11 больных ХОЗЛ (10 мужчин и 1 женщина, средний возраст

57,6±1,8) в стадії ремісії. Диагноз і стадія ХОЗЛ верифіковувалися згідно критеріям і рекомендаціям Приказа МЗО України № 128 от 19 марта 2007 года. Групу контролю склали 11 человек (8 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст – 61,3±1,7), не имеющих заболеваний дыхательной системы. Из исследования были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией.

Всім больним було проведено клінічне обстеження: аналізувалися скарги і анамнез захворювання, вивчалася динаміка результатів загальноклінічних і додаткових методів дослідження.

Функція зовнішнього дихання (ФВД) оцінювалася з допомогою комп'ютерного спірографа Master Screen Body/Diff фірми "Jaeger" (Германія). Вивчалися такі показники ФВД, як життєва ємкість легких (ЖЕЛ), форсована життєва ємкість легких (ФЖЕЛ), об'єм форсованого видиха за першу секунду (ОФВ1), співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальна об'ємна швидкість на рівні 25, 50 та 75% ФЖЕЛ (МОС25-75). Спірографія проводилася вранці натощак.

Матеріалом для мікробіологічного вивчення служила спонтанно ексpectorированная мокрота. Збір мокроти вироблявся вранці натощак, після ретельної саніції ротової порожнини. Зразки мокроти збирали в стерильні контейнери і доставляли в течение 2 ч. в мікробіологічну лабораторію. Зразки мокроти вважалися репрезентативними, якщо кількість нейтрофілів перевищувало 25, а кількість епітеліальних кліток складало менше 10 в одному полі зору. Результати

дослідження мокроти вважали діагностично значимими при виявленні потенціального патогена в титрі не нижче 106 КОЕ/мл.

Проводилося виявлення ДНК *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae* в мокроті методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією по «конечній точці».

Рівень фібриногену в плазмі крові визначали методом клоттингування (норма: 1,5-3,75 г/л).

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент звернення у всіх пацієнтів відзначалися симптоми загострення ХОЗЛ: посилення одышки, кашля, збільшення продукції мокроти.

Мокрота була визначена як репрезентативна у всіх пацієнтів. При бактеріологічному дослідженні мокроти етіологічно значимий патоген був виділений у 18 (72,0 %) хворих. Всього було виділено 22 штами мікроорганізмів, з них *H. influenzae* – 12 (54,5%); *S. pneumoniae* – 5 (22,7%), *H. parainfluenzae* – 2 (9,1%); *M. catarrhalis* – 2 (9,1%), *Ps. aeruginosa* – 1 (4,5%). Мікробні асоціації спостерігалися у 4 (14,2%) пацієнтів і були представлені *Ps. aeruginosa* і *S. pneumoniae* в одному випадку, *H. influenzae* і *S. pneumoniae* – в інших. *M. pneumoniae* і *Cl. pneumoniae* не були виявлені ні у одного з пацієнтів.

Для оцінки рівня фібриногену всі хворі ХОЗЛ основної групи були розділені на дві підгрупи: 1-ю підгрупу склали хворі, у яких при бактеріологічному дослідженні мокроти був виділений збудитель, 2-ю підгрупу – хворі, у яких мокрота була репрезентативною, але етіологічний агент не був виділений (табл. 1).

Уровень фибриногена в плазме крови больных ХОЗЛ

Групи/підгрупи досліджуваних	Рівень фібриногену, г/л ($M \pm m$)	Достовірність різниці (p)
Основна група, з них 1 (n=18) 2 (n=7)	4,21±0,19 3,6±0,13	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-к} < 0,0001$; $p_{1-с} < 0,01$; $p_{2-к} < 0,05$; $p_{2-с} > 0,05$; $p_{к-с} > 0,05$
Група порівняння (n=7)	3,04±0,29	
Група контролю (n=11)	2,85±0,17	

Примечание: О – основная группа; С – группа сравнения; К – группа контроля; 1, 2 – подгруппы основной группы

Як видно з наведених даних, у пацієнтів з ХОЗЛ в період ремісії рівень фібриногену не відрізняється від рівня здорових людей. У пацієнтів в фазу загострення з доведеною інфекційною етіологією (підгрупа 1) рівень фібриногену достовірно вище, ніж у

пацієнтів 2-ї підгрупи, здорових людей і пацієнтів з ХОЗЛ в стадії ремісії. Рівень фібриногену в плазмі крові пацієнтів 2-ї підгрупи, груп порівняння і контролю знаходиться в межах норми. Однак спостерігається тенденція до підвищення цього показника у

пациентов подгруппы 2 (при этом показатели во 2-ой подгруппе достоверно выше, чем в группе контроля, и не отличаются от группы сравнения). Полученный результат может свидетельствовать в пользу небактериальной природы обострения у пациентов 2-ой подгруппы.

ВЫВОДЫ

1. Фибриноген является маркером остроты патологического процесса у пациентов с хро-

ническим обструктивным заболеванием легких.

2. Выявлена зависимость уровня фибриногена от тяжести обострения ХОЗЛ и показана связь с этиологическим агентом.

3. Фибриноген можно рекомендовать в качестве маркера, определяющего необходимость назначения антибактериальной терапии пациентам с ХОЗЛ в стадии обострения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С. Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Русский мед. журн. – 2003. – № 22. – С. 1205–1211.
2. Респираторная медицина. В 2 т. Т. 1. / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 800с.
3. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый [Электронный ресурс] / В. В. Вельков // – Режим доступа: http://www.diakon-diagnostics.ru/files//word-zip/Books/CRP_gold-marker.pdf.
4. Фещенко Ю.И., Курило С.Н., Загаба Л.М. Основные аспекты лечения обострений хронических обструктивных заболеваний легких // Киническая антибиотикотерапия. – 2005. – № 2. – С. 4-7.
5. Фибриноген: клиническое значение и методы анализа [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.kuban.su/medicine/shtm/baza/labor/j2ct3.htm>
6. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G. Donaldson, T. Seemungal, I. Patel [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 1995–2004.
7. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.
8. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
9. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, A. Tybjaerg-Hansen, J. Veetbo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 1008–1011.
10. Ernst, E. Fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor // J. Ing. Mod. – 1990. – Vol. 227. – P. 365-372.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2006. Date last updated: November 2006. (GOLD website www.goldcopd.com/workshop/index.html).
12. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study / Kannel, W. B., Wolf, P. A., Castelli, W. P., D'Agostino, R. B. // JAMA. – 1987. – Vol. 258. – P. 1183-1186.
13. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD / R.A. Stockley, C. O'Brien, A. Pye, S.L. Hil // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 1638–1645.
14. Tapson V. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 71–77.



УДК 616.235-053.2-08.615.281.9

Ю.К. Більбот,
Т.А. Бордій,
В.Г. Слатвіцький^{*},
Н.В. Фоменкова^{*},
О.В. Єгоренко^{},**
М.Б. Уваров

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
ЗАХВОРЮВАНЬ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ
ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ**

*Дніпропетровська державна медична академія
Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня №6^{*}
Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня^{**}*

Ключові слова: діти, пневмонія, етіологія, антибактеріальна терапія

Key words: children, pneumonia, etiology, antibacterial therapy

Резюме. Назначение антибактериальных средств детям с заболеваниями нижних дыхательных путей продолжает базироваться на эмпирических принципах, в связи с фактическим отсутствием регионального мониторинга бактериальных возбудителей на территории Украины. В статье приведены данные исследования этиологической структуры заболеваний нижних дыхательных путей у детей, проводившегося в Днепропетровском регионе в 2005-2008 годах. Ведущими возбудителями при острой пневмонии у детей продолжают оставаться стрептококки, а в трети случаев заболевание вызвано ассоциациями патогенов. При хронических поражениях ведущую роль также сохраняет стрептококк, но значительно увеличивается доля различных грамотрицательных бактериальных возбудителей. Приведены данные чувствительности к антибактериальным препаратам и отмечены их региональные особенности.

Summary. Administration of antibacterial agents to children with diseases of low respiratory ways is still based on empirical principles due to actual absence of regional monitoring of bacterial agents on the territory of Ukraine. In the article the data of investigation of etiologic structure of low respiratory ways diseases in children of Dnipropetrovsk region conducted in 2005-2008 are presented. Leading causative agents of acute pneumonia in children are streptococci, in third part of cases the disease is caused by association of pathogens. In case of chronic lesions streptococcus plays a leading role, but a part of different gram-negative bacterial agents significantly increases. The data of sensitivity to antibacterial agents are given, their peculiarities according to a region are noted.

Захворювання органів дихання залишаються актуальною проблемою педіатрії. У структурі захворюваності дітей від 0 до 14 років хвороби органів дихання займають перше місце і становлять близько 62-65% [2]. За останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зросла майже в 3,6 раза, переважно за рахунок гострих та рецидивних запальних процесів респіраторного тракту [1]. Особливої уваги заслуговують діти, що часто та тривало хворіють з ураженням нижніх відділів дихальних шляхів, як група ризику по розвитку рецидивних і хронічних запальних бронхолегеневих захворювань.

Ефективність лікування при гострій пневмонії та загостреннях хронічних бронхолегеневих захворювань в першу чергу залежить від своєчасного призначення адекватних антибактері-

альних препаратів. Призначення антибіотиків в такій ситуації майже завжди проводиться емпірично, тому вибір препарату повинен базуватися на даних моніторингу чутливості та резистентності збудників у певному регіоні. Однак своєчасна діагностика збудників захворювань нижніх дихальних шляхів продовжує залишатися практично неможливою через труднощі забору матеріалу для мікробіологічного обстеження та його виконання. Слід зазначити, що етіологічний агент, виявлений із секретів слизових оболонок ротоглотки, не завжди є причиною захворювань нижніх дихальних шляхів. Крім того, за різними даними, від 30% до 50% збудників взагалі не вдається диференціювати.

Емпіричний вибір антибактеріальної терапії за таких умов повинен базуватися на сукупності анамнестичних та клінічних ознак у поєднанні з

даними моніторингу етіологічної структури збудників у даному регіоні. На жаль, сьогодні в Дніпропетровській області не проведено жодного репрезентативного дослідження у дітей. Ризик помилки при емпіричному призначенні антибіотика призводить до зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів, збільшення тривалості та хронізації патологічного процесу.

Метою дослідження стало вивчення етіологічної структури при гострих та хронічних запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів у дітей та чутливості збудників до антибактеріальних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстеження хворих проводилось у 2005-2008 роках на базі пульмонологічного та інфекційного відділень Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні та інфекційного відділення Дніпропетровської міської клінічної лікарні №6.

Були проаналізовані результати 146 мікробіологічних обстежень дітей із захворюваннями нижніх дихальних шляхів, проведених у мікробіологічних лабораторіях ОДКЛ та ЦБКЛ м. Дніпропетровська.

Усі досліджені діти були розподілені на дві групи. До складу першої групи увійшли 87 дітей із клініко-рентгенологічним діагнозом позалікарняної пневмонії. До другої групи увійшло 59 дітей із хронічними неспецифічними захворюваннями легень (ХНЗЛ) у періоді загострення (бронхоектатична хвороба - 24 (41%) дитини, хронічний бронхіт - 35 (59%) дітей).

Проводилось мікробіологічне дослідження мокротиння, отриманого після інгаляції 3% розчину NaCl, у перший день госпіталізації до лікарні, до призначення антибактеріальної терапії, а також – бронхіальної лаважною рідини (у 38 дітей з ХНЗЛ).

На догоспітальному етапі антибактеріальну терапію отримували 25 (17%) дітей, з них 36% - напівсинтетичні захищені пеніциліни (ко-амоксцилін), 56% - макроліди (азитроміцин), 8% - цефалоспорины II покоління (цефуроксим).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 87 дітей із гострою пневмонією збудник інфекції, за результатами мікробіологічних досліджень, був ідентифікований у 69 (77%) випадках.

У структурі збудників при гострій пневмонії на першому місці, як і за даними літератури [4], підтвердженими дослідженнями у інших регіонах України [5], були стрептококи – 40 (57,9%)

випадків. Серед них *Streptococcus pneumoniae* – 31,8%, *Streptococcus haemolyticus* – 26,1%, *Streptococcus pyogenes* – 11,6%. *Staphylococcus aureus* було виявлено у 10 хворих з деструктивними пневмоніями (14,4%). Відсоток виявлення *Haemophilus influenzae*, всупереч численним публікаціям вітчизняних та іноземних авторів, виявився у межах 8,7% - 6 випадків. Доля *Moraxella catarrhalis* також склала 6 (8,7%) випадків. (табл.1)

Таблиця 1

Основні збудники позалікарняних пневмоній у дітей

Збудник	Частота виявлення	
	кількість	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22	31,8
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	18	26,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	14,4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	11,6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6	8,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	8,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	4,3
<i>Candida</i> (в асоціації)	14	22,1

У 31,9% хворих виявляли асоціації збудників. Найчастіше виявляли поєднання кокової флори та грибів роду *Candida* (13,1%), двох кокових патогенів (9,8%), та у 3 випадках було виявлено наявність одночасно кокової флори та грамнегативних паличок.

Аналізуючи отримані дані про чутливість бактеріальних патогенів до антимикробних препаратів, слід зазначити, що поступово знижується чутливість до пеніцилінів, тоді як до захищених пеніцилінів вона все ще залишається досить високою (табл. 2).

Зберігається стабільно високою чутливість до цефалоспоринов II та III генерацій. Має стійку тенденцію до зниження чутливості стрептококів до азитроміцину, що підтверджено результатами досліджень в інших регіонах України [5].

Серед 59 дітей із загостреннями ХНЗЛ збудник бактеріальної інфекції, за результатами мікробіологічних досліджень, був виявлений у 42 (71,1%) випадках.

Таблиця 2

Чутливість основних збудників гострих захворювань нижніх дихальних шляхів до антибактеріальних препаратів, %

Антибіотик	S. pneumoniae	S. haemolyticus	S. pyogenes	H. influenzae	M. catarrhalis	Staph. aureus
Цефотаксім	72,3	76,4	84,6	76,9	75,1	72,1
Цефтріаксон	85,4	82,7	51,1	88,4	68,4	54,7
Цефепім	94,1	96,4	88,4	87,7	86,7	78,4
Цефуроксім	87,4	88,2	74,4	64,5	76,6	76,8
Амоксицилін	69,9	78,4	62,3	63,4	34,5	72,9
Амоксицилін /клавуланат	82,3	85,7	78,2	64,8	78,4	84,9
Амікацин	59,1	55,4	63,6	62,4	77,3	56,4
Ципрофлоксацин	81,1	83,3	94,8	86,3	92,4	79,4
Азитроміцин	62,6	69,4	18,5	9,9	54,8	71,4

При хронічних захворюваннях нижніх дихальних шляхів була вищою питома вага грамнегативної флори - *Haemophilus influenzae* (34%), *Moraxella catarrhalis* (16%). Однак домінуючу роль зберігала кокова флора – *Streptococcus pneumoniae* (38,6%) (табл. 3).

При ХНЗЛ виявлено більш високий відсоток мікст-інфекції (52,5%), в тому числі і випадків, коли одночасно виявляли кокову і паличкову флору (14,3 %), а також бактеріально-грибкові (гриби роду *Candida*) асоціації (26%).

Чутливість до антибактеріальних засобів збудників при ХНЗЛ у дітей була подібною до такої при гострій пневмонії, але ми виявили меншу чутливість патогенів до амоксициліну та цефтріаксону, що, скоріш за все, пов'язано з неодноразовим призначенням саме цих препаратів дітям із ХНЗЛ протягом життя (табл. 4).

Таблиця 3

Основні збудники при загостреннях ХНЗЛ у дітей

Збудник	Частота виявлення	
	кількість	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	38,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	34
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	12	27,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	16
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	11,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	6,8
<i>Escherichia coli</i>	2	4,5
<i>Enterobacter spp.</i>	3	6,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	6,8
<i>Candida</i> (в асоціації)	6	17

Таблиця 4

Чутливість основних збудників хронічних захворювань нижніх відділів дихальних шляхів до антибактеріальних препаратів, %

Антибіотик	S. pneumoniae	S. haemolyticus	S. pyogenes	H. influenzae	M. catarrhalis	Staph. aureus
Цефотаксім	73,5	74,4	86,8	77,3	72,1	74,8
Цефтріаксон	78,4	74,5	51,1	88,4	62,3	54,7
Цефепім	93,7	94,8	85,2	88,3	84,2	77,5
Цефуроксім	82,4	85,6	72,1	64,5	78,4	75,2
Амоксицилін	53,8	69,4	62,3	63,4	32,3	72,9
Амоксицилін /клавуланат	87,1	82,1	75,4	69,2	77,5	83,5
Амікацин	61,1	54,3	64,7	62,1	76,3	54,3
Ципрофлоксацин	83,3	81,5	96,7	84,6	93,5	74,3
Азитроміцин	64,2	67,7	15,6	13,2	56,7	72,5

ВИСНОВКИ

1. Провідними збудниками при гострій пневмонії у дітей залишаються стрептококи, а саме *Streptococcus pneumoniae* та *Streptococcus haemolyticus*. У 31,9% випадків захворювання викликано асоціаціями патогенів.

2. При хронічних ураженнях провідну роль зберігає стрептокок, але значно збільшується роль *Haemophilus influenzae* та інших грамнегативних бактеріальних збудників.

3. Виявлено високий відсоток бактеріально-грибкових асоціацій (з грибами роду *Candida*) при пневмонії і особливо при загостреннях ХНЗЛ у дітей.

4. На основі даних про чутливість збудників

до антибактеріальних препаратів, при гострих процесах доцільно починати емпіричну терапію з амоксициліну, ко-амоксициліну або цефалоспоринові I-II генерації. При хронічних процесах як стартові препарати слід застосовувати захищені пеніциліни та цефалоспоринові II-III генерації.

5. Виявлена тенденція до зниження чутливості стрептококів до азитроміцину обґрунтовує необхідність обмеження призначення цього препарату випадками атипових пневмоній.

6. Незважаючи на високу чутливість виявлених патогенів до фторхінолонів та аміноглікозидів, використання цих препаратів як терапії першої лінії є недоцільним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Костроміна В.П., Речкіна О.О., Усанова В.О. Сучасні підходи до лікування органів дихання у дітей: метод. рекомендації. – К., 2005. – 24 с.

2. Лук'янова О. М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 6-15.

3. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей / Антип-

кін Ю.Г., Арабська Л.П., Смірнова О.А. та ін. – К.: 2003. – 122 с.

4. Таточенко В.К. Пневмонии у детей: этиология и лечение // Лечащий врач. – 2002. – №10. – С. 56-60.

5. Юлиш Е.И. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение пяти лет (2001-2006 гг.) // Здоровье ребенка. – 2006. – №2. – с. 15-19.



УДК 616.831.9-002.3-02:616-093-036.22

*Л.Р. Шостакович-Корецкая¹,
Л.В. Тимофеева,
В.В. Маврутенков¹,
Т.М. Милых,
З.А. Чикаренко¹,
И.М. Черткова,
А.В. Чергинец¹,
И.В. Будаева¹,
Ю.К. Ахундова,
В.А. Черток,
В.И. Чумак*

*Днепропетровская государственная медицинская академия¹
городская клиническая больница №21 им. проф. Е.Г. Попковой
г. Днепропетровск*

Ключевые слова: *этиология, первичные гнойные менингиты, микробиологические исследования*
Key words: *etiology, acute primary meningitis, microbiologic researches*

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ СЕЗОНЕ 2008

Резюме. *Надана етіологічна характеристика первинних гнійних менингітів, які були діагностовані у 2008 р. за результатами мікробіологічних досліджень, що має важливе клініко-епідеміологічне значення для призначення раціональної антибактеріальної хіміотерапії та протиепідемічних заходів, а також оцінки прогнозу захворювання.*

Summary. *Etiologic characteristics of primary purulent meningitis which in 2008 were diagnosed according to microbiologic researches is given. This is of clinical-epidemiologic importance for administration of rational antibacterial chemotherapy and antiepidemic measures as well as for assessment of prognosis of the disease.*

Актуальность. Инфекционные поражения нервной системы, в частности, гнойные менингиты (ГМ) являются одним из важнейших разделов клинической медицины [2, 3]. Распространенность заболевания, высокая степень угрозы жизни и здоровью пациента в сочетании с клиническим разнообразием и полиэтиологичной структурой возбудителей требуют постоянного изучения всех аспектов данной проблемы. Особое место в рассматриваемой проблеме занимают вопросы диагностики этиологии ГМ, т.к. это определяет выбор антибактериальной химиотерапии, прогноз исхода заболевания и тактику проведения противоэпидемических мероприятий [1]. Таким образом, мониторинг возбудителей ГМ, циркулирующих на территории г. Днепропетровска, является важным направлением научно-практической работы в борьбе с данной группой инфекционных заболеваний нервной системы.

Цель работы – улучшить рациональное использование антибактериальной химиотерапии и профилактики нейроинфекций на основе анализа бактериологических исследований ликвора у больных ГМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводились в ГКБ №21 им. проф. Е.Г. Попковой (гл. врач Л.В. Тимофеева), являющейся клинической базой кафедры инфекционных болезней ДГМА (зав. – проф. Л.Р. Шостакович-Корецкая). Был проведен анализ результатов бактериологических исследований ликвора у 100 пациентов с предварительным клинико-топическим диагнозом ГМ, находившихся на лечении в ГКБ №21 в 2008 г. В возрастном аспекте в группе наблюдения было 48 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет включительно, в подгруппе взрослых пациентов максимальный возраст больного составлял 73 года. В гендерном соотношении преобладали лица мужского пола (2:1) соответственно. Необходимо отметить, что у 17 пациентов с ГМ бактериологическое исследование было осуществлено на фоне уже проводимой антибактериальной химиотерапии. Во всех случаях диагноз ГМ был обязательно подтвержден анализом ликвора: мутностью спинно-мозговой жидкости при визуальном осмотре и наличием плеоцитоза нейтрофильного характера [4]. Статистический анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам бактериологических исследований ликвора среди 100 пациентов с диагнозом

ГМ у 48 (48 %) были получены микробные культуры (табл. 1). Как видно из данных, представленных в таблице, ассортимент микробных культур у больных ГМ был достаточно обширными и в целом включал 10 патогенов.

Анализируя результаты бактериологических исследований ликвора с позиций возрастного состава пациентов, можно отметить, что из указанных 48 пациентов 17 (35,4%) человек составили дети в возрасте до 18 лет.

Таблица 1

Результаты бактериологических исследований ликвора у больных ГМ

Микробная культура	Встречаемость	
	абсолютная	относительная
N. meningitides гр. A	1	2,4
N. meningitides гр. B	2	4,9
N. meningitides гр. C	4	9,8
N. meningitides нетипир.	1	2,4
S. pneumoniae	10	24,4
S. epidermidis	5	12,3
S. aureus	3	7,3
S. enteritidis гр. D	1	2,4
Al. faecalis	1	2,4
Ps. aeruginosa	2	4,9
Ac. Lwoffii	4	9,8
Enterobacter cloacae	1	2,4
Candida spp.	6	14,6
Всего:	41	100

В таблице 2 представлен спектр микробных культур, выделенных из ликвора бактериологическим методом в зависимости от возраста больных ГМ.

Как видно из представленных данных, имеются существенные различия в этиологической структуре микробных возбудителей ГМ у детей и взрослых, что требует обязательно учитывать при назначении стартовой эмпирической антибактериальной химиотерапии. По нашему мнению, главным фактором, обуславливающим различия в этиологической структуре ГМ в зависимости от возраста, явилось то, что в подгруппе лиц старше 18 лет около половины трети пациентов были лица с нарушенным Т-клеточным иммунитетом в результате ВИЧ-инфекции.

**Ассортимент микробных культур, выделенных у больных ГМ,
в зависимости от возраста пациентов**

Микробная культура	Дети		Взрослые	
	n	%	n	%
<i>N. meningitides</i>	9	53	2	6,5
<i>S. pneumoniae</i>	4	23,4	10	32,3
<i>S. epidermidis</i>	1	5,9	4	12,9
<i>S. aureus</i>	1	5,9	4	12,9
<i>S. enteritidis</i> гр. D	1	5,9		
<i>Al. faecalis</i>			1	3,2
<i>Ps. aeruginosa</i>			2	6,5
<i>Ac. Lwoffii</i>	1	5,9	2	6,5
<i>Enterobacter cloacae</i>			1	3,2
<i>Candida spp.</i>			5	16
Всего:	17	100	31	100

ВЫВОДЫ

1. Микробиологическая верификация этиологии ГМ стандартными бактериологическими методами составляет около 50%.

2. Имеется существенная разница в этиологической структуре ГМ между детьми и взрос-

лыми, что следует учитывать при выборе эмпирической антибактериальной химиотерапии.

3. Выделение нетипичной микробной культуры у больного ГМ может быть микробиологическим предикатом Т-клеточного иммунодефицита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д.Мари / Пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 928с.

2. Крамарев С.О. Инфекційні хвороби у дітей (Клінічні лекції) -К.:МОРІОН, 2003.- 480 с.

3. Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Секреты педиатрии/ Пер. с англ.- М.; СПб.: Изд-во БИНОМ, Невский диалект, 1999. – 784с.

4. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей: Наказ МОЗ України № 354// Зб. нормативно-директивних документів з охорони здоров'я.- К., 2004.- №42.- С. 89-122.

5. Флетчер З., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: МедиаСфера, 1998. – 352 с.



УДК 579.84:615.33:615.015.8:616.093

**Е.В. Братусь,
О.С. Кононович,
Е.В. Ювко,
Е.В. Хлопова**

**ВЫЯВЛЕНИЕ БЕТА-ЛАКТАМАЗ
РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА У
ГРАММОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ
МЕТОДОМ ДВОЙНЫХ ДИСКОВ**

Диагностический центр Днепропетровской государственной медицинской академии

Ключевые слова: *β -лактамазы, БЛРС, грамотрицательные бактерии, микробиологическая диагностика, антибиотикорезистентность*
Key words: *β -lactamases, ESBL, Gram-negative bacteria, microbiological diagnostics, antimicrobial resistance*

Резюме. *Продукція β -лактамаз розширеного спектру (БЛРС) – один із найбільш поширених і клінічно значущих механізмів резистентності ентеробактерій до β -лактамних антибіотиків. Однак ефективність виявлення стійкості, пов'язаної з продукцією БЛРС, за допомогою традиційних методів оцінки чутливості залишається вкрай низькою. У зв'язку з цим для виявлення БЛРС необхідно використовувати спеціальні методи. Найбільш оптимальним методом детекції β -лактамаз розширеного спектру для рутинної роботи у звичайних мікробіологічних лабораторіях є фенотиповий метод «подвійних дисків».*

Summary. *Production of β -lactamases (ESBL) of extended spectrum is one of the most widespread and clinically significant mechanism of Enterobacteria resistance to β -lactam antibiotics. But the effectiveness of routine methods of antimicrobial susceptibility testing to detect ESBL production remains extremely low. The most optimal method to detect extended-spectrum β -lactamases in a routine work in ordinary microbiological laboratories is phenotypical method of «double-disks».*

БЛРС-это ферменты, которые вырабатываются грамотрицательными палочками, обуславливают резистентность этих бактерий ко всем пенициллинам, цефалоспорином(I-IV поколения) и монобактамам(но не к цефамицинам и карбапенемам), и проявляют чувствительность к ингибиторам(клавулановой кислоте, сульбактаму, тазобактаму) [3,4,5,6].

БЛРС не наделяют бактерии какими-то особыми факторами патогенности [2]. Опасность носительства БЛРС микроорганизмами связана со следующими обстоятельствами:

- резистентность этих бактерий ко всем пенициллинам и цефалоспорином, что ограничивает применение важнейших классов антибиотиков;
- сопутствующая полирезистентность. Бактерии, имеющие БЛРС, как правило, устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу;
- быстрое распространение;
- трудность выявления общепринятыми микробиологическими методами.

Появлению БЛРС предшествовало внедрение в клиническую практику цефалоспоринов расширенного действия (цефтриаксона, цефотаксима) в начале 80-х годов. Однако уже в 1982г. в Аргентине и в 1983 г. в Германии были выявлены штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к цефотаксиму. Эти бактерии являлись продуцентами новых ферментов, которые получили

название β -лактамазы расширенного спектра [2,6].

Наиболее типичными продуцентами БЛРС является *E.coli* и *Klebsiella spp.* Однако БЛРС могут встречаться у нозокомиальных штаммов *Proteus sp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* и др. В последние годы все чаще БЛРС регистрируются у неферментирующих бактерий.

Большая часть продуцентов БЛРС выделяется из ОРИТ. Однако в настоящее время достаточно часто БЛРС вызывают инфекции у амбулаторных больных(особенно у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей).

К сожалению, на сегодняшний момент не существует общепринятых рекомендаций относительно выбора штаммов, которые необходимо тестировать на наличие БЛРС, однако, учитывая распространенность ферментов этой группы, необходимо использовать специальные методы их диагностики у следующих микроорганизмов:

1. Всех нозокомиальные штаммы *E.coli* и *Klebsiella spp.*
2. Любые штаммы энтеробактерий, которые по данным предварительного тестирования проявляют пониженную чувствительность к одному из цефалоспоринов III поколения [3].

На сегодняшний момент существует ряд методов для обнаружения БЛРС (молекулярные, фенотипические), однако наиболее доступным для лабораторий является фенотипический метод «двойных дисков» [2].

Метод "двойных дисков".

Принцип.

Метод "двойных дисков" представляет собой вариант классического дискодиффузионного метода определения чувствительности, который позволяет обнаружить продукцию БЛРС по наличию расширенной зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска, содержащего клавулановую кислоту (синергизм отмечается в участке пересечения зон диффузии двух дисков, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга).

Материалы:

1. Стерильный физиологический раствор.
2. Стерильные пробирки, пипетки, чашки Петри.
3. Стандарт мутности 0,5 по МакФарланду (эквивалент $\approx 1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл).
4. Агар Мюллера–Хинтона.
5. Диски с антибиотиками: цефотаксим (30 мкг) или цефтриаксон (30 мкг), цефтазидим (30 мкг), цефепим (30 мкг), амоксициллин/клавуланат (20/10 мкг).
6. Термостат.
7. Контрольные штаммы:
 - *E.coli* ATCC® 25922 – отрицательный контроль (БЛРС-);
 - *K.pneumoniae* ATCC® 700603 – положительный контроль (БЛРС+).
8. Суточные культуры исследуемых микроорганизмов.

Постановка теста

Для приготовления инокулюма используют чистую суточную культуру исследуемого микроорганизма, выращенную на агаризованной среде. Несколько колоний стерильным тампоном или петлей переносят в пробирку с 3 мл стерильного физиологического раствора. Взвесь бактериальных клеток доводят до мутности 0,5 по МакФарланду и наносят стерильным ватным тампоном на поверхность агара Мюллера–Хинтона в трех различных направлениях [1].

Через 5–10 мин после инокулирования на подсыхшую поверхность агара накладывают диски с антибиотиками: в центр – диск, содержащий клавулановую кислоту, обычно в виде комбинации амоксициллин/клавуланат (20/10 мкг), по бокам от него на расстоянии 20 и 30 мм между центрами дисков – диски с цефтазидимом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг). Для выявления БЛРС у *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* необходимо использовать диски с цефалоспорином IV поколения (цефепимом).

Использование двух дисков каждого антибиотика, расположенных на разном расстоянии от диска с клавулановой кислотой, позволяет повысить эффективность обнаружения БЛРС (рис.).

Чашки инкубируют в термостате при температуре 35°C в течение 18–20 ч.

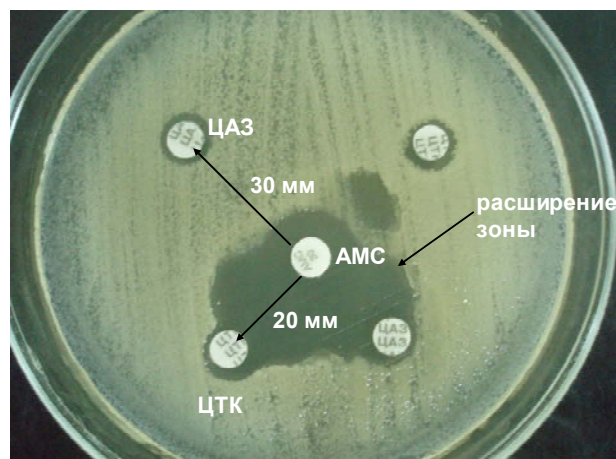
Параллельно с анализом испытуемых культур исследуют контрольные штаммы.

Учет и интерпретация результатов.

Расширение зоны подавления роста между одними или несколькими дисками с ЦС III и и диском, содержащим клавулановую кислоту, указывает на наличие БЛРС(рис.1б).



а)



б)

Детекция БЛРС методом «двойных дисков»

а-*K.pneumoniae* (БЛРС-);

б- *K.pneumoniae* (БЛРС+)

ЦАЗ-цефтазидим,
амоксициллин/клавуланат

ЦТК-цефотаксим,

АМС-

Независимо от абсолютных значений диаметров зон подавления роста штаммы, продуцирующие БЛРС, рассматриваются как устойчивые ко всем пенициллинам, цефалоспорином(за исключением цефамицинов) и монобактамам.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. – Киев, 2007. - 35-36с.
2. Страчунский Л.С. β-лактамаз расширенного спектра-быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. – Смоленск: КМАХ, 2005. – Вып. 7. – С.92-94.
3. Эдельштейн М.В.Выявление β-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов // Современные методы клинической микробиологии. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – Вып. 1.- С.69-79.
4. Bradford P.A Extended-Spectrum β-lactamases in the 21st Century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14. – P. 933-951.
5. Livermore D.M. β -lactamases in laboratory and clinical resistance // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8. – P. 557-584.
6. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β -lactamases:a clinical update // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18. – P. 657-686.



УДК 616.345-008.8:616.992-07-085:615.33:612.017

**Ю.М. Степанов,
О.М. Власова**

**АНТИБИОТИКО-АСОЦІЙОВАНІ
ПОРУШЕННЯ НОРМОБІОЗУ ТА КАНДИДОЗ
КИШЕЧНИКУ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гастроентерології та терапії ФПО
(зав.- д.мед.н., проф.Ю.М. Степанов)*

Ключові слова: кандидоз товстої кишки, критерії діагностики, дисбіоз, імунний захист, комплексне лікування
Key words: bowel candidosis, criteria of diagnosis, disbiosis, immune defense, complex treatment

Резюме. В статті розглянута проблема антибіотикоасоційованих порушень дисбіоза і кандидоза товстого кишечника (КТК). Проведено комплексне дослідження клінічної симптоматики, мікрофлори кишечника, характеру порушень імунної захисту у хворих гастроентерологічного профіля з супутнім КТК. В дослідженні включено 147 пацієнтів, із них 60 хворих гастроентерологічного профіля з супутнім КТК і 25 людей без патології кишечника, що склали контрольну групу. Дослідження мікрофлори кала виявило дисбіоз у 100 % хворих, з переважаючим декомпенсованим (41,66%) і субкомпенсованим (48,33%) форм. КТК характеризувався зниженням ($p < 0,05$) в сироватці крові показників CD8, зниженням CD4 і індексу імунорегуляції CD4/CD8 ($p < 0,01$). Комплексна антимікотична терапія привела до суттєвого покращення показників дисбіоза і обумовлює необхідність її застосування. Ефект проведеної терапії чітко видно на динаміці ерадикації *Candida albicans* з Ig 4 КУО/г ($5,61 \pm 0,17$) до ($0,48 \pm 0,21$) ($p < 0,0001$). Після проведеного лікування спостерігаються ознаки покращення неспецифічного звена клітинного імунітету за рахунок збільшення сировоточного рівня CD4 до ($0,47 \pm 0,03$) $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Summary. The article regards the problem of antibiotic-associated disorders – bowel disbiosis and candidosis of a large intestine (CLI). There was performed a complex examination of clinical signs, bowel microflora, character of immune defense disorders with concomitant CLI in patients of gastroenterologic profile. 147 patients were included in the investigation: 60 patients with concomitant bowel candidosis and 25 persons without bowel pathology as a control group. The examination of stool microflora revealed disbiosis in 100% of patients with prevalence of decompensated (41,66%) and subcompensated (48,33%) forms. CLI was characterized by decrease of CD8 ($p < 0,05$), CD4 and index of immune regulation CD4/CD8 ($p < 0,01$) in the blood

serum. Complex antimicrobial therapy led to significant improvement of dysbiosis parameters and stipulated the necessity of its usage. The effect of performed therapy was clearly seen in dynamics of Candida albicans eradication from lg 4 NCU/g ($5,61 \pm 0,17$) to ($0,48 \pm 0,21$) ($p < 0,0001$). After performed treatment the signs of improvement of non-specific link of cell immunity at the expense of increase of serum level of CD4 to ($0,47 \pm 0,03$) $\times 10^9/l$ ($p < 0,05$) were observed.

За даними ВООЗ, при лікуванні хворих більш ніж у 75% випадків призначення антибіотиків визнано нераціональним, питання диференційної діагностики між антибіотико-асоційованим порушенням нормобіозу та кандидозу товстого кишечника (КТК) досить актуальні [5]. Для хворого з симптомом діареї важлива своєчасна постановка діагнозу кандидозу, котрий може бути маркером фонового захворювання, пов'язаного з порушенням імунітету, в той час як антибіотико-асоційована діарея потребує насамперед корекції мікрофлори [1].

Природно, що чим довший курс антибіотикотерапії, тим більші зміни реєструються в біотопах кишечника. Призначення туберкулостатичних препаратів протягом 3-4 міс. супроводжується розвитком КТК у 58-62% випадків [6]. Ризик розвитку ідіопатичної антибіотикоасоційованої діареї залежить від дози уведеного антибіотика; це захворювання, як правило, перебігає без підвищення температури тіла і лейкоцитозу в крові і при відсутності лабораторних ознак інфекції Clostridium difficile. Вважають, що приблизно в третині випадків розвиток ідіопатичної антибіотикоасоційованої діареї зумовлений саме КТК.

Кандидоз кишечника – патологічний процес, в основі якого є збитковий ріст грибів роду Candida первинно у шлунково – кишковому тракті (ШКТ), вторинно - в інших ділянках (слизових оболонках геніталій, бронхів, паренхіматозних органах)[1,2,3]. Гриби роду Candida лідирують серед збудників кандидозу не тільки органів травлення, але й інших глибоких мікозів. Інфекції, які викликає C. albicans, - ендогенні, джерелом є колонії на власних слизових оболонках пацієнта [2,4,5].

Діагноз встановлюється при наявності наступних критеріїв: синдром кишкової диспепсії, лабораторно підтверджений дисбіоз кишечника, ріст Candida spp. понад 10000 КОЕ/г при посіві калу, ендоскопічні дослідження кишечника з цитологічним вивченням колонобіоптатів на наявність дріжджеподібних клітин або нитей міцелію. Не існує єдиної думки фахівців відносно пріоритетності інструментальних (в тому числі ендоскопічних) або лабораторних методів дослідження.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування КТК на підставі вивчення найбільш характерних змін імунологічного та мікробіологічного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Для вирішення завдання було обстежено 147 хворих, з них I група - 60 хворих гастроентерологічного профілю з КТК, II група - хворі гастроентерологічного профілю без виявлення Candida у вмісті ТК – 62, III група – контрольна (25 пацієнтів без патології кишечника).

Верифікація клінічного діагнозу проводилася за оцінкою скарг, анамнезу, клінічної картини, лабораторних показників (загальноклінічних, мікробіологічних), інструментальних методів досліджень (фіброколоноскопія, сигмоскопія, ректороманоскопія). Клінічна картина вивчалася за єдиною методикою з використанням стандартизованої "Карти обстеження хворого". Дослідження вмісту мікрофлори товстої кишки (ТК), стану імунологічного захисту та цитологічне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки (СОТК) проводили від 1 до 20 дня лікування.

Для досягнення мети роботи дослідження включало три етапи.

Перший етап включав клініко-лабораторне обстеження усіх хворих під час стаціонарного та амбулаторного лікування з метою діагностики КТК.

Другий - лікування пацієнтів I групи, яке переслідувало такі завдання: корекцію фонових захворювань, призначення антимікотичного препарату "Натаміцину", нормалізацію мікрофлори ("пробіовіт") та імунокоригувальну терапію ("ехінацею"). Пацієнти отримували комплексну антимікотичну терапію – "Натаміцин" 100 мг, 4 рази на добу протягом 10 днів, "Пробіовіт" по 1 капсулі 2 рази на добу 14 днів, "Ехінацею - ратіфарм" по 1 таблетці 2 рази на добу 30 днів.

Третій етап включав клініко-лабораторне обстеження хворих I групи після стаціонарного та амбулаторного лікування, з метою контролю проведеного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Виділяють низку причин чинників, що призводять до виникнення кандидозу органів ШКТ.

Тому при зборі анамнезу ми звертали увагу на прийом антибіотиків протягом останніх 6 місяців, перенесену гостру респіраторну інфекцію, харчову токсикоінфекцію, стрес, неповноцінне харчування. Так, у більшості - 75,0% та 51,6% пацієнтів I та II груп, відповідно, в анамнезі був прийом антибіотиків ($p < 0,01$). Привертає увагу той факт, що антибіотикотерапія майже у третини пацієнтів обох груп 17 (37,8%) та 10 (31,25%) була з приводу ерадикації *H. pylori*.

Лише у 25,0 % хворих I групи виявлення грибів роду *Candida* у вмісту ТК не було антибіотико-асоційованим (рис. 1). Інші чинники розділилися недостовірно: гостра респіраторна інфекція – 5 (8,3%) і 8 (12,9%), харчова токсикоінфекція – 3 (5%) і 3 (5%), стрес – 4 (6,6%) і 12 (19,3%), неповноцінне харчування – 3 (5%) і 6 (9,6%), відповідно у хворих I та II груп. Один пацієнт II групи початок свого захворювання не пов'язав ні з одним із згаданих чинників.

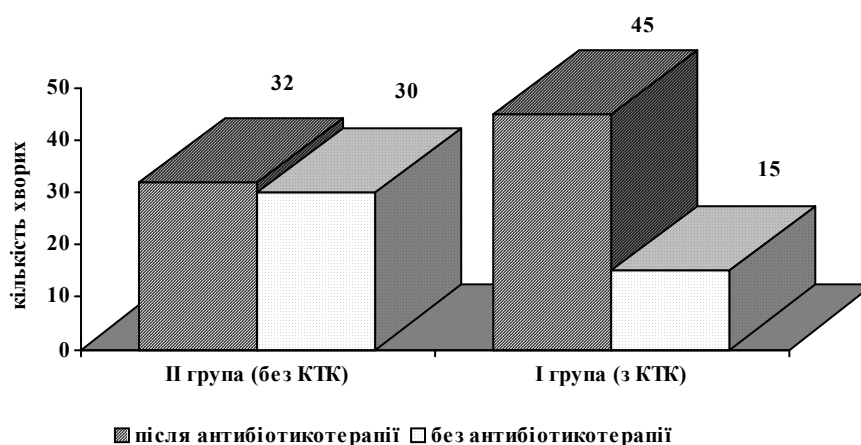


Рис. 1. Розподіл хворих залежно від прийому антибіотиків

У клінічній картині у I та II групах найчастіше зустрічався виражений біль (41,7%; 46,8%). Зокрема, у 15 (25,0%) та 14 (22,6%) хворих больовий синдром оцінювався як середньо-виражений, у 8 (13,3%) та 14 (22,6%) – як помірний, ймовірно, пов'язаний з основними гастроентерологічними захворюваннями. Серед диспепсичних скарг у хворих I групи найчастішими були здуття живота (58,3%) та нудота (24,9%), рідше зустрічалась відрижка (16,9%). Причому скарги на здуття корелюють з прийомом антибіотикотерапії ($r=0,264$, $p < 0,05$). У значній кількості хворих – 27 (45,0%) – кандидоз характеризувався проносом, частіше вираженим – у 18 (30,0%) хворих, але слід зазначити, що закрепи зустрічалися також досить часто – у 20 (33,3%) пацієнтів.

Дисбіотичні розлади було виявлено у всіх (100,0%) хворих на КТК та у 87,1% хворих порівняльної групи. Порівняльний аналіз глибини дисбіотичних розладів показав, що у пацієнтів I групи дисбаланс мікробіоти був значно глибшим, хворих з еубіозом у цій групі не виявлено, всі вони мали дисбіотичні розлади з домінуванням субкомпенсованої (Д II) та декомпенсованої (Д III) форм – у 48,3% та у 41,7% хворих, відповідно ($p < 0,001$).

Дисбаланс мікрофлори ТК в обох групах, головним чином, був зумовлений зниженням біфідо- та лактобактерій (ЛБ); зменшенням або підвищенням рівнем *Escherichia coli*, збільшенням концентрації її гемолітичних біоварів *E. coli* (Hly^+), появою умовно-патогенних мікроорганізмів (УПЕ) родів *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*.

Порівняльний аналіз показав, що у групі хворих на КТК у порівнянні з II групою зміни кількісних показників були більш виразними, а саме: вдвічі частіше спостерігалось виявлення хворих зі зниженим вмістом ентерококів, зниження вмісту біфідобактерій було у рівній кількості пацієнтів в обох досліджених групах, однак дефіцит ЛБ спостерігався у меншій кількості хворих (36,7%) у порівнянні з 53,2% пацієнтів II групи. Так, підвищений рівень нормальної кишкової палички (*E. coli* з НФА) в 2,4 раза частіше виявлявся у хворих I групи ($\chi^2=9,33$, $p < 0,05$); гемолітичної – в 1,3 раза; лактозонегативної (*Lac.*) та зі зниженою ферментною активністю (зі ЗФА) у хворих порівняльної групи – не виявлений. Збільшення УПЕ також біло більш виразним у хворих I групи: *Enterobacter* виявлені у 5 (8,3%), *Klebsiella* – у 6 (10,0%), *Serratia* – у 4 (6,7%).

Порівняльний аналіз стану мікрофлори показав статистично вірогідне зниження рівня ешерихій з НФА в I групі ($p < 0,05$) та достовірне збільшення рівня *Candida albicans* ($p < 0,001$) у вмісті ТК.

За результатами ендоскопічного дослідження (ректоромано-, сигмо-, колоноскопія) діагностично значущих макроскопічних ознак КТК не встановлено. Відсутність візуальних змін СОТК відзначалась у понад третини хворих на КТК (22,4%). У 41,4% хворих з КТК були діагностовані субатрофічні зміни СО. При цитологічному дослідженні дріжджоподібні клітини або нитки міцелію в I групі були виявлені лише у 15 (28,3%) випадках та у 13 (21,0%) – II групі (що може відображати поверхневе вегетування *Candida*).

Нами аналізувались зміни деяких показників імунологічного статусу в залежності від дисбіотичних змін кишечника. Констатовано зниження рівня лімфоцитів в обох групах із прогресуванням дисбіозу кишечника. Крім зниження кількості лімфоцитів, привертає до себе увагу також наявний дисбаланс між окремими їх субпопуляціями. Зокрема, при поглибленні дисбіозу з I ст. на II ст. показник CD4 (%) зменшився у 1,17 та 1,06 раза у I та II групі, CD8 – у 1,06 та 1,19 раза, збільшився індекс CD4/CD8 у 1,03 та 1,16 раза, відповідно. При порівнянні Д II з Д III показник CD4 (%) збільшується у 1,09 та 1,15 раза в I та II групах, CD8 (%) – у 1,07 та 1,3 раза, причому індекс CD4/CD8 у I групі зростає в 1,04 раза, а у II групі зменшується у 1,25 раза.

Основними характерними порушеннями імунної системи у досліджених хворих були лімфоцитопенія на фоні зниження кількості лейкоцитів, при цьому ці зміни більш виражені в I групі. Спостерігались достовірні зсуви показників (у порівнянні з показниками в групі контролю) у пацієнтів I групи: зниження вмісту відносної ($p < 0,001$) та абсолютної ($p < 0,01$) кількості CD4 та імунорегуляторного індексу ($p < 0,01$); у II групі відзначалося зменшення відносної кількості лімфоцитів ($p < 0,05$) та CD4 ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз не виявив зв'язку між збільшенням кількості *Candida albicans* та клінічними проявами, що, на наш погляд, може демонструвати відсутність специфічних клінічних проявів КТК.

У I групі ступінь дисбіозу корелює з наявністю нальоту на язика $r_s = 0,256$ ($p < 0,05$), з деякими представниками мікрофлори: біфідобактеріями $r_s = -0,674$ ($p < 0,01$), ЛБ $r_s = -0,299$ ($p < 0,05$), *Candida albicans* $r_s = 0,327$ ($p < 0,05$), ешерихіями з НФА $r_s = -0,337$ ($p < 0,01$) (рис.2). *Candida albicans* у мікробіологічному дослідженні має кореляційні зв'язки з ентерококами $r = -0,349$ ($p < 0,01$) і *E. coli* з НФА $r = -0,409$ ($p < 0,01$), що вказує на зростання ешерихій при зменшенні популяційного вмісту грибів, відображає здатність мікрофлори кишечника самостійно відновлювати мікробіоценоз за рахунок вироблення кишковими паличками коліцинів – білково-ліпідно-вуглеводних комплексів з антибактеріальною дією. У II групі зв'язків між популяціями мікроорганізмів немає.

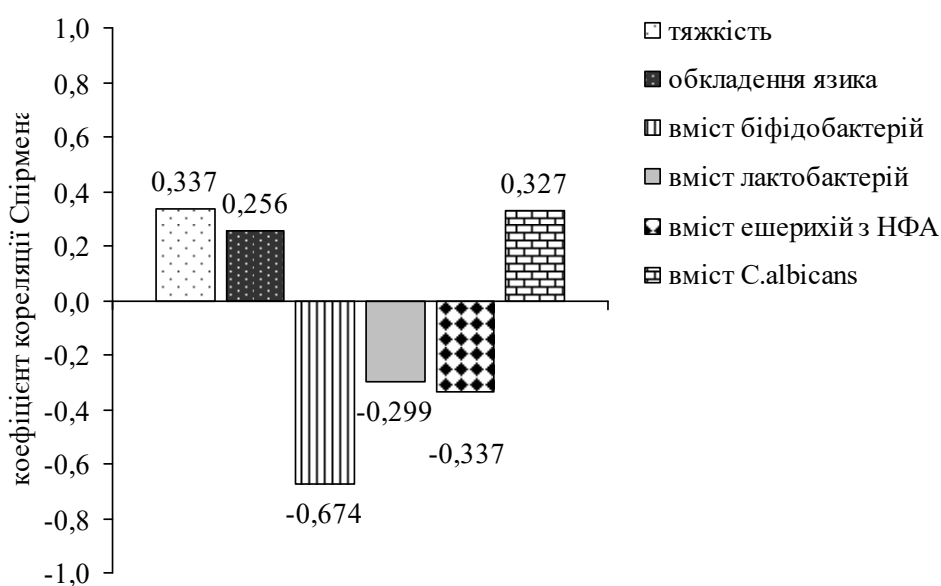


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між ступенем дисбіозу і головними клінічними проявами у хворих на КТК

Отже, проведені дослідження підтверджують існування тісного зв'язку між клінічними проявами основного захворювання, станом мікробіоценозу кишечника та імунної системи. Паралельна реєстрація змін у біоценозі кишечника та імунному статусі показала, що при дисбіозі порушення спостерігаються у всіх ланках досліджуваних систем. Ця обставина дозволяє вважати мікрофлору кишечника людини високочутливою індикаторною системою, яка відображає стан імунологічної системи організму, а імунний дисбаланс - фактором патогенезу, що об'єднує запальні процеси слизових оболонок людини.

Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих з КТК після лікування спостерігалася позитивна динаміка змін кількісного та якісного складу мікрофлори ТК. Кількість хворих з Д III та Д II дисбіозом значно зменшилася – у 7,3 рази ($p < 0,001$) та 1,5 разів, з компенсованою (ДI) зросла у 7 ($p < 0,01$) разів. Після лікування спостерігалось повне відновлення мікрофлори у 12 (23,1%) хворих.

Комплексне лікування призводить до покращення показників форм дисбіозу ($M \pm m$) з Ig КУО/г $2,31 \pm 0,09$ до лікування – до $1,19 \pm 0,12$ після ($p < 0,001$). Ефект проведеної терапії чітко простежується на динаміці елімінації *Candida albicans* з Ig КУО/г $5,61 \pm 0,17$ до $0,48 \pm 0,17$ ($p < 0,001$) та збільшенні кількості біфідо- Ig КУО/г $7,30 \pm 0,16$ до $7,79 \pm 0,02$, а також ЛБ Ig КУО/г з $5,29 \pm 0,25$ до $5,38 \pm 0,2$.

Виявилось, що в результаті застосованої комплексної терапії у пацієнтів спостерігається нормалізація імунологічних показників. Вміст Т-хелперів достовірно збільшився після курсового лікування в 1,27 рази ($p < 0,05$) та Т-супресорів в 1,2 рази, що вказує на відновлення імунорегуляції та робить можливим оцінити перспективи перебігу вторинного імунодефіциту.

Отже, застосована схема лікування хворих на КТК позитивно впливає на клінічну картину, інволюцію дисбіозу, нормалізацію показників мікробіоценозу кишечника, динаміку ендоскопічних змін СОТК, що дозволяє зробити висновки про ефективність та патогенетичну обґрунтованість призначення комбінації “Натаміцину”, “Пробіовіту”, “Ехінацеї” в комплексному лікуванні КТК. Сукупність цих змін дозволяє говорити про достатньо високу ефективність лікування хворих на КТК та рекомендувати дану схему для широкого застосування в лікуванні цієї патології.

ВИСНОВКИ

1. Серед умов виникнення КТК найбільш вагоме значення має вживання антибіотиків (75,0%), що достовірно перевищує інші чинники виникнення цієї патології у хворих гастроентерологічного профілю ($p < 0,01$). Серед клінічних проявів КТК домінують больовий синдром (80,0%), здуття (58,3%), проноси (45,0%) та закрепи (33,3%). При цьому частота клінічних синдромів у більшості хворих достовірно перевищує аналогічні показники у хворих без КТК ($p < 0,05$).

2. Дисбіоз хворих на КТК характеризується домінуванням субкомпенсованої (48,33 %) та декомпенсованої (41,66 %) форм. При цьому для дисбалансу мікрофлори були найбільш характерні зниження біфідо- (58,3 %), лактобактерій (36,7 %) та наявність мікст-інфекції (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*).

3. КТК супроводжується змінами неспецифічної ланки імунітету, що проявляється достовірним ($p < 0,05$) зниженням у сироватці крові показників CD8 до рівня $(0,25 \pm 0,02) \times 10^9$ /л аналогічного показника хворих без КТК $(0,32 \pm 0,04) \times 10^9$ /л. Вказані зміни поєднуються зі зменшенням показника CD4 та індексу імунорегуляції CD4/CD8 в I та II групах пацієнтів відносно здорових осіб III групи ($(33,12 \pm 1,22) \times 10^9$ /л та $(1,87 \pm 0,08) \times 10^9$ /л, відповідно), ($p < 0,01$).

4. Комплексне лікування призводить до поліпшення показників форм дисбіозу ($M \pm m$) з $(2,31 \pm 0,09)$ до лікування - до $(1,19 \pm 0,12)$ після ($p < 0,001$). Ефект проведеної терапії чітко простежується на динаміці ерадикації *Candida albicans* з Ig КУО/г $(5,61 \pm 0,17)$ до $(0,48 \pm 0,17)$ ($p < 0,0001$) та збільшення кількості біфідо- Ig КУО/г $(7,30 \pm 0,16)$ до $(7,79 \pm 0,02)$ і лактобактерій Ig КУО/г $(5,29 \pm 0,25)$ до $(5,38 \pm 0,2)$. Після проведеного лікування спостерігаються ознаки покращення неспецифічної ланки клітинного імунітету за рахунок достовірного збільшення сироваткового рівня CD4 до $(0,47 \pm 0,03) \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

5. Комплексне лікування КТК з використанням антимікотиків, пробіотиків та імуномодуляторів патогенетично обґрунтоване його позитивним впливом на клінічний перебіг захворювання, поліпшення та нормалізацію показників мікробіоценозу і покращення показників загального імунітету.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г.В., Залевський В.І., Степанов Ю.М. Функціональні захворювання кишечника: Метод. посібник. – Дніпропетровськ: ПП Ліра ЛТД, 2004.- 200с.
2. Златкина А.Р. Современные подходы к коррекции дисбактериоза // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1999. – №3. – С.64-67.
3. Златкина А. Р., Исаков В. А., Иваников И. О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии // Рос. журнал гастроэнтерол., гематол., колопроктол. – 2001. – №6. – С.33-39.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты. Лабораторная диагностика, клиника и лечение – М.: Триада, 2000. – 471с.
5. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника як терапевтичні аспекти відновлення еубіозу: Посібник для лікарів / Г.В. Дзяк, І.І. Гриценко, Л.Р. Шостакович-Корецька, В.І. Залевський. – Дніпропетровськ: ПП «Ліра ЛТД», 2004. – 40с.
6. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - №3. – С.56-59.



УДК: 616.831.9-002:615.281.9-053.2

**Л.Р. Шостакович-Корецька,
А.В. Чергінець,
І.В. Будаєва,
О.М. Якуніна,
З.О. Чикаренко**

Дніпропетровська державна медична академія

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Ключові слова: менінгококова інфекція, антибактеріальна терапія, сепсис, менінгіт
Key words: meningococcal infection, antibacterial therapy, sepsis, meningitis

Резюме. В роботі обговорені проблемні питання вибору антибактеріальної терапії інвазивних форм менінгококової інфекції. На основі наукових даних розроблено і запропоновано до практичного застосування алгоритм антибактеріальної терапії інвазивних форм менінгококової інфекції у дітей на догоспітальному та госпітальному етапах.

Summary. In this work problems of choice of antibacterial therapy of invasive form of meningococcal infection are discussed. Based on scientific findings, algorithm of antibacterial therapy of above-mentioned troubles in children at pre-hospital and hospital stages was worked out and offered.

Інвазивні форми менінгококової інфекції (МІ) є актуальною проблемою педіатрії, яка зумовлена високою летальністю від цієї інфекції, складністю її діагностики та необхідністю надання ранньої і адекватної невідкладної допомоги [1, 2]. Протягом останніх років в Україні підходи до діагностики та лікування МІ у дітей регламентовані наказом МОЗ України № 354 «Протоколи з діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» від 09.07.04р. [4], згідно з яким антибактеріальними засобами першої лінії, як на догоспітальному, так і госпітальному етапах, є левоміцетину сукцинат, який призначається при наявності шоку, а також при відомих реакціях на β-лактамі антибіотики, та бензилпеніцилін натрієва сіль, використання якої показано тільки у стаціонарних умовах, після ліквідації ознак шоку. На наш погляд, такий підхід до анти-

біотикотерапії інвазивних форм МІ не є оптимальним для застосування у клінічних умовах. По-перше, це пов'язано з тим, що рекомендації складені виключно на позиції чітко доведеного етіологічного підтвердження захворювання, але у клінічних умовах, особливо на догоспітальному етапі, такими даними лікар не володіє і діагностує МІ тільки при наявності геморагічної висипки, яка може виникати і при інвазивних формах пневмококової та гемофільної інфекції, резистентність яких до левоміцетину та пеніциліну зростає щорічно. По-друге, за даними вітчизняних авторів, у деяких регіонах України визначено значну поширеність резистентних штамів менінгококу до левоміцетину та пеніциліну, що також робить не оптимальним застосування цих препаратів на будь-якому етапі допомоги. По-третє, результатами досліджень

останніх років показана недоцільність застосування бактеріостатичних препаратів, до яких відноситься левоміцетин, у інфекційних хворих при наявності септичного процесу та септичного шоку, в тому числі і при менінгококемії.

З метою підвищення якості надання медичної допомоги хворим дітям ми пропонуємо наступні зміни. По-перше, до отримання підтвердження етіології захворювання розглядати інвазивні клінічні форми можливої МІ у дітей як позалікарняний менінгіт та сепсис, етіологічний спектр яких включає менінгокок, пневмокок та гемофілну паличку [3]. У зв'язку з цим для емпіричної антибіотикотерапії використовувати цефалоспорины III генерації (цефтриаксон, цефотаксим), як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах. По-друге, широко застосовувати клініко-мікробіологічні критерії ВООЗ для

визначення доведеної інвазивних форм МІ, де виділяють доведений, ймовірний та можливий випадки. По-третє, скласти план антибіотикотерапії у відповідності до ступеня доведеної МІ (можливі та ймовірні випадки повинні лікуватись виключно вказаними цефалоспориными III генерації), а також з урахуванням даних про резистентність виділеної культури менінгококку (при чутливості до пеніциліну – перехід на його застосування, при резистентності – цефалоспорины III генерації). Використання левоміцетину можливе як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах у дітей з відомими реакціями на β -лактамі антибіотики. І останнє: тривалість антибіотикотерапії доведених форм МІ повинна складати 5 діб – для менінгококемії та 7 діб – для менінгіту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д.Мари / Пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 928 с.
2. Крамарев С.О. Инфекційні хвороби у дітей: (Клінічні лекції) / За ред. С.О.Крамарєва.-К.:МОРІОН, 2003.- 480 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.И.- Смоленск: МАКМАХ, 2007.- 464с.
4. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей: Наказ МОЗ України № 354 // Зб. нормативно-директивних документів з охорони здоров'я.- К., 2004.- №42.- С. 89-122.



УДК 616.24-007.272-036.1-022.7-002.1:615.33:615.833

**А.В. Курята,
В.П. Гейченко,
И.Л. Караванская,
Фарран Хабиб Али,
А.В. Сабодаш***

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО АНТИБИОТИКА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ХОЗЛ

*Днепропетровская государственная медицинская академия
кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии
(зав.- д.мед.н., проф. А.В.Курята)
Областная клиническая больница им. И.И.Мечникова*
г.Днепропетровск*

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, инфекционное обострение, антибиотикотерапия
Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, infections exacerbation, antibioticotherapy

Резюме. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я. Згідно з наказом МОЗ України від 19.03.07р. № 128, у випадку доведеного інфекційного загострення ХОЗЛ показані антибіотики. Вивчено вплив інгаляційного антибіотика флуїмуцил – антибіотик ІТ, отримуваного протягом 10 днів по 500 мг 1 раз на добу у 14 хворих (середній вік - 49,7±14,9 року) з інфекційним загостренням ХОЗЛ. Результати дослідження підтверджують, що поєднання двох активних сполук в одній лікарській формі підвищує стійкість антибіотика, має протизапальну та муколітичну дію, що асоціюється з клінічним поліпшенням у вигляді зменшення кашлю, полегшення виділення мокротиння і приросту функціональних показників.

Summary. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important problem of health protection. According to the Order of MPH of Ukraine, from 19.03.07 N 128, in case of a proved infectious exacerbation of COPD, antibiotics are indicated. An impact of inhalation antibiotic Fluimucil-Antibiotic IT, received by 14 patients (median age – 49,7±14,9 years) during 10 days in the dose of 500mg once a day in case of infections exacerbation of COPD was studied. Research results confirm, that combination of two active compounds in one medicinal form increases resistance of antibiotic, causes antiinflammatory and mucolytic action; this is associated with clinical improvement: reduction of cough, easier discharge of sputum, rise of functional findings.*

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – одна из важнейших проблем здравоохранения. [8]. Данное заболевание занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет 4% в структуре общей летальности.[3, 5]. Эффективность мер по прекращению прогрессирования ХОЗЛ, а следовательно, и формированию гемодинамических расстройств, зависит от возможностей лечения хронического воспаления, лежащего в основе патогенеза этого заболевания. [1, 2, 3, 6, 7].

Согласно приказу МЗО Украины от 19.03.07р. № 128, в случае доказанного инфекционного обострения ХОЗЛ показаны антибиотики. [7]. Вопрос назначения антибактериальных препаратов всегда актуален. Согласно данных предварительных исследований, трем четвертям пациентов, которые обращаются за медицинской помощью с признаками обострения заболевания нижних дыхательных путей, назначаются антибиотики, при том, что не всегда удается выделить возбудитель инфекции, а ряд антибактериальных препаратов или в целом не влияют, или мало влияют на природное течение заболевания. Кроме того, антибиотики повышают плотность мокроты, поскольку освобождают ДНК во время лизиса микробов, поэтому правильное сочетание антимикробного и муколитического действия при лечении ХОЗЛ является очень важным.

В лечении ХОЗЛ предпочтение отдают ингаляционному пути введения лекарственных препаратов. Именно для ингаляционного лечения, которое является наименее инвазивным и таким, которое действует в месте воспаления, мы использовали комбинированный препарат Флуимуцил-Антибиотик ИТ, обладающий сочетанным антибактериальным и муколитическим эффектом. [9]. В составе препарата два активных вещества –N-ацетилцистеин и тиамфеникола глицинат (усовершенствованная формула левомицетина с существенным снижением побочных эффектов последнего). Тиамфеникол имеет широкий спектр антибактериальной активности к

большинству возбудителей респираторной инфекции, включая атипичные и внутриклеточные возбудители, а муколитические особенности ацетилцистеина облегчают проникновение антибиотика как в нижние дыхательные пути, так и к внутрибронхиальным скоплениям слизи, где возбудители инфекции недоступны для других антибактериальных препаратов. Кроме того, препарат имеет высокий коэффициент проникновения в легочную ткань [10].

На лечении в пульмонологическом отделении Днепропетровской областной клинической больницы им.И.И.Мечникова находилось 28 больных с инфекционным обострением ХОЗЛ (14 мужчин и 14 женщин), в возрасте от 35 до 74 лет (49,7±14,9 года), с рентгенологическим подтверждением отсутствия пневмонии. ХОЗЛ второй стадии (II) выявлено у 20 (71,4%) больных, III стадия – у 8 (28,6%). Из них – 60 % курящие (стаж курения – 15,5±7 пачко-лет). В соответствии с целью работы клиническую эффективность Флуимуцил- антибиотик ИТ изучали в сравнении в 2 группах: в 1-й (14 больных) применялась терапия в соответствии со стандартами лечения данного заболевания [7] в сочетании с препаратом Флуимуцил- антибиотик ИТ (курс лечения препаратом составлял 10 дней по 500 мг в 1 раз в сутки (ингаляционно), во второй группе (14 больных –контроль) терапия без ингаляционного антибиотика. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, количеству курящих.

Оценка клинического состояния больных проводилась до начала лечения, на 3-5-й день и на 10-й день лечения.

Эффективность терапии оценивали по изменениям клинической картины заболевания: уменьшению одышки, количества отхождения мокроты, изменению ее цвета, уменьшению содержания лейкоцитов в общем анализе мокроты, уменьшению лейкоцитоза и СОЭ в общем анализе крови, С-реактивного белка, изменению функции внешнего дыхания по данным спирометрии.

Проводимое лечение считали эффективным при значительном уменьшении всех симптомов и объективных признаков инфекции, возвращению симптоматики ХОЗЛ к исходному уровню до обострения.

Все пациенты приняли полный курс лечения.

При использовании флуимуцил – антибиотик ИТ у больных отмечалось снижение температуры в среднем на 3-й день лечения, параллельно – уменьшение силы кашля, количества мокроты, отмечалось облегчение ее экспекторации, особенно у больных основной группы. Уменьшилась одышка. Увеличилось количество пациентов, у которых одышка из выраженной и умеренной стала легкой ($41 \pm 2,2\%$ основной группы) по сравнению с ($38 \pm 1,2\%$ группы контроля). Аускультативная картина в легких улучшилась.

Противовоспалительное действие флуимуцил – антибиотик ИТ ассоциировано со снижением уровня в плазме крови маркера воспаления – СРБ. По окончании курса лечения отмечалось снижение уровня СОЭ у 10 больных (с изначально повышенным уровнем СОЭ). Отмечалось уменьшение содержания лейкоцитов в мокроте (у 9 больных основной группы-64,3%, у 8-группы контроля-57%), на 10-е сутки у всех пациентов. Наблюдался прирост функциональных показателей (за 10 дней лечения увеличился объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) в основной группе с $56,6 \pm 1,4\%$ до $61,2 \pm 1,5\%$ и от $55,9 \pm 2,2\%$ до $59,7 \pm 1,8\%$ в контрольной группе соответственно).

Результаты анализа клинической эффектив-

ности свидетельствуют о том, что хотя положительный результат был достигнут у всех больных, но более выраженным он был среди пациентов с менее тяжелыми проявлениями ХОЗЛ.

Лечение данным препаратом хорошо переносилось, что подтверждалось и положительной оценкой, которую давали препарату пациенты, его принимавшие. При аэрозольных ингаляциях не отмечалось появление побочных эффектов, таких как риниты, стоматиты. Никто из пациентов не жаловался на охриплость голоса, першение в горле.

В данном исследовании, проведенном на ограниченном контингенте больных с ХОЗЛ, подтверждена эффективность флуимуцил – антибиотик ИТ при инфекционном обострении ХОЗЛ, хорошая переносимость и возможность использования параллельно с другими препаратами. Препарат можно применять в виде ингаляций, что расширяет возможности антибиотико- и муколитической терапии у лиц с нарушениями со стороны ЖКТ, которым противопоказан прием препаратов этих групп перорально. Кроме того, сочетание двух групп препаратов в одном позволяет повысить эффективность лечения инфекционного обострения ХОЗЛ.

Не смотря на то, что ХОЗЛ является прогрессирующим заболеванием, правильно подобранная и своевременно назначенная терапия может значительно уменьшить прогрессирование бронхообструкции и тяжесть заболевания (5).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Влияние длительного приема N-ацетилицистеина на частоту обострений ХОБЛ // Атмосфера. Пульмология и аллергология.- 2007.- №1.- С.12-14.
2. Болезни органов дыхания: (Метод. пособие.)/ Под ред. Т.А. Перцевой. – Днепропетровск: 2001. – 172 с.
3. Влияние ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких / Кузубова Н.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю. и др. // Пульмонология.- 2007.- №5.- С.84-89
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Предикаторы риска смерти пациентов с ХОБЛ // Пульмонология.- 2007.- №3.- С. 77-80.
5. Козачок М.М., Висотюк Л.О., Селюк М.М.

- Клінічна пульмонологія. – К.: ДСГ Лтд, 2005. – 430 с.
6. Перцева Т.А. Антибактериальная терапии в пульмонологии: что нового? // Здоров'я України.- 2006.- №5.- С.34-35.
7. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ № 128 від 19.03.07. – К., 2007р.
8. Сахарчук І.І. Клінічна пульмонологія.- К.: Книга плюс, 2003.
9. Чернеховская Н.Е. Лечебные бронхоскопии и применение Флуимуцила - антибиотика ИТ // Атмосфера. Пульмонология и аллергия.- 2006.-№4. - С.36-38.
10. Чикина С.Ю. Флуимуцил: разнообразие лекарственных форм и способов доставки //Атмосфера. Пульмонология и аллергия.- 2007.-№3.- С.42-46.



**В.А. Дегтярь,
Д.Н. Лукьяненко,
А.Е. Носарь**

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАЭПИФИЗАРНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ

*Днепропетровская государственная медицинская академия
кафедра детской хирургии*

Ключевые слова: дети, острый гематогенный остеомиелит (ОГО), метаэпифизарный остеомиелит, токсическая форма ОГО, септикопиемическая форма ОГО, сепсис, микрофлора, лечение ОГО, антибактериальная терапия
Key words: children, acute hematogenic osteomyelitis (AHO), methaepiphysary osteomyelitis, toxic form AHO, septicopyemic form AHO, sepsis, microflora, AHO treatment, antibacterial therapy

Резюме. У статті, з урахуванням мікробного пейзажу вогнища запалення, проведено аналіз структури тяжких форм гострого гематогенного остеомиєліту (ГГО) у дітей Дніпропетровського регіону. Проведений аналіз показав, що токсична форма ГГО частіше зустрічається у дітей від 10 років і старші, септикопиемічна – у дітей до 3 років із локалізацією вогнищ запалення в метаепіфізі. Найбільш тяжкий перебіг має токсична форма захворювання, що зумовлено більше всього мікрофлорою вогнища запалення, продукти життєдіяльності котрої мають змогу уражати різноманітні органи і тканини організму. Полірезистентність виділених штамів мікроорганізмів зумовлює зниження чутливості до антибіотиків, що з урахуванням ступеня тяжкості стану хворого повинно братися до уваги при призначенні емпіричної антибактеріальної терапії.

Summary. The analysis of structure of severe forms of acute hematogenic osteomyelitis (AHO) regarding microbial picture of inflammation focus in children of Dnipropetrovsk region was made. The performed analysis showed, that toxic form of AHO more often occurs in children aged 10 years and older, septicopyemic – in children before 3 years with localization of inflammation focus in methaepiphysis. The most severe course has a toxic form, this is caused, first of all, by microflora of inflammation focus, its products of vital activity may damage various organs and systems of an organism. Polyresistance of the isolated strains causes decrease of sensitivity to antibiotics. Considering stage of disease severity, all mentioned-above must be taken into account in administration of empirical antibacterial therapy.

Лечение метаэпифизарного остеомиелита (МЭО) – актуальная проблема в хирургии детского возраста, обусловленная частым возникновением септических осложнений на фоне незначительных признаков местного воспаления в проекции сустава и метафиза, а также ортопедических осложнений, которые возникают в течение всего периода роста ребенка и приводят к инвалидизации, социальной дезадаптации и трудностям относительно трудоустройства в зрелом возрасте [1,5].

Метаэпифизарным остеомиелитом, по нашим данным, в 83% случаев болеют младенцы, в 17% – дети второго и третьего года жизни.

В последние годы эпифизарный остеомиелит называют метаэпифизарным, потому что первичный очаг воспаления возникает в метафизе и переходит на эпифиз, что обусловлено кровоснабжением костей и клинически проявляется артритом.

Рекомендации Североамериканской согласительной конференции по вопросам сепсиса и его осложнениям в Чикаго в 1991 году значительно расширили знания в этом вопросе и дали четкую

трактовку развития и хода септического процесса. Согласно этому, генерализованные формы гематогенного остеомиелита сегодня необходимо рассматривать с позиций сепсиса, тяжелого сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности и инфекционно-токсического шока.

Локальные или легкие формы гнойно-воспалительных заболеваний можно рассматривать как МБС – микробиологическое событие, вызванное стафилококками, стрептококками и другими микроорганизмами + МВР – местная воспалительная реакция. В случаях локализованной инфекции постепенное высвобождение экзо- и эндотоксинов приводит к активации макрофагов и других защитных систем макроорганизма, вызывая локальный контролируемый иммунный ответ, основой которого является защита от последующего распространения микроорганизмов [3].

Локальную форму гнойно-воспалительного заболевания можно считать МВР – микробной воспалительной реакцией, которая граничит с синдромом системной воспалительной реакции ССВР.

При септикопиемической форме клинические проявления токсикоза выражены значительно, однако они, как правило, стабильны, не имеют тенденции к прогрессированию.

Токсическая форма – это сепсис, сопровождающийся полиорганной недостаточностью, синдромом острого поражения легких (СОПЛ), септическим шоком, а учитывая чаще всего кокковую грамположительную флору, и возможностью летального исхода [2,4].

Целью исследования является изучение генерализованных форм ОГО с учетом микробного пейзажа, определения доли тяжелых форм МЭО, их оценка с позиций современной трактовки сепсиса, выявление причин летальных исходов для разработки рациональных методов воздействия на очаг воспаления как парентерально – антибиотиками, так и местно – антисептиками для улучшения результатов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведен анализ историй болезней детей с генерализованными формами ОГО, которые находились на лечении в областной детской клинической больнице (ОДКБ) города Днепропетровска с 2001 по 2007 г. С токсической формой находилось на лечении 12 детей, септикопиемической формой – 15 пациентов. Среди общего количества больных ОГО (629 детей), пациенты с тяжелыми формами ОГО составили 4,29%. Токсическая форма преобладает в старшей возрастной группе (от 10 до 16 лет – 9 детей), а септикопиемическая превалирует в младшей возрастной группе (до 1 года – 9 детей), из них до 1 месяца – 6 человек. При обеих формах остеомиелита преимущественно страдают мальчики (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных с ОГО по возрасту и полу

Форма остеомиелита	Возраст						Пол	
	До 1 г.	1-3 г.	3-5 л.	5-7 л.	7-10 л.	10-16 л.	м	ж
Токсическая			1		2	9	10	2
Септикопиемическая	9	1			2	3	12	3

Септикопиемическая форма, как правило, начиналась с одного или нескольких очагов, которые локализовались в костных структурах и внутренних органах. Количество метастатических очагов могло увеличиваться с прогрессированием заболевания. При токсической форме, в большинстве случаев, начало заболевания связывалось с незначительными травмами, переохлаждениями, физическими перегрузками, а также МБС и МВР в области конечностей, после чего развивалось состояние дискомфорта на протяжении 3-5 дней, который проявлялся общим недомоганием, субфебрилитетом, незначительно выраженной интоксикацией, ограничением функции пораженной конечности. Лечение больных от начала заболевания, как правило, проводилось в соматических, ортопедо-травматологических, реанимационных отделениях детских стационаров или в амбулаторных условиях. Реже больные лечились самостоятельно. Причиной направления детей на лечение в ОДКБ г. Днепропетровска была неэффективность проводимой терапии и резкое ухудшение состояния.

Длительность заболевания до госпитализации в ОДКБ при токсической форме ОГО чаще составляла от 3 до 5 суток (таблица 2). У трех

больных, которые поступили позже 5 суток с токсичной формой ОГО, и у одного с септикопиемической наступил летальный исход, несмотря на лечение, которое проводилось в условиях отделения реанимации. Летальность составила при токсической форме – 20%, и 8,3% – при септикопиемической.

Всем больным с генерализованными формами ОГО выполнялось микробиологическое исследование. Проводилось оно следующим образом: отделяемое из раны или пунктат из суставной полости помещали в стерильную пробирку, затем проводили серийное разведение (ряд пробирок, в которые добавляли по 4,5 мл стерильного 0,9% раствора NaCl). В первую пробирку добавляли 0,5 мл исследуемого материала и делали ряд серийных разведений. В зависимости от локализации патологического процесса, времени течения заболевания и характера отделяемого осуществляли посев исследуемого материала в соответствующем разведении на питательные среды: Чистовича – на группу стафилококков, Эндо – на кишечную группу микроорганизмов, кровяной агар – для определения гемолитических свойств микроорганизмов, среда Сабуро – на группу грибов. На соответствующие среды в

разных разведениях добавляли по 0,1 мл исследуемого материала и с помощью стерильного шпателя осуществляли посев газоном. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37⁰С в течение 24 часов. После суточной инкубации подсчитывали колонии, которые выросли, характеризовали ферментативные и токсичные свойства в соответствующих разведениях. Посевы проводились трехкратно в каждом разведении, после чего определялись средние величины. Был выделен ряд возбудителей, среди которых *St. aureus* (53%), *St. epidermidis*

(18%), в меньшей степени *St. haemolyticus* (13,5%). В незначительном количестве случаев стафилококковая инфекция ассоциировалась с *Pseudomonas aeruginosa* (до 5,7%), а также с микроорганизмами рода *Streptococcus*. К гнойному воспалению присоединялись также такие микроорганизмы, как *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Candida* и другие. В 4 летальных случаях были выделены разнообразные виды стафилококков, как коагулазопозитивных, так и коагулазонегативных.

Таблица 2

Формы заболевания ОГО и сроки госпитализации больных

Форма остеомиелита	До суток	До 3 суток	До 5 суток	Больше 5 суток	Всего
Токсическая		4	6	2	12
Септикопиемическая		2	3	11	15

При лечении детей с тяжелыми формами ОГО наряду с антибактериальной, дезинтоксикационной терапией и местным лечением использовались хирургические методы лечения (таблица 3).

С 2008 года при лечении ОГО, и в частности МЭО, применяется следующая хирургическая тактика. Всем впервые поступившим больным (18 детей) с метаэпифизарным остеомиелитом пункции суставов с диагностической целью не проводились. Состояние суставов контролировали с помощью УЗ-исследования. Признаками

артрита были расширение капсулы суставов, суставных щелей, отек и разрыхление мягких тканей в области сустава. При этом своевременное рациональное лечение, включавшее в себя антибактериальную терапию, комплекс противовоспалительных мероприятий, иммобилизацию пораженного сегмента конечности, физиотерапевтические процедуры, позволяло добиться стабилизации процесса, регресса воспалительных изменений в суставе, предупредить деструкцию костной ткани и достичь восстановления структуры костной ткани.

Таблица 3

Виды хирургических вмешательств при лечении ОГО

Формы остеомиелита	Множественные остеопункции	Остеотрепанации	Вскрытие флегмоны	Пункции суставов	Всего
Токсическая	4	6	5	2	17
Септикопиемическая	4	3	6	9	22

Следует отметить также, что в процессе лечения этой группы больных, только в двух случаях (11,1%) проводились *incisiones*, что также свидетельствует о том, что своевременное рациональное лечение дает возможность остановить течение септического процесса. Кроме этого, проводилась санация очагов инфекции: обработка опрелостей, длительно незаживающих пу-почных ранок, молочницы и т.д. антисептиками.

С целью санации очагов местно использо-

вались «Октенисепт» (октенидина дигидрохлорид), бетадин и диоксидин. Причем наиболее эффективно очищались очаги воспаления при применении «Октенисепта», вторым по эффективности оказался диоксидин, наихудшие показатели отмечены у бетадина, что подтверждено бактериологически. С этой целью использовалась методика определения чувствительности возбудителей к исследуемым препаратам. Из каждого микроорганизма (м/о) готовилась 1 млрд

смесь м/о в 1 мл 0,9% NaCl по стандарту мутности. Эта смесь в количестве 0,1 мл помещали в чашку Петри с соответствующей питательной средой и шпателем засекали газон. Подсушивали чашки в термостате 30 минут. Потом на поверхность среды устанавливали цилиндры и закапы-

вали по 0,1 мл препарата, причем «октенисепт» в разведении 1:3, бетадин и диоксидин – неразведенные. Чашки помещали на 24 часа при температуре 37⁰С в термостат. Результаты оценивали по зоне задержки роста м/о вокруг цилиндра в мм (таблица 4).

Таблица 4

Зоны задержки роста выделенных возбудителей

Микроорганизмы	Зоны задержки роста, мм		
	препараты		
	октенисепт	диоксидин	бетадин
<i>E. coli</i>	~2	~30	-
<i>St. aureus</i>	~9	~8	-
<i>St. epidermidis</i>	~11	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	~6	~23	-
<i>Candida alb.</i>	~25	-	-

Приготовление для санации раствора гипохлорита натрия оказалось экономически невыгодным, в силу того, что препарат теряет свои свойства в результате инактивации на протяжении суток, нуждается в методах мониторинга концентрации, особенных условиях хранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При токсической форме ОГО у всех 12 больных поражалась дыхательная система, то есть развивался СОПЛ разной степени тяжести, отмечалось поражение сердечно-сосудистой системы в виде токсической кардиомиопатии, эндокардита; поражение нервной системы в виде токсической энцефалопатии, в одном случае наблюдался выраженный токсический гепатит.

При септикопиемической форме ОГО (15 пациентов), кроме поражения длинных трубчатых, плоских и коротких костей, наблюдалось поражение дыхательной системы в 6 (40%) случаях (абсцедирующая пневмония – 4, плеврит – 2), бактериальный эндокардит в 2 (13,3%) случаях, флегмона передней поверхности грудной клетки, патологические вывихи и подвывихи тазобедренного сустава в случае локализации очага в проксимальном метаэпифизе бедренной кости. Следует отметить, что при септикопиемической форме очаги инфекции, вследствие возрастных особенностей, почти во всех случаях находились в метаэпифизах.

Летальный исход при септикопиемической форме ОГО наступил у одного больного (8,3%). При токсической форме заболевания умерло 3 (20%) ребенка. При этом летальность приведена

при каждой конкретной форме ОГО, а не относительно всех тяжелых форм заболевания. Все эти больные были обследованы бактериологически – на питательных средах выделены разные виды рода *Staphylococcus*, как коагулазопозитивных, так и коагулазонегативных.

Эмпирическая антибиотикотерапия, начатая с цефалоспоринов 2-го и 3-го поколений, антибиотиков пенициллинового ряда, аминогликозидов, была неэффективной в результате резистентности микроорганизмов к антибиотикам этих групп. Комбинированная терапия карбопенемами, фторхинолонами, эдизином и метрогилом в зависимости от чувствительности микроорганизмов, начатая в первые дни лечения, в большинстве случаев позволила купировать последующее развитие септического процесса. Следует отметить, что как препарат для базовой терапии в Днепропетровском регионе может быть использован сульбактам (цефтриаксон+сульбактам), но в силу того, что он появился на рынке медицинских препаратов Украины недавно, мы не имеем достаточного количества клинических наблюдений, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Наиболее оптимальным антисептиком для местного применения оказался «Октенисепт» на основе октенидина дигидрохлорида (производитель Шюльке и Майр ГмБХ, Германия).

ВЫВОДЫ

1. Своевременное хирургическое лечение позволяет остановить деструкцию кости и уменьшить интоксикацию организма, стабилизировать

процесс. Несвоевременная диагностика, отсутствие предоперационной подготовки, неадекватное лечение ОГО приводят к ухудшению состояния больного, локальная форма заболевания может переходить в септикопиемическую или токсическую форму.

2. Классификация сепсиса, принятая на согласительной конференции Чикаго в 1991 г., и ее усовершенствованные варианты (по Bone R.C. et al., 1992; Grover R. et al., 1999; Matot I., et al., 2001; Блус А. и соавт., 2004, с модификациями) позволяют достаточно точно определить форму ОГО, прогнозировать развитие септического процесса, контролировать течение гнойно-воспалительного процесса.

3. У детей Днепропетровского региона с ОГО воспалительные изменения были в подавляющем большинстве случаев вызваны стафилококковой флорой. В самых тяжелых случаях из

очагов воспаления выделялись ассоциации патогенных микроорганизмов, что в значительной степени становилось фактором отягощения течения патологического процесса. В связи с полирезистентностью чувствительности выделенных штаммов необходимо проведение и изучение антибиотикограмм в каждом конкретном случае и разработка единого алгоритма эмпирической антибактериальной терапии в каждом регионе в зависимости от микробного пейзажа очагов воспаления.

4. Использование «Октенисепта» на основе октенидина дигидрохлорида является наиболее оптимальным среди исследованных препаратов по спектру действия, но необходимо изучить его влияние на окружающие ткани, в частности, на костную ткань в растущем организме в сравнении с другими препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акжигитов Г.Н., Юдин Я.Б. Гематогенный остеомиелит. – М.: Медицина, 1998. – 288 с.
2. Биохимические тесты диагностики и прогнозирования клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей / Гисак С.Н., Руднев В.И., Васильев В.Ф., Черных А.В. и др. // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2007. – №11. – С. 87-89.
3. Коротаев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник. – СПб: Спец. литература, 1998.-592 с.

4. Особливості клінічної картини та діагностики септичних форм гострого гематогенного остеомиєліту у дітей / Солейко Д.С., Кукуруза Ю.П., Солейко Н.П. // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2007. – №11. – С.49-56.
5. Сучасні аспекти лікування септикопиемічної форми гострого гематогенного остеомиєліту у дітей / О.А.Данилов, О.С.Міхнушева, В.Ф.Рибальченко, Н.П.Проценко та ін. // Хірургія дитячого віку. – 2004. –Т. I, №1. (2). – С. 15-20.



УДК 616.321/.322-002:615.281.9

**О.П. Кухарь,
Е.В. Братусь,
И.С. Волкова**

Диагностический центр Днепропетровской государственной медицинской академии

Ключевые слова:
*тонзиллофарингит,
бактериальные возбудители
тонзиллофарингита,
антибиотикотерапия*
Key words: *tonsillopharyngitis,
bacterial causative agents of
tonsillopharyngitis, antibiotic therapy*

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

Резюме. *Неадекватна терапія тонзиллофарингіту – нераціональне призначення антибіотиків, скорочення тривалості їх застосування – є основною причиною розвитку ранніх та пізніх ускладнень.*

Summary. *Unadequate therapy of tonsillopharyngitis i.e. irrational administration of antibiotics, shortening of period of their usage is the main cause of development of early and remote complications.*

Тонзиллофарингит представляет собой инфекционное заболевание слизистой оболочки глотки и небных миндалин вирусной или бак-

териальной природы. На долю вирусов (аденовирусы, риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные и др. вирусы)

приходиться 70-89% тонзиллофарингита, оставшиеся 10-15% составляют бактериальные возбудители [1]. Среди бактериальных возбудителей основным является β -гемолитический стрептококк группы А (*S.pyogenes*) [5]. Обращает на себя внимание тот факт, что золотистый стафилококк (*S.aureus*) и энтерококки не являются причиной тонзиллофарингита, как заблуждаются многие клиницисты, несмотря на то, что эти микроорганизмы часто определяют в назофарингеальных мазках (это носительство).

Тонзиллофарингит вирусной этиологии не представляет собой опасности для жизни пациента, и для симптоматического лечения можно использовать местные антисептики, нестероидные противовоспалительные препараты [1]. Такие пациенты в антибактериальной терапии не нуждаются. Тонзиллофарингиты стрептококковой этиологии опасны, прежде всего, ранними гнойными осложнениями (синусит, паратонзиллярный абсцесс) и поздними негнойными (постстрептококковый гломерулонефрит, ревматоидная лихорадка) [1]. Поэтому очень важно дифференцировать вирусный тонзиллофарингит и стрептококковый. Для этого были созданы разные дифференциальные шкалы.

Наиболее простой шкалой, учитывающей всего четыре признака стрептококкового тонзиллофарингита у взрослых, является шкала Сентора. К этим признакам относят: 1) наличие лихорадки; 2) наличие гнойных налетов на миндалинах; 3) отсутствие кашля; 4) увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов. Антибиотики не показаны при отсутствии всех критериев или при наличии только одного из них. При наличии 2 критериев возможно наблюдение, а 3-4 критерия – высока вероятность стрептококкового тонзиллофарингита [2]. В этом случае системная антибиотикотерапия обязательна.

Основная цель лечения стрептококкового тонзиллофарингита - не допустить развитие осложнений. Для этого необходимо проводить наиболее полную эрадикацию возбудителя, что максимально достигается системным применением антибиотиков на протяжении 10 дней [3]. И только азитромицин может быть использован в течение 5 суток [4].

Бета-гемолитический стрептококк сохраняет 100% чувствительность к β -лактамам антибиотикам. Поэтому для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита препаратом первого ряда выбора будет феноксиметилпенициллин [2]. Этот антибиотик имеет ряд преимуществ: высокая эффективность, узкий спектр

активности (воздействует только на стрептококки), низкая стоимость, что немаловажно для нашей страны. Альтернативными препаратами могут быть полусинтетические аминопенициллины (амоксициллин) или цефалоспорины первого поколения (цефалексин или цефадроксил), хотя последние по эффективности уступают аминопенициллинам [2]. Предпочтительный способ введения – перорально. Парентерально вводят препараты при тяжелом течении (используют «ступенчатую» терапию) или при невозможности пациентом самостоятельно принимать препараты. В случае рецидивирующего тонзиллофарингита, тонзиллофарингита у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, сердечная или почечная недостаточность и др.) или же в случае, если пациент принимал в предшествующие 2-3 месяца аминопенициллины, препаратами выбора должны быть защищенные аминопенициллины (амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой или ампициллин с сульбактамом). При аллергии на β -лактамы антибиотиками препаратами выбора могут быть макролиды, а при непереносимости макролидов – линкосамиды. В целом пиогенный стрептококк сохраняет высокую чувствительность к макролидам, но активность макролидов ниже, чем у бета-лактамов. Резистентность пиогенного стрептококка, по данным российского исследования ПеГАС-II, может достигать от 2 до 10%. Такая резистентность к макролидным антибиотикам обусловлена, главным образом, эффлюксом (М-фенотип резистентности). Этот фенотип резистентности активируется 14-членными (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членными макролидами (азитромицин), но не 16-членными (спирамицин, миокамицин, джозамицин), при этом 16-членные макролиды и линкосамиды сохраняют активность.

Бета-гемолитический стрептококк группы А сохраняет высокую чувствительность к «респираторным» фторхинолонам (левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин), но при наличии множества высокоэффективных и безопасных антибактериальных средств фторхинолоны необходимо «резервировать», и они не являются препаратами выбора.

Пиогенный стрептококк практически всегда резистентен к ко-тримоксазолу, поэтому лечение данным препаратом в настоящее время не представляется возможным. К тетрациклинам (тетрациклин, доксициклин) наблюдается также высокая степень резистентности у пиогенного стрептококка.

При адекватной антибактериальной терапии пациент на вторые сутки после приема антибиотика уже незаразен для окружающих [5].

В заключение необходимо отметить, что пациенты со стрептококковым тонзиллофарингитом на 2-3 сутки заболевания не испытывают боли в горле и считают себя «здоровыми»,

отказываясь от приема антибиотиков. Основная же цель лечения стрептококкового тонзиллофарингита – это не снижение боли в горле, а избежание «ранних» и «поздних» осложнений, чего можно достичь лишь длительным (10 дней) системным приемом антибиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей // А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. Руководство для врачей. – М: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – 352 с.

2. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов // Практическое руководство. – М.: Фармединфо, 2007. – 464с.

3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В.

Клиническая фармакология антибиотиков. – Смоленск: СГМА, 2004. – 128 с.

4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998. – 304с.

5. Bartlett J.G. Pocket Book of Infectious Disease Therapy. 11th ed.- Baltimore etc.: - Williams & Wilkins, 2000.



УДК 616.98-093:615.28

**В.В. Маврутенков,
Т.В. Маврутенкова¹,
І.М.Мудракова¹,
О.М. Якуніна,
В.Д. Ткаченко²,
В.С. Подкопаєв,
В.В. Сємілетова²**

Дніпропетровська державна медична академія
Діагностичний центр медичної академії¹
Міська клінічна лікарня №21 ім. проф. О.Г. Попкової²
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: етіологія, гнійні тонзило-фарингіти, інфекційний мононуклеоз, мікробіологічні дослідження

Key words: etiology, purulent tonsillopharyngites, infectious mononucleosis, microbiologic researches

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПЕЙЗАЖ БАКТЕРІАЛЬНОЇ СУПЕРІНФЕКЦІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

Резюме: Представлен анализ микробной суперинфекции у больных инфекционным мононуклеозом по результатам микробиологических исследований. Показано, что только в 26,8 % случаев экссудативный тонзиллофарингит у больных инфекционным мононуклеозом обусловлен присоединением β -гемолитического стрептококка, что ограничивает рутинное применение антибактериальной химиотерапии при данном заболевании.

Summary. Microbic superinfection in patients with infectious mononucleosis by results of microbiologic researches is analyzed. It was shown, that only in 26,8% of cases exudative tonsillopharyngitis in these patients is caused by addition of β -hemolytic streptococcus; this limits routine usage of antibacterial chemotherapy in case of this disease.

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) – одне з поширених захворювань герпес-вірусної етіології, яке супроводжується виникненням екссудативного тонзиллофарингіту (ТФ) та пропасниці (П), що зумовлює необхідність диференціальної діагностики з мікробно-запальними станами [2, 4].

Таким чином, мікробіологічні дослідження є обов'язковими тестами при ІМ, результати яких є головними аргументами для визначення доцільності призначення антибактериальної хіміотерапії.

Мета роботи – визначити доцільність рутин-

ного призначення антибактеріальної хіміотерапії на підставі аналізу бактеріологічних досліджень мазків із носоглотки у хворих із типової формою ІМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконувались на базі МКЛ №21 ім. проф. О.Г. Попкової (гол. лікар – Л.В. Тимофєєва) та Діагностичного центру медичної академії. Було проаналізовано результати бактеріологічного дослідження зі слизової оболонки носоглотки у 173 хворих на ІМ у віці від 12 місяців до 25 років. В усіх випадках діагноз ІМ був підтверджений лабораторно на підставі сукупності гематологічних та серологічних ознак: наявності віроцитозу ($\geq 10\%$) в периферійній крові, визначення гетерофільних антитіл або антитіл VCA - Ig M до вірусу Епштейна-Барр. Статистичний аналіз одержаних даних здійснювали методами варіаційної статистики. Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 5\%$. Обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакетів програм статистичного аналізу STATISTICA 5.0, Excel 2003 і Биостатистика (Москва, 1998) [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами бактеріологічних досліджень, у 91 (52,6 %) пацієнтів одержані негативні результати і у 82 (47,4 %) пацієнтів виділені різні мікробні культури (табл. 1). Причому, як свідчить аналіз семіотики ІМ, явища ТФ у 75% випадків супроводжувалися гнійним нальотом, який локалізувався тільки на мигдаликах.

Аналізуючи одержані дані, можна відзначити, що нами не виявлено достовірної залежності між наявністю лихоманки і результатами бактеріологічного дослідження зі слизової оболонки носоглотки ($\chi^2=8,8$, $p>0,05$). Згідно з таблицею 1, найбільша питома вага (67,1 %) припадала на золотистий стафілокок і пневмокок, які не розглядаються як етіологічна причина гострих гнійних ТФ, а часто є коменсалами слизової верхніх дихальних шляхів [1]. На частку β -гемолітичного стрептококу, з яким пов'язують гострі ТФ, припадає 26,8 % «позитивних» бактеріологічних результатів. Хоча в середньому тривалість лихоманки достовірно і не розрізнялася залежно від мікробного агента ($p>0,05$), в її структурі у випадках виділення *S. pyogenes* дещо частіше (22,7 %) реєструвалася висока П. Необхідно підкреслити, що у 7 із 13 хворих на ІМ з нормальною температурою тіла бактеріологічне обстеження дало «позитивні» відповіді, в яких переважали *S. aureus* і *S. pneumoniae*.

Під час дослідження не вдалося чітко встановити вплив антибактеріальної хіміотерапії на показники П та результати бактеріологічного дослідження зі слизової оболонки носоглотки. Це викликано тим, що більшість хворих на ІМ поступала наприкінці першого тижня захворювання і вже встигла одержати антибіотики, які були призначені лікарями або приймалися за власним розумінням. Більш того, основним мотивом направлення до шпиталю хворих на ІМ служив факт «прогресування ангіни» і збереження П на фоні прийому антибіотиків.

Таблиця 1

Результати бактеріологічних досліджень із носоглотки у хворих на типову форму ІМ

Мікробний агент	абс.	%
<i>S.pyogenes</i>	22	26,8%
<i>S.aureus</i>	41	50,0%
<i>S.pneumoniae</i>	14	17,1%
Мікробні асоціації	5	6,1%
Всього	82	

Примітка: всі відмінності показників між групами недостовірні ($p>0,05$ за критеріями χ^2 і Стьюдента)

Зіставляючи динаміку ТФ і лихоманки, можна відзначити, що температура тіла зніжується до норми значно швидше і часто на фоні гнійних нальотів, що ще зберігаються, на мигдаликах. Разом із тим, за нашими даними, близько 3 % хворих на ІМ мали періодичний субфебрилітет протягом декількох тижнів без ознак гострого запалення носоглотки або яких-небудь інших ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Відносно низькій відсоток (близько 25%) знаходження *S. pyogenes* у хворих ІМ свідчить, що виникнення ексудативного тонзилофарингіту та пропасниці в більшості випадків не пов'язане з мікробної суперінфекцією.

2. Застосування антибактеріальної хіміотерапії без урахування результатів бактеріологічного дослідження мазків із носоглотки є нераціональним підходом у терапії ІМ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клейн Дж.Д., Заутис Т.Е. Секреты лечения детских инфекций / Пер. с англ.- М.: Изд-во БИНОМ, 2007.- 416 с.
2. Чернишова Л.І. Герпетична інфекція у дітей (лекція)// Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 1998.- №2.- С.5-8.
3. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.- СПб.: ВМедА, 2002.- 266с.
4. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells/ Sixbey, J. W., Nedrud, J. G., Raab-Traub, N. et al. // N. Engl. J. Med.- 1984.- Vol. 310.- P. 1225-1230.



УДК 616.24 – 002 – 036:577.112

*Е.Е. Богацкая,
В.В. Дмитриченко*

С-РЕАКТИВНЫЙ ПРОТЕИН КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

*Днепропетровская государственная медицинская академия
кафедра факультетской терапии и эндокринологии
(зав. – член-корр. АМН Украины, д. мед. н., проф. Т.А.Перцева)*

Ключевые слова: внебольничная пневмония, С-реактивный протеин, маркер тяжести, шкала PORT

Key words: extrahospital pneumonia, C-reactive protein, marker of severity, PORT scale

Резюме. У роботі висунуто гіпотезу про можливість використання С-реактивного протеїну як показника, що дозволить встановити ступінь тяжкості стану хворих на позагоспітальну пневмонію. Стан тяжкості та клас ризику позагоспітальної пневмонії визначався на підставі шкали PORT та індексу PSI. Виявлено вірогідне збільшення концентрації с-реактивного протеїну із зростанням ступеня тяжкості стану хворих. Зроблено висновок, що С-реактивний протеїн може бути рекомендований як маркер тяжкості позагоспітальної пневмонії.

Summary. In the work a hypothesis about possibility of C-reactive protein use as a finding which will allow to define degree of severity of patients with extrahospital pneumonia was offered. Degree of severity and risk class of extrahospital pneumonia was defined on the basis of PORT scale and PSI index. A probable increase of concentration of C-reactive protein alongside with increase of patients' degree of severity was revealed. A conclusion that C-reactive protein may be recommended as a marker of extrahospital pneumonia severity was drawn.

Внебольничная пневмония (ВП) является широко распространенным заболеванием, которое характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире. Заболеваемость ВП составляет от двух до двенадцати случаев на 1000 населения ежегодно, а также ВП является одной из основных причин летальных исходов, связанных с инфекционными заболеваниями в США [6, 9], Канаде [10], Великобритании [7] и Испании [5]. Действующие руководства предлагают для стартовой терапии тяжелых пневмоний комбинацию β-лактамов антибиотиков и макролидов [8, 9]. Лечение тяжелых пневмоний требует больших экономических затрат в сфере здравоохранения и увеличения потребления антибиотиков, что является фактором риска развития резистентности среди возбудителей пневмонии [4, 11].

Как правило, терапия назначается эмпирически, так как для установления этиологического возбудителя требуется время. К сожалению, в настоящее время не существует ни одного биомаркера, имеющего достаточную чувствительность и специфичность для начала эмпирической антибактериальной терапии, поэтому врачам приходится полагаться на руководства [8, 9]. Неуверенность в эмпирической терапии, субоптимальные уровни антибактериальных препаратов, отсутствие четких критериев для прекращения антибактериальной терапии требуют разработки и внедрения в клиническую практику специфического маркера инфекционного процесса. Кроме того, такой индикатор мог бы помочь в выборе и определении длительности антибактериальной терапии, сроков перехода на пероральный прием антибиотикотерапии [3]. Теоре-

тически это может способствовать сокращению потребления антибиотиков.

Для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией используется большое количество шкал, наиболее используемые: PORT и CURB-65/CRB-65. Однако их использование требует большого количества лабораторных показателей, что доставляет определенные трудности. Поэтому в настоящее время ведутся поиски маркера, способного давать точную оценку тяжести состояния больного.

Определение сывороточной концентрации С-реактивного протеина (СРП) является быстрой и простой процедурой, а последовательные измерения СРП в клинической практике зарубежных стран являются обязательными для госпитализированных пациентов с тяжелыми инфекциями [7].

Целью исследования было определение уров-

ня С-реактивного протеина для оценки тяжести состояния пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 45 пациентов возрастом от 18 до 69 лет. Уровень С-реактивного протеина определяли у 26 пациентов возрастом от 23 до 69 лет (средний возраст 53,34 ± 3,47 года), женщин 7 (26,9 %).

Диагноз пневмонии устанавливали на основании объективного клинического обследования, данных рентгенографии органов грудной клетки (в 2 проекциях) и лабораторных исследований с учетом критериев и рекомендаций Приказа МЗО Украины № 128 от 19.03.2007. Проводилось углубленное изучение жалоб и анамнеза заболевания. Тяжесть состояния оценивали по шкале PORT с определением индекса PSI (табл.1 и табл.2) [2].

Таблица 1

Оценка тяжести ВП по шкале PORT

Состояние пациента	Подсчет баллов
Возраст	
Пациент мужского пола	Возраст (сколько пациенту лет)
Пациент женского пола	Возраст (сколько пациенту лет)
Пациент пребывает в частном медицинском учреждении	-10
	+10
Наличие сопутствующих заболеваний	
Наличие данных о новообразованиях в анамнезе	+30
Наличие заболеваний печени	+20
Наличие застойной сердечной недостаточности	+10
Наличие цереброваскулярных заболеваний	+10
Наличие заболеваний почек	+10
Результаты физикального осмотра	
Изменения психического состояния	+20
Частота дыхания ≥ 30 дыхательных движений/мин	+20
Систолическое давление крови < 90 мм рт. ст.	+20
Температура $< 35^\circ\text{C}$ (95°F) или $\geq 40^\circ\text{C}$ (104°F)	+15
Пульс ≥ 125	+10
Результаты лабораторных и рентгенологических исследований	
Уровень рН артериальной крови $< 7,35$	+30
Азот мочевины крови ≥ 30 мг/дл (11 ммоль/л)	+20
Натрий < 130 ммоль/л	+20
Глюкоза ≥ 250 мг/дл (14 ммоль/л)	+10
Гематокрит $< 30\%$	+10
Парциальное артериальное давление кислорода < 60 мм рт. ст. (по газам артериальной крови, при наличии медицинских показаний) или уровень насыщения кислородом $< 90\%$ (методом пульсовой оксиметрии)	+10
Плевральный выпот по результатам рентгенографии	+10
ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ PORT	Сумма баллов

Определение уровня С-реактивного протеина проводилось с помощью иммунотурбидиметрического метода («Микролаб-200», Нидерланды), норма составила <10 мг/л.

Статистическая обработка материала про-

диглась с использованием методов вариационной статистики, реализованных стандартными пакетами программ статистического анализа EXCEL – 2000, STATISTICA 5,0 [1].

Таблица 2

Определение класса риска по шкале PORT (индекс PSI)

Класс риска	Количество баллов	Лечение
I	0-50	рекомендовано лечение в амбулаторных условиях
II	51-70	рекомендовано лечение в амбулаторных условиях
III	71-90	лечение в условиях стационара
IV	91-130	лечение в условиях отделения реанимации
V	>131	лечение в условиях отделения реанимации

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включались больные ВП, не получавшие антибактериальной терапии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от тяжести течения внегоспитальной пневмонии: 1 группа – I и II класс риска по PSI, 2-я – III класс риска по PSI, 3 – IV класс риска по PSI (табл.3).

Сопутствующую патологию имели 14 (56%) пациентов: хроническая сердечная недостаточность, хронический пиелонефрит, хронический

аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, ХОЗЛ и бронхиальная астма, подагра, заболевания печени и поджелудочной железы.

Все пациенты наблюдались до 30 дня от момента госпитализации, выживаемость пациентов составила 100 %.

Пациенты получали стандартную антибактериальную терапию, согласно Приказу МЗО Украины № 128.

Таблица 3

Характеристика пациентов с внегоспитальной пневмонией

	1 группа, (n =10)	2 группа, (n =12)	3 группа, (n =4)
Тяжесть заболевания	легкая	средней тяжести	тяжелая
Женщины	5	2	1
Индекс PSI, баллы	49,2±5,6	85,6±10,5	112,9±14,2
С-реактивный протеин, мг/л	28,4±3,4	132,4±13,3	203,5±23,4
Температура тела, °С	37,93±0,13	38,19±0,43	38,73±0,11
Уровень лейкоцитов, Г/л	7,59±0,83	8,16±0,43	11,7±0,76

Отмечено, что у пациентов с легким течением ВП уровень СРП превышал нормальные показатели и составил 28,4±3,4 мг/л, а температура тела не превышала 38,0 °С, повышения количества лейкоцитов не наблюдалось. У пациентов 2-й группы отмечались более высокие показатели уровня СРП (132,4±13,3 мг/л), а температура тела была в пределах фебрильных показателей. Повышение уровня СРП у пациентов с тяжелым течением ВП было более значительным и превышало нормальные показатели в 20 и более раз, температурная реакция была фебрильной, а так же отмечалось увеличение количества лейкоцитов. У 25 (96,2 %) пациентов

уровень СРП превышал нормальные показатели. Уровень СРП был достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-ой (p<0,01), а в 3-й – выше, чем во 2-й (p<0,001) и 1-й (p<0,0001). Было отмечено, что более высокие показатели наблюдались у пациентов с тяжелым течением внегоспитальной пневмонии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено достоверное повышение уровня С-реактивного протеина в зависимости от тяжести ВП.
2. С-реактивный протеин может быть рекомендован в качестве маркера тяжести ВП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
2. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P.243–250.
3. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study / Couto R.C., Barbosa J.A., Pedrosa T.M., Biscione F.M. // Braz. J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 11. – P. 240–245.
4. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study/ Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S., Van HK, Goossens H. // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 482–490.
5. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study / Almirall J., Bolibar I., Vidal J. et al. // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol.15. – P. 757–763.
6. Garibaldi R.A. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology, and impact // Am. J. Med. – 1985. – Vol. 78. – P. 32–37S.
7. Guest J.F., Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P.1530–1534.
8. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P.1138–1180.
9. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, Suppl. 2. – S. 27–S. 72.
10. Treatment and outcomes of community-acquired pneumonia at Canadian hospitals / Feagan B. G., Marrie T.J., Lau C.Y., et al // CMAJ. – 2000. – Vol. 162, N10. – P.1415–1420.
11. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population / Colice G.L., Morley M.A., Asche C., Birnbaum H.G. // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 2140–2145.



УДК 616.24 – 002 – 071: 612.63

І.В. Авраменко

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ПОМИЛКИ
ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ
НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У
ВАГІТНИХ**

*Дніропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: пневмонія, вагітність, діагностика
Key words: pneumonia, pregnancy, diagnostics

Резюме. Пневмонія при вагітності зустрічається так же часто, як і в загальній популяції, однак фізіологічні зміни в організмі вагітної сприяють більш тяжкому перебігу захворювання. Внегоспітальна пневмонія, своєю стороною, дуже несприятливо впливає на перебіг вагітності і розвиток плода. В статті розглянуті основні клінічні прояви пневмонії на фоні вагітності, проаналізовані найбільш часто зустрічаючі помилки при постановці і формулюванні діагнозу. Дані рекомендації по діагностиці внегоспітальної пневмонії у вагітних.

Summary. Pneumonia in pregnancy occurs as often as in general population, but physiologic changes in the organism of a pregnant cause a more severe disease course. Extrahospital pneumonia per se extremely badly affects pregnancy course and fetus development. Basic clinical manifestations are considered, the most common errors in formulation and making of diagnosis are analyzed in the article. Recommendations on diagnostics of extrahospital pneumonia in pregnant are given.

Поширеність пневмонії під час вагітності майже така сама, як і в загальній популяції, і в Україні становить 0,78-2,7 випадка на 1000 пологів незалежно від строку вагітності. Кожного року кількість вагітних зростає, але захворюваність залишається на стабільному рівні [2,3].

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, пневмонія залишається найчастішою неакusherською інфекційною причиною материнської смертності. У зв'язку з фізіологічними змінами в організмі вагітної жінки захворювання на пневмонію у цієї категорії пацієнток частіше перебігає з більшим ступенем тяжкості у порівнянні з невагітними пацієнтками тієї ж вікової групи [4].

Крім того, частота ускладнень (як легеневих, так і позалегневих) у вагітних значно вища: у 41,67 % вагітних на фоні пневмонії виникає анемія, у 20,83 % захворювання ускладнюється дихальною недостатністю, у 12,5 % - плевритом, у 4,16 % випадків – абсцесом; у 50 % випадків виникає загроза переривання вагітності (дострокових пологів), гіпотрофія плоду – у 33 %.

Саме ці факти зумовлюють важливість правильної, а головне своєчасної діагностики та встановлення діагнозу «негоспітальна пневмонія».

Відповідно до чинного наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 встановлено перелік обов'язкових діагностичних маніпуляцій для встановлення діагнозу НП:

- докладний збір скарг та анамнезу;
- фізикальне обстеження з виявленням характерних змін;
- рентгенографія органів грудної порожнини;
- загальний аналіз та бактеріологічне дослідження харкотиння;
- загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові.

Діагноз «негоспітальна пневмонія» є визначеним за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак із нижченаведених:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38° С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- характерні фізикальні ознаки (притушений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз (більше 10×10^9 /л) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%).

Визначним для пневмонії є рентгенологічне

дослідження. За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз негоспітальної пневмонії є неточним (невизначеним). При цьому діагноз захворювання встановлюють з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворого та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак. Слід відзначити, що за такої ситуації діагноз негоспітальної пневмонії отримує рентгенологічне підтвердження лише в 22 % випадків [1].

Припущення про наявність негоспітальної пневмонії мало ймовірно у хворих з лихоманкою, скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння та/або біль у грудях за відсутності фізикальних ознак та неможливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

У реальності по Дніпропетровській області повний обов'язковий обсяг обстежень для встановлення цього діагнозу було проведено лише 12,5 % пацієнткам. Слід зазначити, що загальноклінічні аналізи (а саме загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі) проводились 100 % хворих; біохімічне дослідження крові на маркери запалення, печінковий та нирковий комплекс – 95 % пацієнток, рентгенологічне обстеження – лише 77,5 % (при цьому у 17,5% вагітних після проведення рентгенографії був встановлений діагноз негоспітальної пневмонії за цілковитою відсутністю будь-якої характерної рентгенологічної картини), рентгенологічне обстеження у двох проекціях не було проведено в жодному випадку, аналіз харкотиння – 17,5 %, посів харкотиння – в 12,5 % (але визначення чутливості збудника до антибіотиків проводилось лише в 5% випадків), повна відсутність даних фізикального обстеження – 7,5 % випадків.

Тобто, відповідно до критеріїв чинного наказу МОЗ України № 128, діагноз «негоспітальної пневмонії» можна вважати визначеним тільки у 60 % пацієнток, не уточненим треба вважати діагноз у 20 % вагітних, маловірогідним – у 20 %.

Також слід зазначити, що при написанні клінічного діагнозу лише в 27,5% випадків було зазначення клінічної групи хворих; в 32,5 % зазначення ступеня дихальної недостатності; ступінь тяжкості перебігу – у 5 % випадків; у 2,5 % випадків зазначення локалізації процесу у відповідності до рентгенівських даних.

Крім того, за встановленого клінічного діагнозу негоспітальної пневмонії без будь-яких дообстежень чи додаткових трактувань раніше отриманих результатів обстежень, при виписці

було змінено заключний діагноз на: хронічний бронхіт у стадії загострення у 5 % пацієнток, хронічний бронхіт у стадії ремісії – 2,5 % пацієнтів; при приведенні додаткових обстежень відбулась зміна клінічного діагнозу на туберкульоз у 2,5% пацієнтів та плеврит неясної етіології – у 2,5 % пацієнток.

У пацієнток із визначеним діагнозом негоспітальної пневмонії провідними клінічними симптомами захворювання були:

- кашель – 79,16 %;
- підвищення температури тіла – 58,34 %:
 - до субфібрильних цифр – 28,57 %,
 - до фібрильних цифр – 71,43 %;
- пропасниця – 8,34 %;
- слабкість – 33,34 %;
- задишка – 33,34 %;
- біль у грудній клітці – 12,5 %;
- закладеність носу – 12,5 %;
- біль у горлі – 25 %;
- головний біль – 4,17 %.

При цьому у вагітних пацієнток вираженість клінічних симптомів носить більш тяжкий характер у порівнянні з невагітними пацієнтками, що зумовлено фізіологічними змінами в дихальній, імунній, серцево-судинній системах.

Серед фізикальних даних крепітація відзначалась у 8,33 % випадків, вологі хрипи – у 50 % випадків, сухі хрипи – у 33,34 % випадків, ослаблення везикулярного дихання – у 37,5 % пацієнток, жорстке дихання – у 33,34 % вагітних.

У загальному аналізі крові лейкоцитоз відмічався у 45,83 % випадків, нейтрофіліоз із зсувом вліво – у 70,83 % випадків, збільшення ШОЕ – в 62,5 % випадків, анемія – в 41,67 % випадків.

ВИСНОВКИ

Отже, хочеться ще раз звернути увагу практикуючих лікарів (як терапевтів, пульмонологів, так і акушер-гінекологів) на наступні важливі ланки при підозрі на негоспітальну пневмонію у вагітних:

1. Потрібно ретельно збирати анамнез (звертати увагу на гострий початок захворювання, наявність і тривалість лихоманки, наявність відповідної епідситуації тощо) та скарги пацієнтки, намагаючись продиференціювати скарги, пов'язані з фізіологічними змінами в дихальній системі вагітної від скарг, що можуть свідчити про

початок захворювання (кашель із виділенням харкотиння, задишка, підвищена слабкість, біль у грудях).

2. Обов'язково провести фізикальне обстеження (пальпацію, перкусію, аускультацию) вагітної, бажано в динаміці, із зазначенням отриманої інформації в картці вагітної. При підозрі на розвиток захворювання (виявлення притупленого або тупого перкуторного звуку, ослабленого або жорсткого бронхіального дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації) негайно розпочати додаткову діагностичну програму.

3. При підозрі на негоспітальну пневмонію діагностична програма повинна виконуватись у повному обсязі незалежно від строку вагітності. Слід пояснити вагітній, що несвоєчасне встановлення діагнозу та початок терапії можуть завдати більшої шкоди, ніж проведення необхідних діагностичних маніпуляцій.

4. Визначеним діагноз «негоспітальної пневмонії» є лише при наявності рентгенологічного підтвердження (обов'язково у двох проєкціях!). При відсутності рентгеновського обстеження, але наявності об'єктивних даних діагноз вважається невизначеним. За відсутності характерної картини (наявності інфільтративних змін легеневої тканини) на рентгеновському знімку діагноз «негоспітальна пневмонія» залишається маловірогідним, навіть при наявності подібних скарг і об'єктивних даних, і потребує додаткового уточнення.

5. Враховуючи теперішню епідемічну ситуацію у відношенні захворюваності на туберкульоз при найменшій підозрі до діагностичної програми необхідно включити аналізи для підтвердження чи виключення туберкульозу (мікроскопічне дослідження харкотиння та його посів для визначення збудника туберкульозу, проба Манту). При наявності у пацієнтки такого ускладнення, як плеврит, необхідно обов'язково провести диференційну діагностику та виключити специфічну етіологію плевриту.

6. При формулюванні діагнозу слід чітко зазначати клінічну групу хворої, ступінь тяжкості перебігу, наявність ускладнень хвороби і, бажано, локалізацію процесу (за рентгенологічними даними) – відповідно до цих даних потрібно визначатися з подальшою лікувальною тактикою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія:

(методичні рекомендації): Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 // Наказ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за

спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105-146.

2. Охотникова Е.Н., Багрий А.Э. Антибактериальная терапия у детей и беременных: безопасность прежде всего // Здоров'я України. – 2008. – № 8. – С. 46-47.

3. Перцева Т.О., Дмитриченко В.В. Пневмония у

вагітних // Рациональна фармакотерапія. – 2008. – №3 (08) – С. 12-14.

4. Юсупова М.А. Течение и исход беременности у женщин с острой внебольничной пневмонией // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2004. - №1. – С. 83-85.



УДК 616.24–002–08:612.63

І.В. Авраменко

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ВАГІТНИХ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: пневмонія,
вагітність, антибактеріальна
терапія

Key words: pneumonia, pregnancy,
antibacterial therapy

Резюме. Автором рассмотрены основные принципы антибактериальной терапии внегоспитальной пневмонии; проанализированы схемы лечения пневмонии у беременных в Днепропетровской области, выделены и разобраны наиболее часто встречающиеся ошибки в лечебной тактике. Даны рекомендации по выбору антибактериальной терапии у беременных.

Summary. The author considers basic principles of antibacterial therapy of extrahospital pneumonia. The schemes of pneumonia treatment of the pregnant of the Dnipropetrovsk area are analyzed, the most common errors of the treatment tactics are looked into. Recommendations for antibacterial therapy are given.

Проблема профілактики та лікування материнської і перинатальної захворюваності і смертності, зумовленої інфекційними ускладненнями у вагітних, залишається актуальною в сучасній акушерській науці та практиці. Одне з лідируючих місць серед інфекційних неакушерських причин материнської смертності займає пневмонія. Кожного року кількість вагітних зростає, але захворюваність залишається на стабільному рівні. Кількість тяжких пневмоній за період 2005-2007 рр. зростає майже вдвічі.

Пневмонія у вагітних супроводжується акушерсько-гінекологічними ускладненнями: передчасними пологам – 44 %, недоношеністю плоду – 22 % та його гіпотрофією у 33% випадків [3, 4].

Ризик розвитку бактеріємії у пацієнток цієї категорії становить 16 %, плевриту – 12,5 %, емпієми – 8 %, абсцесів – 4,16 %, значною дихальною недостатністю – 20,83 %, необхідність у ШВЛ – 20 % випадків. Захворювання ускладнюється анемією у 41,67 % вагітних.

Саме тому проблема раціональної антибактеріальної терапії інфекції дихальних шляхів не втрачає своєї актуальності в наш час. Наявність великого арсеналу антибактеріальних препа-

ратів, з одного боку, розширює можливості лікування різних інфекцій, а з іншого – вимагає від лікаря-клініциста обізнаності про численні антибіотики та їх властивості (спектр дії, фармакокінетику, побічну дію тощо), вміння орієнтуватись у питаннях мікробіології, клінічної фармакології та інших суміжних дисциплін.

При лікуванні вагітних пацієнток, хворих на пневмонію, виникає ще одна проблема – багатогранний, і часто несприятливий, вплив антибактеріальних препаратів на плід і його розвиток, що не дозволяє використовувати в клінічній практиці ряд ефективних антибіотиків.

Окремих рекомендацій щодо лікування вагітних хворих на негоспітальну пневмонію до цих пір розроблено не було, тому при виборі лікувальної тактики у пацієнток цієї групи потрібно спиратися на загальновизнані стандарти лікування пневмонії, враховуючи «особливий стан» пацієнток і можливі побічні дії на розвиток плоду при виборі того чи іншого антибактеріального препарату.

Згідно з чинним наказом МОЗ України [2], вибір антибактеріального препарату для лікування негоспітальної пневмонії, при відсутності

достовірних даних про етіологію збудника, слід проводити відповідно до встановленої клінічної групи.

Для пацієнтів першої клінічної групи як засіб вибору рекомендують монотерапію амоксициліном або макролідом. Для другої клінічної групи – як засіб вибору слід використовувати захищений амінопеніцилін (амоксицилін / клавуланова кислота) або цефалоспорин II-III покоління. Для третьої клінічної групи необхідно проводити комбіновану антибіотикотерапію з використанням захищеного амінопеніциліну (амоксицилін / клавуланова кислота, ампіцилін / сульбактам) парентерально, або цефалоспорину II - III покоління у поєднанні з макролідом. Встановлення четвертої клінічної групи передбачає призначення фторхінолону IV покоління [2].

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії препаратом першого ряду необхідно обов'язково проводити через 48 год. від початку лікування. Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності [1, 2].

Для лікування вагітних у Дніпропетровській області використовуються наступні антибактеріальні препарати:

- монотерапія: захищені амінопеніциліни (амоксицилін / клавуланова кислота) – у 25 % випадків, цефалоспорини III покоління – 25 % випадків, цефалоспорини I покоління – у 5 %, макроліди (спіроміцин) – у 2,5 %;

- комбінована терапія: цефалоспорини III покоління в поєднанні з макролідом – у 17,5% випадків, цефалоспорини III покоління з захищеним амінопеніциліном (амоксицилін / клавуланова кислота) – 12,5 %, захищені амінопеніциліни (амоксицилін / клавуланова кислота) з макролідом (спіроміцин) – 7,5 %, захищені амінопеніциліни (амоксицилін / клавуланова кислота) з цефалоспорини II покоління з макролідом – 2,5 %, цефалоспорини III покоління в поєднанні з фторхінолоном з аміноглікозидом – 2,5 %;

- зміна антибактеріальної терапії відбувалась у 20 % випадків.

Важко точно оцінити відповідність терапії, що проводиться, до чинного наказу № 128 МОЗ України, оскільки зазначення клінічної групи в діагнозі було відмічено лише в 27,5 % випадків. Орієнтуючись на те, що вагітних хворих на пневмонію слід розглядати як пацієнок III клінічної групи (найчастіше), адекватну антибактеріальну терапію проводили в межах 30 % випадків.

Найчастішими помилками при проведенні антибактеріальної терапії були: необґрунтований вибір антибактеріального препарату (монотерапія препаратом групи цефалоспоринів I покоління), нераціональний режим дозування та кратність введення антибіотику (внутрішньом'язове введення цефтріаксону в дозі 2,0 г 4 рази на добу або застосування роваміцину в дозі 6 млн 1 раз на добу per os), необґрунтована і/або нераціональна зміна антибактеріального препарату (зміна антибактеріальних препаратів без зазначення причини, зміна комбінації лораксону та азитроміцину на монотерапію ровоміцином, зміна комбінації цефалоспорину III покоління в поєднанні з фторхінолоном з аміноглікозидом на незахищений пеніцилін у поєднанні з спіроміцином.).

Хоча вагітність і є фізіологічним станом, слід пам'ятати, що при виникненні у цієї категорії пацієнок пневмонії зміни в системах органів жінки суттєво впливають на перебіг захворювання, значно частіше викликають ускладнення в порівнянні з невагітними пацієнтками тієї ж вікової групи. Тому вагітних жінок із нетяжким перебігом пневмонії слід розглядати як пацієнок III клінічної групи, що передбачає обов'язкову госпіталізацію до стаціонару з відповідним емпіричним підбором антибактеріальної терапії. Жінок із тяжким перебігом захворювання слід відносити до IV клінічної групи з відповідною лікувальною тактикою (госпіталізація у ВРІТ, вибір відповідної антибактеріальної терапії).

Серед антибактеріальних препаратів найбільш безпечними вважаються цефалоспорини, пеніциліни (в тому числі і захищені) та макроліди (не надають негативної дії на плід тільки джозаміцин і спіраміцин). Інші антибактеріальні препарати використовуються лише в разі крайньої необхідності після виваженого співвідношення між можливою користю та ризиком для майбутньої матері, їх не слід включати до стартової терапії.

Безпечність препарату для вагітної також залежить від двох факторів: по-перше, здатність антибактеріального препарату проникати до плоду прямо залежить від його здатності зв'язуватися з білками крові матері. Тобто, антибіотики з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові матері проходять через плаценту в обмеженій кількості і можуть із найменшим ризиком використовуватися для лікування вагітної. По-друге, відбувається збільшення ступеня дифузії майже усіх груп антибіотиків через плаценту зі збільшенням строку вагітності, що

потрібно враховувати при виборі необхідної терапевтичної дози [1].

Окрім того, слід пам'ятати, що ряд фізіологічних змін в організмі вагітних суттєво впливає на фармакокінетику антибактеріальних препаратів: змінюються процеси адсорбції, зменшується швидкість всмоктування препарату зі

шлункового тракту, розподілу в крові і органах, зменшується концентрація діючої (терапевтичний рівень) речовини в сироватці крові на 10-15%, швидкість елімінації препарату з організму. Все це приводить до необхідності можливих змін дозування препаратів і/або інтервалу введення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Лечащий врач. – 2003. – №8.

2. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації): Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 // Наказ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за

спеціальністю «Ппульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105-146.

3. Охотникова Е.Н., Багрий А.Э. Антибактериальная терапия у детей и беременных: безопасность прежде всего // Здоров'я України. – 2008. – № 8. – С. 46-47.

4. Перцева Т.О., Дмитриченко В.В. Пневмония у вагітних // Рациональна фармакотерапія. – 2008. – №3 (08) – С. 12-14.



УДК 616.322-002:615.24

**О.П. Шевченко,
В.Д. Ткаченко,
А.Н. Крилова,
А.Є. Мільман,
Г.П. Яценко,
Л.В. Садова,
Т.М. Велікодна,
В.І. Коваленко**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра інфекційних хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Р. Шостакович-Корецька)*

Ключові слова: тонзиліт,
макроліди, кларитроміцин
Key words: tonsillitis, macrolides,
clarithromycin

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ КЛАРИТРОМІЦИНОМ

Резюме. Целью работы было изучить эффективность лечения острого тонзиллита кларитромицином. Исследовано 2 группы больных, общей численностью 188 человек. Группа сравнения получала в плане антибиотикотерапии бензилпенициллин Na, основная группа – полусинтетический макролид – кларитромицин. В основной группе эффективность терапии составила 93,5%. Кларитромицин удобен в применении в амбулаторной практике и может быть рекомендован для широкого использования при лечении острых тонзиллитов как эффективный антибиотик с высокой комплаентностью лечения.

Summary. The purpose of the work was to study efficacy of acute tonsillitis treatment with clarithromycin. 2 groups of patients, 188 in general number were examined. A group of comparison received benzylpenicillin Na as antibioticotherapy, main group – semisynthetic macrolid – clarythromycin. In the main group efficacy of therapy was 93,5%. Clarithromycin is convenient in ambulant practice and may be recommended for a wide use as an antibiotic with a high compliency in the treatment of acute tonsillites.

Рациональна терапія тонзилітів особливо важлива, що зумовлено значною поширеністю захво-

рювання серед осіб молодого віку, широким колом спеціалістів, до яких звертаються такі

пацієнти (терапевти, сімейні лікарі, отоларингологи, інфекціоністи) [2,3,4,5,]. Також неадекватна терапія ангін є однією з основних причин формування хронічного тонзиліту, а з іншого боку – може привести до місцевих та загальних ускладнень [1, 8]. Препаратами вибору для лікування тонзиліту довго були антибіотики пеніцилінового ряду, однак, за даними різних авторів, їх неефективність може сягати 30% [7, 15].

Крім того, препаратами вибору для лікування рецидивного тонзиліту до останнього часу були антибіотики пеніцилінового ряду [3, 5, 14]. Однак при даному захворюванні неефективність пеніцилінотерапії може становити понад 30 %. Тому останнім часом саме макроліди частіше використовуються при лікуванні гострих тонзилітів, також враховуючи їх дію як на позаклітинні, так і на внутрішньоклітинні патогени [6, 9, 12].

Мета роботи – вивчити ефективність лікування гострого тонзиліту напівсинтетичним макролідом, а саме - кларитроміцином різних виробників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом у районних та міських лікарнях Дніпропетровської області знаходилось 188 хворих на гострий тонзиліт: 149 хворих на лакуарну ангіну, 23 хворих на фолікулярну ангіну, 16 хворих на некротичну ангіну. Середній вік пацієнтів 28,5 року. Діагноз встановлено на підставі клініко-анамнестичних даних, даних лабораторних обстежень, бактеріологічного обстеження мазків із ротоглотки.

За отриманням системної антибактеріальної терапії хворі були поділені на дві групи. Перша група (група спостереження) – 92 хворих – отримувала кларитроміцин різних виробників (кларитроміцин, клацид та ін.) по 250 мг 2 рази на добу *per os* протягом 7- 10 діб. Друга група (група порівняння) – 96 хворих – отримувала бензилпеніцилін На по 1 млн. ОД 6 разів на добу внутрішньом'язово протягом 7-10 діб. Усі хворі отримували базисну патогенетичну терапію (дезінтоксикаційну, протизапальну, місцеву – орошали слизову оболонку антисептиками (оросепт, біопарокс, гівалекс, інгаліпт тощо) або розсмоктували таблетки у ротової порожнині (стрепсилс, септолете, трахисан, фарінгосепт тощо). Ефективність лікування оцінювалась за клінічними ознаками: зменшення інтоксикаційного синдрому, гарячки, болю в горлі, зменшення розмірів та болючості шийних лімфовузлів, зменшенням набряку мигдалин та наявності ексудату та за загальними клініко-лабораторними показниками.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При бактеріологічному дослідженні мазків із ротоглотки у всіх хворих *Corynebacterium diphtheriae* не виявлена, у 52 (27,7%) хворих виділені культури наступних патогенних штамів: *Streptococcus pneumoniae* -12 (6,4%), *Streptococcus pyogenes* -22 (11,7%), *Streptococcus agalactiae* - 6 (3,2%), *Staphylococcus aureus* – 10 (5,3%), *Staphylococcus epidermidis* – 2 (1,1%) та в інших випадках збудник не верифіковано.

Серед пацієнтів I групи на третій день після початку лікування кількість пацієнтів із гарячкою зменшилася приблизно у 2,6 раза, в порівнянні з II групою – в 1,6 раза; з болем у горлі - в 2,5 раза, у II групі – в 2,0 раза; з явищами інтоксикації в I групі - в 2,8 раза, у II групі – в 2,1 раза; з ранковою підвищеною температурою в I групі - в 2,3 раза, у II групі – в 1,9 раза; з вечірньою підвищеною температурою - в 1,8 раза, у II групі – в 1,6 раза; збільшеними та болючими шийними лімфовузлами зменшилася приблизно в 1,6 раза в I групі в порівнянні з II групою – в 1,4 раза; набряк мигдалин зменшився на одну ступінь у 36 (39,1%) хворих в I групі та 31 (32,3 %) у II групі; наявність ексудату зменшилась у 59 (64,1%) хворих в I групі та 51 (53,1%) в II групі. Вже на п'ятий день після початку лікування у пацієнтів I групи гарячки, явищ інтоксикації, ексудату у мигдаликах не спостерігалось у порівнянні з II групою, де такі явища відмічались у 5 (5,2%) пацієнтів. Ефективність лікування гострого тонзиліту у хворих в I групі склала 93,5%, в II групі – 90,6%. Така ефективність порівнянна з ефективністю лікування традиційними антибіотиками курсом 5-10 днів. Все це показує, що терапія кларитроміцином дійсно дуже ефективна в боротьбі з основними симптомами гострого тонзиліту.

Алергійні реакції були відсутні. Спостерігались такі побічні явища як диспепсія у 2 (2,1%) хворих, головний біль у 3 (3,2%) хворих, що не потребувало відміни препарату. Препарат кларитроміцин добре переноситься, безпечний, може рекомендуватися як засіб емпіричної терапії гострого тонзиліту, що зручно для лікування як в амбулаторних умовах, так і в умовах стаціонару. Легкість застосування, можливість самостійного застосування, без допомоги медичного персоналу сприяє комплаєнтності лікування.

ПІДСУМОК

Таким чином, лікування гострого тонзиліту напівсинтетичним макролідом, а саме кларитроміцином, є ефективним як за клініко-лабораторними показниками, так і за комплаєнтністю

лікування, та може застосовуватись у загальній практиці.

Результати даного дослідження показали, що ефективність лікування гострого тонзиліту у

хворих кларитроміцином склала 93,5%. Така ефективність порівнянна з ефективністю лікування традиційними антибіотиками курсом 5-10 днів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита / Насонова В. А., Белов Б. С., Страчунский Л.С. и др. // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 2, № 2.
2. Белов Б. С., Насонова В. А., Гришаева Т. П. Ревматологические аспекты стрептококкового тонзиллита и современные подходы к его антибактериальной терапии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 25.
3. Диагностика и терапия. Руководство по медицине. В 2 т. Т. 1. Стрептококковые инфекции. Первичная инфекция глотки. в-гемолитический стрептококк группы А. - М.: Мир, 1997. - С. 58-60.
4. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С. и др. – М., 2002. – С. 211–219.
5. Лопатин А.С. Топические препараты в лечении заболеваний носа и горла // Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины. – М., 2005.
6. Рачина С.А., Страчунский Л. С, Козлов Р.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? // Клинич. микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2005. – № 7 (4). – С. 369-392.
7. Страчунский Л.С., Богомильский А. Н. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита // Детский доктор. – 2000.–№ 3.–С.32–33.
8. Страчунский Л. С., Каманин Е. И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т.6, № 11. – С. 684–693.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998. – 304с.
10. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practical guideline / Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M. et al. // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25. – P. 574–583.
11. Jacobs R. F. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000. – Vol. 19, N 9. – P. 938–943.
12. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potencial // Drugs. – 1992. – Vol. 44, N 1. – P. 117-164.
13. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis / Bisno A.L., Gerber M. A., Gwantley J. M. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 113–125.
14. Reese R., Betts R., Gumustop B. Handbook of antibiotics. – N.Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 601p.
15. Struelens M.J. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions // BMJ. - 1998. - Vol. 317. - P. 652 - 654.



УДК: 616.34-022.7-053.2-085:615.33

**Т.О. Кірсанова,
С.В. Кузнєцов,
В.М. Кузнєцова,
С.С. Соломко**

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ КИШКОВУ ІНФЕКЦІЮ

Дніропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)

Ключові слова: діти,
ротавірусно-бактеріальна
інфекція, антибіотикотерапія
Key words: children, rotavirus-
bacterial infection, antibiotic therapy

Резюме. В роботі представлені дані дослідження, направленої на теоретичне обґрунтування раціональної антибіотикотерапії дітей з ротавірусно-бактеріальною інфекцією. Клиніко-анамнестическіє та лабораторніє особеності ротавірусно-бактеріальних пораженьєв жєлудочно-кишечного тракта у дітей проявляютьсє болєе частой регістраційєв заболєванія в осєннєє врємє годє, болєе вврєжєннєє по вврєстє тємпєратурнєє рєакційєв заболєвшєх, частой по налєчєю і кратностє рвотє при сравнитєльно неболєшоєм колєчєствє дєфєкацій (до 8 раз в сутки), прємудєствєннєє сочєтєннєєм поражєннєєм жєлудочно-

кишечного тракту в виде гастроэнтерита и/или гастроэнтероколита, частым присутствием симптомов катарального и абдоминального синдромов и их выраженности, более значительной реакции лейкоцитов крови. При кишечных инфекциях ротавирусной моно- и микст-этиологии отмечается значительное увеличение про- и противовоспалительных интерлейкинов -1β , -4 , -6 у детей с сочетанной, а ФНО α -моно-этиологией заболевания. При ротавирусно-бактериальной природе заболевания в начале манифестного периода отмечается достоверное повышение уровня $CD19^+$, снижение $-CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и отсутствует реакция иммуноглобулинов. К периоду ранней реконвалесценции указанные цифровые характеристики имеют только тенденцию к восстановлению. Очевидно, вероятными направлениями усовершенствования терапии больных ротавирусно-бактериальной кишечной инфекцией являются направления, которые расширяют рамки использования антибактериальных препаратов.

Summary. In the work the research results, aimed at theoretical justification of rational antibiotic therapy of children with rotavirus-bacterial infection are presented. In case of intestinal infections of rotavirus mono- and mixed-etiology, a considerable increase of pro- and antiinflammatory interleukines -1β , -4 , -6 in children with a combined and TNF with α -mono-etiology is noted. In rotavirus-bacterial nature of the disease at the onset of its manifestations a reliable increase of $CD19^+$ level, decrease of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ levels is noted, reaction of immunoglobulines is absent. By the period of early convalescence mentioned characteristics have a tendency to restoration Obviously, probable tendencies of improvement of therapy of patients with rotavirus-bacterial intestinal infection are the tendencies which broaden the limits of antibacterial agents usage.

Широка розповсюдженість кишкових інфекцій (КІ), що завдає значної економічної шкоди суспільству в результаті високої захворюваності населення, формування у деяких випадках несприятливих варіантів перебігу та кінця захворювання виділяє проблему боротьби з ними в розряд найбільш важливих та першорядних [2, 4].

За останні два десятиріччя серед КІ найбільшу увагу вчених привертають ротавірусні ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), доля яких в загальній структурі захворюваності КІ в різних країнах, за даними різних авторів, становить 35-75 % та має постійну тенденцію до зростання [1, 3].

Лікування дітей, хворих на КІ, є складним процесом, при проведенні якого необхідно враховувати безліч факторів, що визначають його ефективність та успіх [2, 5].

Метою дослідження є удосконалення терапії дітей, хворих на ротавірусно-бактеріальну кишкову інфекцію, шляхом визначення доцільності призначення антибактеріальних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під спостереженням знаходилися 94 дитини віком одного місяця – трьох років, хворих на кишкову інфекцію, з них 30 – хворих на ротавірусну моно- (РВІ) та 64 – ротавірусно-бактеріальну інфекцію (РВБІ); 30 – здорових дітей (група контролю).

Верифікація діагнозу здійснювалася шляхом виявлення ротавірусного антигену в калових масах хворих методом імуноферментного аналізу (ІФА) та визначення титру антитіл до нього в динаміці захворювання (ІФА), а також бактеріологічного дослідження випорожнень та встановлення динаміки титру антитіл у сироватці крові хворих до виділених аутоштамів мікроорганізмів за допомогою реакції аглютинації.

Поряд із загальноклінічними лабораторними дослідженнями проводилося імунологічне обстеження хворих (гострий період захворювання та період ранньої реконвалесценції), визначався кількісний вміст популяцій та субпопуляцій імунних клітин крові ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD14^+$, $CD19^+$) (метод непрямої імунофлюоресценції), рівні інтерлейкінів (ІЛ) (1β , 4, 6, фактор некрозу пухлини (ФНП α)) (твердофазний імуноферментний метод) та імуноглобулінів основних класів (А, М, G) (проста радіальна імунодифузія) сироватки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що ротавірусна інфекція найчастіше зустрічалася у дітей першого року. Аналіз сезонності захворювання показав, що РВІ частіше реєструвалася взимку, навесні та влітку (90,0%), а РВБІ – взимку, навесні та восени (87,5%).

Аналіз анамнестичних даних виявив у 93,6%

обстежених дітей присутність несприятливих факторів преморбідного фону. Серед них найчастіше зустрічалися патологія вагітності, раннє переведення на штучне вигодовування, наявність анемії, перенесених у минулому одного або декількох захворювань.

Виявлено, що клінічна картина кишкових ротавірусних моно- та мікст-інфекцій характеризувалася симптомами інтоксикації, катаральним та діарейним синдромом, але їх ступінь та виразність залежали від етіології захворювання.

При цьому встановлено, що при РВІ однаково часто зустрічалися всі топічні форми: гастроентеритична – 26,7%, ентеритична – 23,3%, ентероколітична – 23,3%, гастроентероколітична – 26,7%. У той же час для РВБІ домінуючими були гастроентеритичний – 35,9% та гастроентероколітичний – 40,6% варіанти ураження шлунково-кишкового тракту, які в сумі склали 76,5% усіх топічних форм.

Підвищення температури тіла було зареєстровано у 93,6% хворих. У хворих на РВІ підвищення температури тіла коливалося у різних межах: до 38,0°C – 33,3%, 38,1-39,0°C – 44,4%, 39,1-40,0°C – 22,2%; при РВБІ трохи частіше відмічалася підвищення температури тіла в рамках 38,1-39,0°C (50,8%).

У 69,1% обстежених дітей відмічалася блювання: одно- (43,1%) та багаторазове (56,9%). Блювання при РВІ виявлено у 53,3% хворих, з яких у 68,8% воно було одноразовим. При РВБІ блювання відмічалася трохи частіше (76,6%), при цьому воно було багаторазовим (65,3%).

Біль у животі не був обов'язковим симптомом у хворих, що перебували під спостереженням, та відмічений тільки у 3 (3,2%) хворих, у той час як його болісність при пальпації виявлені у 34 (36,2%). У 37 (39,4%) визначалося здуття живота. Згідно з нашими даними, вищезазначені симптоми є більш характерними для РВБІ (51,6%), ніж для РВІ (23,3%).

У всіх хворих (100%) реєструвалася діарея. У 69,2% хворих частота випорожнень збільшувалася до 8, у 30,9% – 9 та більше разів на добу. Збільшення частоти випорожнень до 9 та більше разів на добу було більш характерним для РВІ (56,7%), до 8 разів – для РВБІ (81,3%).

У половини (50,0%) хворих на РВІ виявлялися патологічні домішки у випорожненнях. При РВБІ патологічні домішки також були присутніми майже у половини хворих (46,9%), але, разом із тим, колір випорожнень був зеленим (31,3%), що, імовірно, може бути зумовлено більш інтенсивними процесами бродіння у кишечнику хворих при даній патології та під-

тверджується більш частою наявністю у них метеоризму та болісності живота при його пальпації.

У 64,9% дітей відмічалися зміни з боку верхніх дихальних шляхів у вигляді кашлю, гіперемії слизової оболонки носо- та ротоглотки, жорсткого дихання над поверхнею легень. Катаральний синдром дещо частіше відмічався у хворих на РВБІ (78,1%), ніж РВІ (36,7%).

Тривалість проявів інтоксикації у хворих на РВІ та РВБІ в середньому складала три-п'ять днів, підвищеною температура тіла хворих залишалася протягом перших двох-чотирьох, блювання – протягом двох-трьох, біль у животі та його болісність при пальпації – двох-чотирьох діб. Нормалізація частоти випорожнень наступала на четвертий-шостий день хвороби, наявність патологічних домішок зникала до третьої-шостої доби. Симптоми катарального синдрому тривали протягом двох-п'яти днів. Виявлено, що у хворих на РВБІ основні симптоми захворювання спостерігаються вірогідно довше.

При РВБІ в гострому періоді захворювання відмічаються більш значні відхилення з боку периферичної крові хворих у вигляді підвищеного вмісту лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та зниженого вмісту лімфоцитів, ніж у хворих на РВІ.

У дебюті хвороби у сечі хворих реєструються сліди білку та ацетон, але наявність їх більш характерна для РВБІ.

Зміни в результатах копрологічного дослідження у вигляді підвищеного вмісту рослинної клітковини, м'язових волокон, нейтрального жиру та рівня лейкоцитів практично однаково часто зустрічалися при РВІ та РВБІ.

При аналізі цитокінового статусу хворих на РВІ та РВБІ виявлено вірогідне підвищення вмісту всіх інтерлейкінів в їх крові в гострому періоді захворювання у порівнянні з аналогічними показниками здорових дітей. У гострий період хвороби рівень ІЛ -1 β , -4, -6, значно вищий, а ФНП α - нижчий у хворих на РВБІ, ніж РВІ. До періоду ранньої реконвалесценції цитокіновий статус хворих мав лише тенденцію до відновлення.

Дослідження імунного статусу виявило, що у обстежених хворих мають місце відхилення показників клітинного імунітету від фізіологічних протягом всього захворювання. Однак ці відхилення при РВІ та РВБІ мали деякі розбіжності. У дітей, хворих на РВІ, тільки вміст CD19⁺ відрізнявся від фізіологічного та був значно вищим за нього, рівень лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺, Ig A, Ig M, Ig G був у межах

показників контрольної групи. При РВБІ фізіологічним був тільки рівень CD14⁺ лімфоцитів Ig A, Ig M, Ig G; вміст CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ – значно нижчим, CD19⁺ – вищим за нього.

З огляду на вищезазначене удосконалення терапії хворих на ротавірусно-бактеріальну кишкову інфекцію може бути вирішене за рахунок визначення меж раціонального призначення антибіотикотерапії.

На наш погляд, антибактеріальні препарати хворим на ротавірусно-бактеріальні кишкові інфекції повинні призначатися у всіх випадках середньо- та тяжких форм захворювання при наявності або появі ознак інвазивності та/або відсутності ефекту від призначеного лікування без використання протимікробних засобів. Це зумовлено наступними причинами: 1) частим поєднаним ураженням ШКТ у вигляді гастроентероколіту, ентероколіту з відповідною появою клініко-лабораторних ознак інвазивної діареї; 2) значною системною запальною реакцією хворих (значне підвищення рівня інтерлейкінів -1 β , -4, -6 та ФНП α); 3) парціальним зниженням реакцій клітинної та гуморальної ланок імунітету (зниження рівнів субпопуляцій CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лімфоцитів та відсутність адекватного збільшення імуноглобулінів А, М, G крові), що може бути причиною транслокації бактеріального агенту та виникнення небажаного напрямку розвитку інфекційного процесу в цілому.

ВИСНОВКИ

1. Клініко-анамнестичні та лабораторні особливості ротавірусно-бактеріальних уражень шлунково-кишкового тракту у дітей полягають у частій реєстрації захворювання в осінній період

року, більш вираженій за висотою температурній реакції захворілих, частішій за наявністю й кратністю (багатократне) блювання при порівняно невеликій кількості дефекацій (до 8 разів на добу), переважно сполученим ураженням травного каналу у вигляді гастроентериту та/або гастроентероколіту, частішій присутності симптомів катарального та абдомінального синдромів та їх виразності, більш значній реакції лейкоцитів крові.

2. При кишкових інфекціях ротавірусної та ротавірусно-бактеріальної природи в гострий період захворювання відмічається значне збільшення кількісного вмісту в крові хворих інтерлейкінів про- та протизапальної направленості, більш значного за інтерлейкінами -1 β , -4, -6 у дітей із сполученою, а за ФНП α – моно-етіологією захворювання. По мірі одужання хворих відмічається лише тенденція до відновлення рівнів інтерлейкінів

3. При ротавірусно-бактеріальній етіології хвороби на початку маніфестного періоду захворювання математично явно підвищується рівень CD19⁺, знижується – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ і відсутня реакція імуноглобулінів. До періоду ранньої реконвалесценції вказані цифрові характеристики мають лише тенденцію до відновлення.

4. Очевидно, імовірними напрямками удосконалення терапії хворих на ротавірусно-бактеріальні кишкові інфекції є напрямки, що розширюють рамки використання антибактеріальних засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Благодатний В.М., Палатна Л.О., Мощич О.П. Особливості змішаної ротавірусно-бактеріальної інфекції у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 48-49.
2. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. – М.: Лань, 2000. – 272 с.
3. Клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на сучасному етапі / Шостакович-Корецька Л.Р., Герасименко О.М., Кривуша О.Л., Гайдук Т.А. //

Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 66-69.
4. Cheng A.C., McDonald J.R., Thielman N.M. Infectious diarrhea in developed and developing countries // J. Clin. Gastroenterology. – 2005. – Vol. 39, N 9. – P. 757-773.
5. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001-2004 / Reidy N., O'Halloran F., Fanning S. et al. // J. Medical Virology. – 2005. – Vol. 77, N 4. – P.571-578.



**М.Є. Андросова,
О.А. Холіна,
Є.Д. Андросов**

*Луганський державний медичний університет
кафедра медичної хімії*

Ключові слова: ефірна олія,
коріандр, властивості
Key words: sowing essential oil,
coriander, properties

СКЛАД, ВЛАСТИВОСТІ Й ЗАСТОСУВАННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ КОРІАНДРУ ПОСІВНОГО

Резюме. Установлено *отсутствие бактерицидных (бактериостатических) свойств у компонентов эфирного масла кориандра посевного, которые всасываются дисками фильтровальной бумаги, и наличие таковых у компонентов масла при непосредственном его внесении в солевой агар и мясо-пептонный бульон в объемном соотношении 1:200 и 1:20.*

Summary. *Absence of bactericide (bacteriostatic) properties in components of coriander sowing essential oil, which are absorbed by filter paper discus was determined. Their presence in oil components in case of its direct application into saline agar and meat-pepton bouillon in correlation 1:200 and 1:20 was defined.*

Відомо широке використання, зокрема в народній медицині, ефірної олії коріандру посівного, оскільки остання поліпшує секрецію залоз шлункового тракту, має спазмолітичні, відхаркувальні, жовчогінні, болезаспокійливі, антисептичні, протизапальні й інші властивості [1-4]. Безсумнівно, відзначені властивості ефірної олії зумовлені сумарним ефектом конкретних речовин, які містяться в ній у визначених кількостях. Ефект від застосування ефірної олії в якійсь мірі залежить і від чистоти самого препарату, яка, в свою чергу, зумовлена екстрагуючими можливостями застосовуваних для цього установок. Тому різнобічне й відповідальне використання ефірної олії коріандру посівного вимагає стандартизації виробництва, продовження вивчення складу й властивостей її.

Мета дослідження: виявлення бактерицидних (бактеріостатичних) властивостей досліджуваної ефірної олії коріандру посівного.

Задачі дослідження:

1. Визначити кількість сухого залишку досліджуваної продукції.
2. Визначити вміст твердих і рідких летких компонентів ефірної олії коріандру посівного.
3. Виявити наявність бактерицидної (бактеріостатичної) дії компонентів нативної ефірної олії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження була порція ефірної олії коріандру посівного, уперше отриманої з плодів цієї рослини за допомогою нової установки для екстракції ефірних і жирних олій із рослинної сировини хладоном при підвищеному тиску (завод-виготовлювач – Дослідне виробництво фізико-технічного інституту низьких температур АН України, м.Харків).

Дослідження проведені в Центральній науково-дослідницькій, біохімічній та мікро-

біологічній лабораторіях Луганського державного медичного університету, вірусологічній лабораторії Луганського національного аграрного університету й лабораторії екології ґрунтів Інституту агропромислового виробництва (м. Луганськ).

Вміст сухого залишку досліджуваної продукції визначали загальноприйнятим ваговим методом [5, 6], а твердих і рідких летких речовин – з використанням показників правої шкали рефрактометра марки ЗКПІ [7].

Наявність безпосередньої бактерицидної (бактеріостатичної) дії компонентів нативної ефірної олії, що всмоктуються дисками з фільтрувального паперу, визначали за допомогою загальноприйнятої методики виявлення спектру чутливості до антибіотиків (метод дисків) [8].

З урахуванням успішного використання при гнійних ранах саме 2–4 % емульсії складу: ефірна олія коріандру – 50 %, олія рицини – 15 %, спирт – 23 % і вода – 12 % [4], ми виключили з цієї рецептури олію рицини й доповнили її відповідною часткою (15 %) ефірної олії коріандру, після чого готували з даної концентрованої емульсії її розчини (75, 50, 25, 10, 4 і 2 %), бактерицидну (бактеріостатичну) дію яких визначали тим же методом дисків.

Нарешті, антимікробну дію ефірної олії коріандру визначали й шляхом безпосереднього внеску її в саме живильне середовище, а саме: по 5, 50, 500 і 5000 мг в 100 см жовточно-сольового агару й м'ясо-пептонного бульйону.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефірні олії, на думку деяких авторів, є сумішшю лише летких запашних речовин [9], які, на відміну від жирних олій, звітряються навіть при нормальній температурі й не залишають плям на папері [5]. Зрозуміло, що при

висушуванні в обговореному режимі (105–110° С) імовірність зникнення летких речовин з олії, безсумнівно, збільшується, на що вказують й інші дослідники [6]. Але, незважаючи на це, уперше виявлений нами так званий сухий залишок досліджуваної продукції був доволі значним (32,05 %) і відповідав вмісту саме нелетких речовин. Леткі ж речовини можуть бути представлені в олії як у рідкому, так і в твердому агрегатному стані. У цьому зв'язку ми й скористалися правою шкалою рефрактометра для визначення вмісту твердих компонентів у досліджуваній олії (85,23 %). Це дозволило нам уточнити кількість як саме летких твердих запашних речовин (85,23 % – 32,05 % = 53,18 %), так і рідкої частини в олії, а в значній мірі й летких запашних речовин у ній (100 % – 85,23 % = 14,77 %), бо, як відомо, кількість води серед них дуже незначна й не перевищує 2 %, що передбачено стандартом якості коріандрової ефірної олії [11].

Результати й інших попередньо проведених нами досліджень не тільки з позитивної сторони характеризують випробуваний агрегат і його продукцію, але й почасти пояснюють деякі відомі корисні властивості останньої [1, 2, 10, 12].

До того ж у наших дослідженнях (n=50) із ран хворих із гнійно-септичними захворюваннями (флегмони, нагноєння, післяінфекційні процеси й інші) найчастіше висівався золотистий стафілокок (*St. aureus*) як у монокультурі (37 %), так і в асоціаціях з іншими бактеріями (73 %).

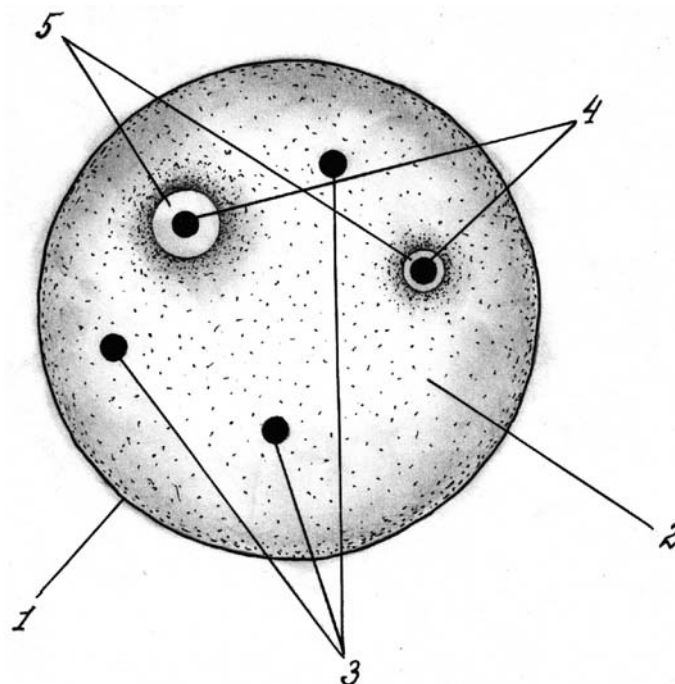
Мала місце різна чутливість золотистого стафілококу до антибіотиків. Навколо ж дисків, насичених нативною ефірною олією коріандру, не відмічалася якої-небудь зони затримки росту виділеної культури (n=20), тобто бактерицидний (бактеріостатичний) ефект від дії компонентів ефірної олії, які усмоктуються, був відсутнім (рис.).

Не діяли ці ж інгредієнти ефірної олії й на інші найбільш часті збудники гнійних інфекцій – епідермальний стафілокок (*St. epidermidis*) (n=10), гнієтворний стрептокок (*Str. pyogenes*) (n=10) і синьогнійну паличку (*Ps. auregenosa*) (n=10).

У зв'язку з цим ми провели додаткові дослідження по виявленню можливої антимікробної дії концентрованої спиртово-водної емульсії ефірної олії коріандру, а також її різних розведень (75, 50, 25, 10, 4 і 2 %). Але й в цьому разі результат був негативним.

Відсутність бажаного результату в цих серіях досліджень можна пояснити тим, що невідомо – чи достатньо усмоктуються диском фільтрувального паперу, а потім дифундують з нього ж у

живильне середовище саме речовини, які можуть виявити бактеріостатичну дію. Останнє не виключено вже хоча б тому, що, зокрема, співробітники Лабораторії екології ґрунтів Луганського інституту агропромислового виробництва теж зустрічалися з випадками, коли речовини, що при зовнішньому застосуванні сприяли загоюванню ран, не давали позитивного ефекту при використанні цього методу.



1 – чашка Петрі з живильним середовищем
2 – культура мікроорганізму
3 – диск, промочений олією коріандру
4 – диски з антибіотиками
5 – зони затримки росту.

Зовсім інша картина мала місце в серії експериментів з безпосереднім внесенням ефірної олії коріандру в живильне середовище в процесі його приготування. Так, якщо у випадках додавання 5 і 50 мг олії в 100 см³ жовточносольового агару, тобто об'ємного їх співвідношення 1:20000 та 1:2000 візуально й мікроскопічно не виявлялося ніяких змін росту вивчаємих мікроорганізмів, то при додаванні 500 і 5000 мг олії в 100 см³ живильного середовища, тобто при їх співвідношенні 1:200 та 1:20 продовжувала рости лише синьогнійна паличка, у той час коли ріст решти мікроорганізмів був відсутнім (табл. 1).

Ріст культури мікроорганізму при наявності ефірної олії коріандру посівного в жовточно-сольовому агарі

Розведення олії	Мікроорганізми			
	золотистий стафілокок	епідермальний стафілокок	гноєвирний стрептокок	синьогнійна паличка
1 : 20	-	-	-	+
1 : 200	-	-	-	+
1 : 2000	+	+	+	+
1 : 20000	+	+	+	+

У цілому аналогічні результати було отримано й при дослідженні деяких тих самих та інших мікроорганізмів при їх вирощуванні на м'ясо-пептонному бульйоні, а саме, якщо при співвідношенні ефірної олії коріандру й останнього 1:20000 та 1:2000 змін росту того ж золотистого стафілококу й синьогнійної палички, а

також кишкової палички (*Escherichia coli*) і сальмонели (*Salmonella enteritidis*) не спостерігалося, то при співвідношенні досліджуваної продукції й живильного середовища 1:200 та 1:20 знов продовжувала рости тільки синьогнійна паличка (табл.2).

Таблиця 2

Ріст культури мікроорганізму при наявності ефірної олії коріандру посівного в м'ясо-пептонному бульйоні

Розведення олії	Мікроорганізми			
	золотистий стафілокок	сальмонела кишкова	кишкова паличка	синьогнійна паличка
1 : 20	-	-	-	+
1 : 200	-	-	-	+
1 : 2000	+	+	+	+
1 : 20000	+	+	+	+

ВИСНОВКИ

1. Аналізований зразок ефірної олії коріандру посівного, уперше отриманої на новій вітчизняній установці, характеризується великим вмістом сухого залишку (32,05 %), а також як твердих (53,18 %), так і рідких (14,77 %) летких запашних речовин.

2. Компоненти ефірної олії коріандру посівного, які усмоктуються дисками фільтрувального паперу, не виявляють бактерицидної (бактеріостатичної) дії на збудників гнійно-гнилісної інфекції (золотистий та епідермальний стафілокок, гноєвирний стрептокок і синьогнійну паличку).

3. Затримка росту золотистого й епідермального стафілококу, гноєвирного стрептококу,

кишкової палички та сальмонели на жовточно-сольовому агарі й м'ясо-пептонному бульйоні, при безпосередньому внесенні олії в останні в об'ємному співвідношенні 1:200 та 1:20, свідчить про наявність у досліджуваній нами продукції речовин, які виявляють антимікробну дію.

4. Позитивний ефект при зовнішньому використанні у клініці ефірної олії коріандру посівного попередньо можна пояснити не тільки бактерицидною дією останньої, а й стимулюючим впливом на місцевий імунітет, а також використанням її інгредієнтів для репаративних процесів у клітинах макроорганізму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андросов Е.Д., Луговская Ю.В. Новые сведения о составе и свойствах эфирного масла кориандра посевного // Тези доп. Міжнар. наук.-практ. конф.

"Університет та регіон", секція "Довузівська підготовка – Мала академія наук України". – Луганськ, 1999.

2. Андросов Е.Д., Луговская Ю.В., Андросов В.Е. Состав и свойства эфирного масла кориандра посевного // Тези доп. Міжнар. наук.-практ. конф. "Університет та регіон", секція "Довузівська підготовка – Мала академія наук України". – Луганськ, 1999.

3. Жарінов В.І., Остапенко А.І. Вирощування лікарських, ефіро-олійних пряносмакових рослин: Навч. посібник. – К.: 1994.

4. Жиры, их получение и переработка: Справочное руководство / Под ред. И.В.Гохберга. Т. 1. – М.-Л.: 1938.

5. Завражнов В.И., Китаева Р.И., Хмелёв К.Ф. Лекарственные растения: Лечебное и профилактическое использование. – 4-е изд., испр. и доп. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1993. – 480с.

6. Исследование производственных товаров / Под ред. Ш.К.Чоговадзе. – М.: 1962.

7. Лабораторные исследования в ветеринарии:

Справочник / Под ред. В.Я.Антонова и П.Н.Блинова. – М.: 1971.

8. Лекарственные растения: (Растения – целители): Справочное пособие / А.Ф.Гаммерман, Г.Н.Кадаев, А.А.Яценко-Хмелевский. – 4-е изд., испр. и доп. – М., 1990.

9. Методы биохимического исследования растений / А.И.Ермаков, В.В.Арасимович, Н.П.Ярош и др.; Под ред. А.И.Ермакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л., 1972.

10. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О.Бергера. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1982. – 462с.

11. Чхве Тхэсон. Лекарственные растения / Пер. с англ. – М.: Сидицина, 1987. – 608с.

12. Эфиромасличные культуры / Под ред. А.М.Смолянова и А.Т.Ксендза. – М.: 1976.



УДК 617.3-001-08:61:[654.1+004:611.7

А.В. Владзимирський

АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ: КОГОРТНЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

НДІ травматології та ортопедії

Донецького національного медичного університету ім.М.Горького

Ключові слова: телемедицина, анатомо-функціональний результат, травматологія-ортопедія, доказовість

Key words: telemedicine, outcomes, traumatology and orthopedics, evidence

Резюме. Использование телемедицины в лечении пациентов ортопедо-травматологического профиля достоверно снижает риск развития неблагоприятных анатомо-функциональных исходов (относительное снижение риска - 42,9%, относительный риск - 1,03) и практически в 2 раза повышает шансы достижения благоприятного исхода. Применение телеконсультирования достоверно повышает суммарный уровень хороших и удовлетворительных анатомо-функциональных исходов (относительное увеличение частоты благоприятных исходов - 1,2). Уровень хороших результатов возрастает на 34%.

Summary. Telemedicine application in the treatment of patients with injuries and orthopedic pathology significantly decreases risk of bad anatomic-functional outcomes (relative risk reduction – 42,9%, relative risk – 1,03) and increases chances to achieve good ones practically by half. Due to teleconsultations total level of good and satisfactory anatomic-functional outcomes become higher (relative incidence of benefit outcomes – 1,2). Level of good outcomes increases by 34%.

Ефективність застосування телемедицини в травматології й ортопедії знайшла відбиття в ряді публікацій, при цьому найчастіше розглядаються організаційні, економічні, технічні аспекти [1,4,10,11]. Рідше проводиться вивчення

клінічних результатів [3,22,23,25], однак подібні публікації практично не відповідають сучасним вимогам до доказовості. Дані про результати лікування пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю із застосуванням різних телемедичних

систем досить рідкі й розрізнені. Назріла необхідність проведення повноцінного дослідження з використанням сучасних критеріїв доказовості, у тому числі рекомендованих для ортопедії й травматології [5,15,16,24,26].

Мета дослідження – провести порівняльне вивчення анатомо-функціональних кінців лікування пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю для визначення ефективності телемедичного консультування при плануванні й корекції лікувально-діагностичної програми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети проведено когортне ретроспективне дослідження, потужність дослідження 95 % на 1 % рівні вірогідності; рівень доказовості рекомендацій 2b [20].

Для вивчення анатомо-функціональних результатів (АФР) використана сукупність пацієнтів (n=343). При цьому попередньо встановлено, що в групі пацієнтів, у лікуванні яких використовувалося телемедичне консультування (n=94), кількість добрих АФР на 37% більша. Для статистичної верифікації даного результату сформована вибірка (n=152), що була розділена на дві групи: основна група (телемедицина використовувалася), n=69; контрольна група (телемедицина не використовувалася), n=83. Відбір пацієнтів у групи був виконаний випадковим образом (за допомогою автоматизованої функції рандомізації/генератора випадкових чисел). Розрахунок обсягу вибірки зроблений за Bland [13] і за допомогою програмного забезпечення MedCalc®. Установлено, що вибірка в 112 пацієнтів (по 56 у кожній групі) буде достатньою для того, щоб виявити 37 % розбіжність в частоті виникнення добрих АФР з 95 % потужністю на 1 % рівні вірогідності. 37 % розбіжність дорівнює різниці частот одержання добрих АФР в основній (66%) і контрольній групі (29%).

В основну групу ввійшли 69 пацієнтів - 42 (61%) чоловіки і 27 (39%) жінок у віці від 5 до 72 років (середній вік 38,8±15,4, мода - 30, медіана - 38; у віці 25-55 років були 75% потерпілих). У контрольну групу ввійшли 83 пацієнти - 52 (63%) чоловіки і 31 (37%) жінка у віці від 16 до 77 років (середній вік 38,7±13,7, мода - 29, медіана - 35; у віці 25-55 років були 73% потерпілих). Структура й питома вага нозологій (травми - до 70%, ускладнення - до 20%, ортопедичні захворювання - до 10%), видів травматизму (переважає дорожньо-транспортний, побутовий і виробничий) і локалізації ушкоджень і захворювань (у порядку убутання частоти - гомілка, стегно/таз-кульшовий суглоб, передпліччя/плече) у цілому в обох групах аналогічні.

На різних етапах госпітального лікування пацієнтам проводилися синхронні й асинхронні телемедичні консультації відповідно до підходів, що схвалені International Society for Telemedicine and eHealth [2]. Телемедичне консультування проводилося з використанням стандартизованих комплектів устаткування [2] й IP-протоколу передачі даних (у тому числі використовувались сервіси Інтернету - веб-платформи, e-mail, VoIP-відеозв'язок).

Наслідки лікування (анатомо-функціональні результати) вивчені в строки від 12 до 36 місяців. Для оцінки анатомо-функціональних результатів лікування використовувались наступні методики: стандарти оцінки якості лікування ушкоджень та захворювань органів руху та опори [7]; оцінка віддалених результатів при переломах кісток кінцівок [6]; оцінка результатів лікування потерпілих з ушкодженнями таза [8]; шкала Харріса (Harris Hip Score) [16]. При цьому активно застосовувалися електронні форми шкал й опитників, розроблені на основі інтернет-технологій [9]. У цілому використовувалися рекомендації й підходи, схвалені Асоціацією остеосинтезу (АО) [17]. З метою стандартизації дослідження й уніфікації вихідних даних для статистичної обробки анатомо-функціональні результати лікування були об'єднані в три групи: добрі, задовільні, незадовільні. Якість телеконсультацій оцінювали шляхом визначення релевантності за авторською шкалою [2].

Відповідно до вимог щодо доказовості медичних досліджень визначені наступні критерії значущості розходжень основної й контрольної груп [5, 12-16,19,21,24,26]:

- абсолютне зниження ризику (Absolute risk reduction, ARR) несприятливих результатів- абсолютна арифметична різниця частоти несприятливих результатів в основній і контрольній групах;

- відносне зниження ризику (Relative Risk Reduction, RRR) несприятливих результатів – різниця між частотою несприятливих результатів в основній і контрольній групах, розділена на частоту даної події в контрольній;

- абсолютне збільшення частоти сприятливих результатів (Absolute Benefit Increase, ABI) – різниця частот сприятливих результатів між групами;

- відносне збільшення частоти сприятливих результатів (Relative Benefit Increase, RBI) – різниця між частотою сприятливих результатів в основній і контрольній групах, розділена на частоту даної події в контрольній;

- відносний ризик (Relative Risk, RR) розвитку

несприятливих результатів - відношення ймовірностей розвитку даного виду результатів у двох групах;

- відношення шансів (Odds Ratio, OR) результату між групами пацієнтів;

- "кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати" (Number Need to Treat, NNT) - величина, зворотна абсолютному зниженню ризику; означає число хворих, яких необхідно лікувати за допомогою досліджуваної методики для запобігання одного несприятливого результату.

Використано кількісний і непараметричні (коефіцієнт кореляції Тау Кендала і Ро Спірмена) статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці й на діаграмі (рис.) відбита питома вага різних анатомо-функціональних результатів у досліджуваних групах.

Як видно з даних таблиці й діаграми (рис.), застосування телемедицини при формуванні лікувально-діагностичної програми пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю дозволяє статистично вірогідно збільшити кількість добрих анатомо-функціональних результатів на 34%.

Для основної й контрольної груп визначені наступні частоти результатів [5,15,16]:

1) основна: незадовільні - 0,04, задовільні - 0,31, добрі - 0,65;

2) контрольна: незадовільні - 0,07, задовільні - 0,62, добрі - 0,31;

Абсолютне зниження ризику (ARR) несприятливих результатів становить 0,03, а відносне (RRR) - 42,9%. При цьому показники збільшення частоти сприятливих результатів наступні: абсолютний (ABI) - 0,34, відносний (RBI) - 1,2. Значення даних критеріїв вірогідно говорять про те, що застосування телемедицинського консультування в комплексному лікуванні пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю є потужним чинником зниження кількості несприятливих результатів і підвищення ймовірності настання сприятливих.

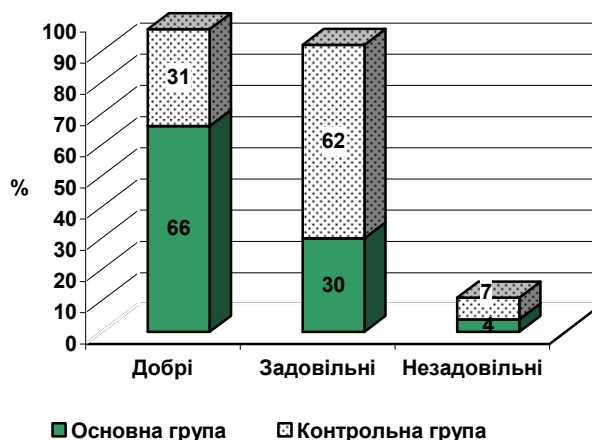
Питома вага анатомо-функціональних результатів в основній і контрольній групах

	Анатомо-функціональний результат (відносн.,%)		
	добрий	задовільний	незадовільний
Основна група	65	31	4
Контрольна група	31	62	7

Відносний ризик (RR) розвитку несприятливих результатів становить 1,03 при 95 % довірчому інтервалі (ДІ 0,95 - 1,16). Дане значення RR більше 1, отже, несприятливі результати розвиваються в основній групі вірогідно рідше, ніж у контрольній.

Відношення шансів розвитку доброго результату становить 1,72 (ДІ 0,41-7,12), тобто при використанні телемедицинського консультування в пацієнта ортопедо-травматологічного профілю ймовірність досягання сприятливого анатомо-функціонального результату майже в 2 рази вище, ніж при не використанні.

Використовуючи значення критерію ARR, можна встановити, що показник NNT дорівнює 33. Це означає, що для запобігання одному несприятливому результату телемедицинське консультування повинне бути використане в комплексному лікуванні 33 пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю. Порівняно трактувати даний показник не є можливим, тому що розрахунок його для вивчення ефективності телемедицини в травматології й ортопедії ще не робився [21].



Співвідношення різних анатомо-функціональних результатів в основній і контрольній групах

У такий спосіб об'єктивізовано вплив телемедицинського консультування на результати лікування пацієнтів з ушкодженнями й захворюваннями опорно-рухової системи. Формування й корекція лікувально-діагностичної програми із застосуванням сучасних комп'ютерно-телекомунікаційних технологій є серйозним чинником підвищення якості лікування. Отримані дані не тільки демонструють доцільність широкого застосування телемедицини в травматології й орто-

педії, але й можуть бути використані в інших доказових дослідженнях, мета-аналізах тощо, що стосуються клінічного застосування телемедицини й інших методик оптимізації лікувально-діагностичної роботи й поліпшення результатів лікування.

ПІДСУМОК

Використання телемедицини в лікуванні пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю вірогідно знижує ризик розвитку несприятливих анатомо-функціональних результатів (відносно зниження ризику - 42,9%, відносний ризик - 1,03,

ДІ 0,95-1,16) і практично в 2 рази підвищує шанси досягнення успішного результату (OR - 1,72, ДІ 0,41-7,12). Можна констатувати факт, що показник NNT для системного застосування телемедицини в травматології й ортопедії становить 33. Застосування телеконсультування вірогідно підвищує сумарний рівень добрих і задовільних анатомо-функціональних результатів (відносно збільшення частоти сприятливих результатів - 1,2). Рівень добрих результатів зростає на 34%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Владзимирський А.В. Лікування потерпілих із множинними і сполучними ушкодженнями на догоспітальному і госпітальному етапах з використанням телемедичних систем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Вінниця, 2003. – 20с.
2. Владзимирський А.В., Климовицький В.Г., Коваленко О.С. Організація телемедичної діяльності та телеконсультування в лікувально-профілактичних закладах: Методичні рекомендації.-Донецьк: ТОВ «Цифрова друкарня», 2008.- 84с.
3. Климовицький В.Г., Владзимирський А.В. Ефективність телемедицини при лікуванні постраждалих з травмою таза // Укр. журнал телемедицини медичної телематики. – 2008.-Т.6,№2.-С.227-231.
4. Малютин А.П. Опыт «травматологических» ТМК / Мобильные телемедицинские комплексы. Домашняя телемедицина: Матер.науч.-практ.конф.-Ростов-на-Дону, 2005.- С.152-153.
5. Основы клинической эпидемиологии и доказательной медицины.-<http://ebm.org.ua>.
6. Основы травматологии /Под ред. Гориневской В.В.-М.:Медгиз, 1953.-Т.2.- 1035 с.
7. Про регламентацію ортопедо-травматологічної служби в Україні: Наказ МОЗ України N 41 від 30.03.94.
8. Травма таза (клиника, диагностика, лечение) / Бабоша В.А., Климовицький В.Г., Пастернак В.Н. и др. - Донецк: Донеччина, 2000.-176 с.
9. Челноков А.Н. Оценка исходов в ортопедии и травматологии – возможности Internet-приложений // Укр. журнал телемедицини та медичної телематики.- 2007. – Т.5, № 2. – С.144-148.
10. Эффективность телеконсультирования по травматологии-ортопедии в рамках Областной телемедицинской сети / Анищенко А.В., Владзимирский А.В., Климовицкий В.Г., Магомедов А.Ю. и др. // Укр. журнал телемедицини та медичної телематики. – 2006.-Т.4,№2.-С.164-170.
11. Abboud J. Bozentka D. Beredjiklian P. Telemedicine consultation for patients with upper extremity disorders is reliable // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2005. – Vol. 435. – P. 250-257.
12. Bland J.M. An Introduction to Medical Statistics. – 3rd. ed. – Oxford: Oxford University Press, 2000.
13. Bland J.M. Sample size in guidelines trials // Fam. Pract. – 2000. – Vol. 17, Suppl. – P. 17-20.
14. Bland J.M., Altman D.G. Statistics Notes: The odds ratio // BMJ. – 2000. – Vol. 320, N 7247. – P. 1468.
15. CEBM Glossary.- <http://www.cebm.net>
16. Glossary of Terms for Evidence-Based Orthopaedics // J. Bone. Joint. Surg. Am. – 2008. – Vol. 90. – P. 1790.
17. Handbook of Musculoskeletal Outcomes Measures and Instruments / Suk M., Hanson B., Norvell D., Helfet D.– Thieme Medical Publishers, 2005. - 444 p.
18. Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone. Joint Surg. Am. – 1969. – Vol. 51, N4. – P. 737-755.
19. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 318, N 26. – P. 1728-1733.
20. Levels of Evidence.Oxford Centre for Evidence-based Medicine.-<http://www.cebm.net>.
21. McQuay H.J., Moore R.A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 126, N 9. – P. 712-720.
22. Prospective evaluation of the potential role of teleradiology in acute interhospital trauma referrals / Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McCallum A. et al. // J. Trauma. – 1999.– Vol. 46, N6. – P. 1017-1023.
23. Ricci W.M., Borrelli J. Teleradiology in orthopaedic surgery: impact on clinical decision making for acute fracture management // J. Orthop. Trauma. – 2002. – Vol. 16, N 1. – P. 1-6.
24. Soucacos P.N., Johnson E.O., Babis G. Randomised controlled trials in orthopaedic surgery and traumatology: overview of parameters and pitfalls // Injury. – 2008. – Vol. 39. N 6. – P. 636-642.
25. Tachakra S., Uko Uche C., Stinson A. Four years' experience of telemedicine support of a minor accident and treatment service // J. Telemed. Telecare. – 2002. – N 8, Suppl. 2. – P. 87-89.
26. Viveiros H., Mignott T., Bhandari M. Evidence-based orthopaedics: is it possible? // J. Long. Term. Eff. Med. Implants. – 2007. – Vol. 17, N 2. – P. 87-93.

УДК: 616.311/32+616.2-022.6:615.33-053.2

**Л.А. Волянська,
Л.Б. Романюк,
Н.Р. Калатай**

**СТАН БІОТОПУ РОТОГЛОТКИ У ДІТЕЙ З
ЧАСТИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ХВОРОБАМИ
ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ
ВИЯВЛЕНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: мікробний пейзаж ротоглотки, антибіотикорезистентність

Key words: *microbic picture of oral pharynx, antibiotics resistance*

Резюме. В статті приводяться результати досліджень мікробного пейзажу ротоглотки часто болюючих респіраторними захворюваннями дітей; проведена оцінка антибіотикорезистентності виділених збудителів.

Summary. In the article results of investigation of microbic picture of oral pharynx of children who frequently fall ill with respiratory diseases are submitted; an assessment of antibiotic resistance of the agents isolated was carried out.

Статистика свідчить, що кожна дитина 4-5 разів на рік хворіє на респіраторні захворювання. В розвинутих країнах Заходу давно вважають, що дитина може хворіти 10-12 разів на рік, і це не є підставою до встановлення ІД. Проте це та категорія дітей, яка часто має ряд супутньої хронічної патології, насамперед, ЛОР-органів, дихальної та травної систем. Саме тому це група ризику тяжкого перебігу захворювань із виникненням бактеріальних ускладнень. Для запобігання останнім таким дітям практично завжди, навіть при банальних респіраторних епізодах, призначаються антибіотики.

Мікрофлора ротоглотки є постійним потенційним джерелом ендемічного інфікування та показником реактивності організму. Зміни її складу – це свідчення порушення балансу між макроорганізмом в цілому та його мікрофлорою. Оскільки у дітей, котрі часто та тривало хворіють, здебільшого виникають ГРЗ, фарингіти, риніти, отити, трахеїти, етіологічними чинниками яких є інфекційні агенти, то логічним буде припустити, що збудники цих хвороб локалізуються саме в цьому біотопі дитячого організму.

Метою нашого дослідження було ідентифікувати потенційно патогенних представників мікрофлори ротоглотки та визначити їх чутливість до антибіотиків у дітей, що часто хворіють, з метою оптимізації етіотропного лікування та аналізу можливостей розвитку антибіотикорезистентності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 108 дітей різного віку, в анамнезі яких відмічались часті респіраторні епізоди. Нами опрацьовано амбулаторні карти дітей, проаналізовано частоту виникнення респіраторних епізо-

дів, наявність соматичних захворювань. У дітей молодшого віку брали до уваги перебіг пренатального та раннього неонатального періоду.

Забір матеріалу проведено стерильним тампоном із ротоглотки та носа з наступним його дослідженням бактеріологічним методом шляхом посіву на живильні середовища з виділенням чистої культури патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Визначення чутливості виділеної чистої культури до антибіотиків проводилось диско-дифузійним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У структурі обстежуваних дівчатка і хлопчики відмічались майже у рівних кількостях – 56 (51,85 %) та 52 (48,15 %) відповідно. За віком серед обстежених вагомо переважали дошкільнята та молодші школярі (4-7 років) – 72 (66,66 %). Дітей молодшого віку (1-3 роки) і школярів середнього та старшого віку (8-14 років) було порівну (по 18 – 16,67 %).

У 56 (51,85 %) дітей відмічалась фонова соматична патологія, серед якої левову частку становили захворювання гепатобіліарної зони – 37 (34,26 %), а саме - дискінезія жовчевивідних шляхів, хронічний холецистохолангіт; у 9 (8,33 %) – відмічались алергічні прояви: риніт та дерматит; 19 (17,59 %) страждали на патологію нирок: дисметаболічну нефропатію, пієлонефрит; у 5 (4,69 %) дітей респіраторні прояви перебігали на фоні дефіцитної анемії середнього ступеня; у 9 (8,33 %) відмічено аденоїдні вегетації I-II ступеня. В окремих обстежених діагностовано поєднання двох і більше супутніх соматичних захворювань. У 63 (58,33 %) діагностовано ЛОР-патологію. 28 (25,92 %) дітей дошкільного віку народились від матерів з обтяженим акушерським анамнезом.

Таким чином, контингент часто та тривало

хворіючих дітей не залежить від статі, а респіраторні захворювання у половини з них розвиваються на фоні соматичної патології, переважно печінки та нирок.

У 96 % обстежених ще до початку нашого дослідження вже призначались антибіотики для лікування інфекцій ротогортла одноразово або і кілька разів. З цією метою найчастіше призначались пероральні препарати, а саме еритроміцин та ампіцилін. Це зумовило насамперед нашу цікавість у визначенні антибіотикочутливості виділених у цих пацієнтів штамів мікроорганізмів.

У 73,9 % в період повного об'єктивного здоров'я з ротоглотки виділено патогенні та умовно патогенні мікроорганізми, частіше стафіло- та стрептококи, що свідчить про формування хронічного вогнища інфекції.

У переважній більшості дітей виділено коки, а саме: *St. aureus* - 74,0 %, *Str. haemoliticus* – 39,9 %, *Str. pyogenes* – 6,5 %, або асоціації кокової флори чи поєднання її з *E. coli* – 9,3 %, *C. albicans* - 9,3 % та *P. aeruginosa* – 5,6 %. Значно рідше виділялись *Str. viridans* – 4,6 %, *Str. faecalis* – 1,9 %, *Str. pneumoniae* – 1,9 %, *Enterococcus spp.* – 3,7 % (рис.1).

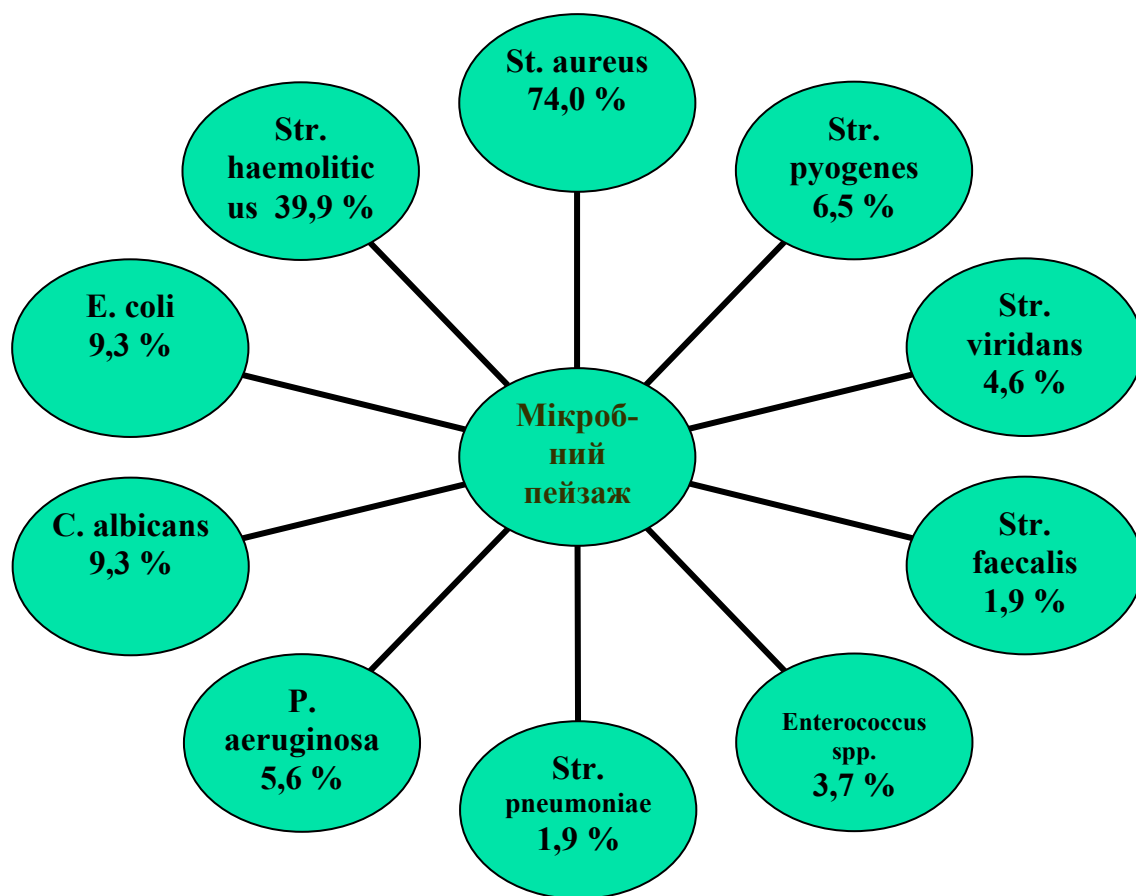


Рис.1. Мікробний пейзаж біотопу ротоглотки

Результати визначення антибіотикочутливості засвідчили високу активність стосовно стафіло- та стрептококів цефалоспоринів та пеніцилінів, помірну – аміноглікозидів та левоміцетину. Практично всі досліджені мікроорганізми були малочутливими чи резистентними до еритроміцину, що може бути зумовлено широким застосуванням макролідів для лікування захворювань органів дихання та формуванням у коків вторинної резистентності до них (табл.1).

Таким чином, отримані строкаті дані можуть свідчити про неконтрольоване та необґрунтоване

призначення антибіотиків при респіраторних захворюваннях у дітей та розвиток набутої резистентності до макролідів та природних пеніцилінів. Результати визначення антибіотикочутливості можуть використовуватись як маркер, що дозволить виявляти та контролювати зміни антибіотикограми збудників у дітей, котрі часто і тривало хворіють, у динаміці, ефективніше та цілеспрямованіше призначати препарати цього ряду для санації вогнищ хронічної інфекції і запобігти виникненню гострих інфекцій бактеріальної етіології.

Чутливість мікрофлори ротоглотки до антибіотиків

Антибіотик / мікроорганізм	Цефатаксим	Еритромицин	Левоміцетин	Ампіцилін	Канаміцин	Пеніцилін
St. aureus	65 %	3 %	43 %	43 %	28 %	1,3
St. epidermidis	84 %	2 %	18 %	36 %	76 %	-
Str. haemoliticus	44 %	-	26 %	69 %	29 %	-
Str. viridans	5 %	-	12 %	76 %	35 %	-
Str. pyogenes	45 %	5 %	18 %	52 %	15 %	-

Висока антибіотикорезистентність мікроорганізмів схиляє нас до обмеженого використання антибіотиків у дітей та обґрунтовує застосування мукозальних вакцин, які переорієнтують імунну відповідь у бік гуморального типу і поліпшують стан неспецифічної та специфічної ланок місцевого імунітету. На користь останнього свідчать численні повідомлення багатьох досліджень: Л.С.Овчаренко та співавтори при дослідженні імунного статусу дітей, що часто і тривало хворіють, відмітили порушення, які вказують на якісну неспроможність імунної реактивності в умовах агресивного антигенного оточення. Отже, в програмі імунокорекції найоптимальнішим є використання мукозальних вакцин, які переорієнтують імунну відповідь у бік гуморального типу і поліпшують стан неспецифічної та специфічної ланок місцевого імунітету [2]. За результатами спостереження 30 дітей із групи ЧТХ запорізькими дослідниками встановлено позитивний терапевтичний ефект препарату IRS-19 у всіх обстежених. Під його впливом частота респіраторної патології знизилась у 2 рази порівняно з минулим роком [1]. Проте дослідження харківських спеціалістів, які вивчили у 67 дітей з групи ЧТХ мукозальний імунітет ВДШ (у слині) та визначили різні типи загальної неспецифічної адаптаційної реакції: стрес, тренування, спокійної та підвищеної активації, переактивації, показали, що різні варіанти порушень імунної регуляції гомеостазу слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, гетерогенність клінічного та мікробіологічного стану, вимагають обґрунтованого підходу до застосування етіотропної терапії та імунореабілітації [6]. А отже, підхід до

лікування дітей з групи ЧТХ має бути індивідуальним.

На користь необхідності оптимізації комплексної програми імунореабілітації дітей з рецидивною патологією респіраторного тракту шляхом призначення пре- та еубіотиків свідчать позитивні результати дослідження Л.С.Овчаренко та співавт. проведені у 30 пацієнтів віком 1-3 роки з групи ЧТХ, котрі отримували пребіотик «Хілак-форте» протягом 4 тижнів [5].

Отже, пошуки альтернативи антибіотикотерапії при лікуванні дітей з ЧТХ продовжуються.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток частих респіраторних захворювань у дітей суттєво не залежить від віку та статі, але у половини з них відмічається хронічна соматична патологія, що може спричинити зниження реактивності.

2. У 73,9 % в період повного об'єктивного здоров'я з ротоглотки виділено патогенні та умовно патогенні мікроорганізми, частіше стафіло- та стрептококи, що свідчить про формування хронічного вогнища інфекції, що, очевидно, найперше спричиняє виникнення респіраторної патології.

3. Виділені штами чутливі до цефалоспоринів та малочутливі чи резистентні до макролідів.

4. Діти, котрі часто і тривало хворіють, потребують постійного моніторингу структури біотопу ротоглотки та контролю антибіотикограми виділеної флори з урахуванням її результатів для подальшого лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кляцька Л.І., Таран Л.В., Льовкін О.А. IRS-19 для профілактики респіраторних захворювань у дітей, які часто хворіють // Ліки України.- 2004.- №9. – С.10-10.
 2. Особливості імунореактивності та імунореабілітації дітей, які часто хворіють на гостру респіра-

торну патологію / Л.С.Овчаренко, А.О.Вертел, Т.Г.Андрієнко, І.В.Самохін //Ліки України.- 2004. - №9. – С.18-18.
 3. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Баранов А.А., Богомільский М.Р.,

Волков И.К. и др. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008.- №3 (14).- С. 71-74.

4. Современные режимы дозирования пероральных антибиотиков // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 6. – С. 224-231.

5. Удосконалення імунореабілітації дітей з рецидивуючою патологією респіраторного тракту / Овча-

ренко Л.С., Вертел А.О., Андрієнко Т.Г., Прочан Л.Б. // Перинатологія та педіатрія.- 2005. – № 1-2 (23), ч.2. - С.32-32.

6. Цодінова О.А. Особливості мукозального імунітету верхніх дихальних шляхів у часто хворіючі та ГРВІ дітей при різних типах адаптаційних реакцій //Перинатологія та педіатрія.- 2005. – № 1-2 (23), ч.2.- С.44-45.



УДК 616.5-001/.002:616.993:615.33:616.345-008.8

**М.І. Шкільна,
О.В. Покришко**

АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ ТА СТАН МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ ДЕРМАТИТ І ЛЯМБЛІОЗ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

Ключові слова: лямбліоз, мікрофлора кишечника, антибіотикорезистентність
Key words: lamblia, intestinal microflora, antibiotic-resistance

Резюме. Представлены результаты изучения микрофлоры кишечника у больных аллергическим дерматитом и лямблиозом, проведена оценка антибиотикорезистентности кишечной флоры. Результаты исследования показали, что наличие лямблий может быть индикатором дисбактериоза кишечника.

Summary. The results of investigation of intestinal microflora in patients with allergic dermatitis and lamblia are presented; assessment of antibiotic-resistance of intestinal microflora was carried out. Results of investigation showed that lamblia presence may be an indicator of intestinal disbacteriosis.

Однією з актуальних проблем сучасної дерматології та паразитології є розвиток алергодерматозів на тлі лямбліозної інвазії, що перебігає у вигляді дисфункції кишечника або як безсимптомне паразитозносіяство.

Лямблії є суворими паразитами, вони не можуть харчуватися оформленими харчовими частками. Вегетативні форми можуть існувати тільки на поверхні слизової оболонки верхнього відділу тонкої кишки, механічно блокують слизову оболонку тонкої кишки, порушуючи пристінкове травлення, ушкоджують рухову активність тонкої кишки. Може спостерігатися посилене розмноження бактерій і дріжджових клітин, що приводить до порушення мікробноасоціативних зв'язків у кишечнику та розвитку явища дисбактеріозу [1, 2]. З огляду на часте виникнення вторинної бактеріальної інфекції, у схемі лікування хворих на алергодерматози із супутнім лямбліозом необхідно визначати наявність дисбактеріозу й враховувати чутливість мікрофлори кишечника до антибіотиків.

Метою роботи було вивчення стану мікрофлори товстого кишечника й дуоденального вмісту у хворих на алергічний дерматоз, який

супроводжувався лямбліозною інвазією, та визначення антибіотикочутливості представників цих мікробіоценозів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вивчення стану мікробіоценозів товстого кишечника обстежено 16 хворих на алергічний дерматит із лямбліозною інвазією.

Мікрофлору кишкових випорожнень досліджували відповідно до методичних рекомендацій “Мікробіологіческая диагностика дисбактериозов” [3]. Матеріал забирали із останньої порції фекалій стерильним шпателем і поміщали в пробірку. Від моменту взяття матеріалу до початку засіву проходило не більше 2 год. Із матеріалу готували гомогенат у фарфоровій ступці з фізіологічним розчином із розрахунку 10:1 (об'єм/вага), готували серійні розведення від 10² до 10¹¹ та по 0,1 мл висівали на елективні середовища: Ендо, жовтково-соляний, кров'яний, модифіковане середовище Блаурока, середовище для росту лактобактерій та у конденсаційну воду свіжоскошеного агару. Питомий вміст кожної групи мікроорганізмів виражали кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1г фекалій з розрахунком $M \pm m$.

Мікроорганізми ідентифікували згідно з класифікацією Bergey [4].

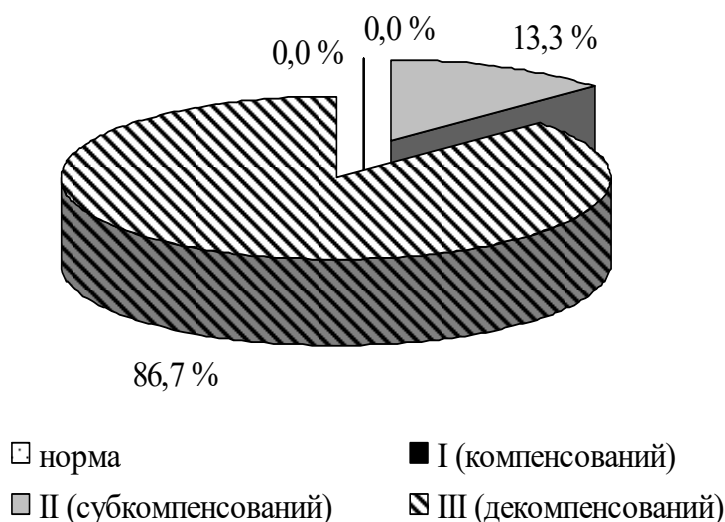
Чутливість одержаних штамів до антибіотиків визначали на середовищі Мюллера-Хінтона з використанням комерційних дисків (ООО "Аспект", м.Київ) до 9 антибактеріальних препаратів (β -лактамів, цефалоспоринових різних генерацій, фторхінолонів, тетрацикліну, карбеніциліну). Штами залежно від розміру зон затримки росту культури відносили до чутливих (S), помірно стійких (I) або резистентних (R) згідно з МВ 9.9.5-143-2007 „Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів” (2007).

Діагноз лямбліозу верифікували за МКХ-10 згідно зі діагностичною програмою «Протокол

надання медичної допомоги хворим на лямбліоз», затвердженою МОЗ України від 03.07.06. за № 434.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що в 100 % випадків у фекаліях знайдено цистні форми лямблій. Усього виділено 642 штами аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів 13 видів, які створювали мікрофлору кишкових випорожнень. У всіх хворих за даними копрологічного дослідження відмічався субкомпенсований чи декомпенсований дисбактеріоз. У більшості обстежених (86,7 %) діагностовано дисбактеріоз III ступеня тяжкості (рис.).



Наявність та ступені тяжкості дисбактеріозу товстої кишки у хворих на лямбліоз

Практично в усіх обстежених, у порівнянні з нормою, відмічено зниження популяційного рівня біфідо- і молочнокислих бактерій (у середньому до 10^5 та 10^3 КУО/г фекалій відповідно). У більшості хворих спостерігали понижений вміст *E. coli*, причому в 20 % випадків висівали кишкові палички із гемолітичними властивостями. У половини обстежених виділяли колонії лактозонегативних представників сімейства *Enterobacteriaceae* у титрах, що були вище нормальних показників. Частота виділення УПМ (кокоподібних та паличкоподібних бактерій, зокрема *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp.) перевищувала припустимі значення. Причому 38,9 % виділених мікроорганізмів мали гемолітичні властивості в титрах 10^5 - 10^6 КУО/г фекалій, які вищі за норму. У 26,7 % випадків виявлено підвищений вміст дріжджоподібних

грибів роду *Candida* (в середньому у титрі 10^7 КУО/г фекалій).

Найефективнішими антибіотиками щодо виділених мікроорганізмів виявилися фторхінолони (офлоксацин та ципрофлоксацин), до яких були чутливими 96,2 % - 100 % штамів відповідно та цефалоспоринові I, III генерацій. До них чутливість зберігали від 89,6 % - 98,9 % мікрофлори товстого кишечника. Половина виділених штамів була резистентною до оксациліну (55,5%).

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження показали, що наявність лямблій може бути індикатором дисбактеріозу кишечника.

2. Найбільш ефективними препаратами, які застосовуються для антимікробної терапії, є фторхінолони та цефалоспоринові I, III генерацій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. – 2001. – № 2. – С. 67–72.
2. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии / А.И. Парфёнов, И.Н. Ручкина, Г.А. Осипов, Ю.К. Калоев // Трудный пациент. – 2007. №5 – http://www.t-pacient.ru/archive/tp5-2007/tp5-2007_308.html
3. Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів: Методичні рекомендації / В.А.Знаменський, Н.Г.Дегтяр, С.Н. Кузьмінський та ін. – К., 1986. – 27 с.
4. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / Пер с англ. Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. – М.: Мир, 1997.



УДК 615-33:616-085

*И.М. Белай,
И.В. Русанов,
А.И. Белай,
Е.С. Пругло*

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:
*антибактериальная терапия,
фармакокинетика*
Key words: *antibacterial therapy,
pharmacokinetics*

К КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ АНТИБИОТИКОВ: ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Резюме. *В статті узагальнено сучасні підходи до раціональної антибіотикотерапії з позицій фармакодинаміки та фармакокінетики препаратів. Розглянуті питання формування вторинної антибіотикорезистентності, а також небажаних побічних ефектів при застосуванні антимікробних засобів.*

Summary. *In the article modern approaches to a rational antibiotic therapy in the context of drug pharmacodynamic and pharmacokinetics are generalized. Questions of formation of a secondary antibiotic-resistance as well as unfavorable side effects while using antimicrobial agents are considered.*

Более 50% заболеваний имеют инфекционную природу. На долю противоинфекционных препаратов приходится 20% от всех лекарств, применяемых в настоящее время в медицине. Наиболее важное место среди этих препаратов занимают антибиотики.

Основные правила применения антибиотиков были сформулированы еще Паулем Эрлихом и Александером Флемингом.

Первый принцип: антибиотики — это этиотропные препараты специфического действия, которые надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний.

Антибиотики влияют на бактерии, спирохеты, микоплазмы, хламидии, риккетсии и грибы, но не оказывают действия на вирусы и прионы.

При инфекционном заболевании необходимо произвести идентификацию инфекционного агента. Однако ответ врач получит не ранее чем через 4-5 дней. Нередко высеять и идентифицировать микроорганизм вообще не удастся. Поэтому назначение антибиотика приходится

делать по предполагаемой флоре, основываясь на следующих сведениях:

1. Данные микроскопии мазка, окрашенного по Грамму.

2. Клиническая картина. Известно, что микроорганизмы имеют определенную тропность к тканям, обусловленную их адгезивной способностью. Отсюда и разная локализация очага инфекции.

3. Возраст больного. Многие инфекционные болезни вызываются условно патогенной флорой, т. е. возбудителями, которые вегетируют в организме здоровых лиц. Характер этой флоры меняется с возрастом, что во многом объясняется иммунологическими факторами.

4. Эпидемическая обстановка. Врач должен выяснить эпидобстановку в яслях, детском саду, школе, на работе и т. д. Существуют специальные понятия «домашняя» или «уличная» инфекции, «госпитальная» инфекция и ее разновидности: «хирургическая», «нозокомиальная» и т. п.

5. Предшествующее лечение, которое меняет

микрофлору, что также нужно учитывать при выборе терапии.

Решив вопрос о предполагаемом возбудителе (или возбудителях), врач обращается к кругу антибиотиков, к которым данный микроорганизм имеет первичную (конститутивную) высокую чувствительность.

Это означает, что минимальные подавляющие концентрации (МПК) должны находиться в пределах от 0,0X до 0,00X мкг/мл и ниже. МПК — это та концентрация антибиотика, которая *in vitro* подавляет рост выделенного штамма возбудителя.

Количественно оценить чувствительность выделенного микроба к антибактериальным средствам можно с помощью метода серийных разведений. Метод диффузии в агар показывает лишь качественный результат. В среднем для большинства антибиотиков, если зона задержки роста на питательной среде, выявленная методом дисков, более 25 мм, у микроба высокая чувствительность к антибиотику; если 15—25 мм — умеренная чувствительность; менее 15 мм — низкая. Все антибиотики по механизму действия и противомикробному эффекту делят на 3 группы:

I Группа — антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (тиенам, меропенем и др.), монобактамы (азтреонам), ристомицин, фосфомицин, гликопептидные препараты (ванкомицин, тейкопланин).

II Группа — антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиеновые препараты (нистатин, леворин, амфотерицин В и др.), аминогликозидные (канамицин, гентамицин, нетилмцин и др.) и гликопептидные средства.

III группа — антибиотики, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот, левомицетин, тетрациклины, линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин и др.), рифампицины, фузидин, гризеофульвин, аминогликозидные и гликопептидные средства. По фармакологическому эффекту — это бактериостатические антибиотики.

Комбинирование антибиотиков помогает решать следующие задачи:

- расширять спектр действия, что имеет особое значение, если возбудитель не идентифицирован;

- усиливать эффект, что особенно важно для борьбы с резистентной флорой (синегнойные палочки, энтерококки, стафилококки), а также

при тяжелой клинической картине (сепсис, эндокардит, менингит, остеомиелит) и у ослабленных больных с подавленным иммунитетом.

Второй принцип применения антибиотиков — препарат нужно назначать в такой дозе (разовой и суточной) и так вводить, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях микроорганизма на протяжении всего курса терапии.

Обеспечить среднюю терапевтическую концентрацию антибиотика в организме больного можно только при знании его фармакокинетики. Выбор оптимального пути введения препарата зависит от его биоусвояемости.

1. Антибиотики с биоусвояемостью более 60%: левомицетин, тетрациклины (миноциклин и доксициклин), энтеральные формы цефалоспоринов, аминопенициллины (амоксициллин, талампиллин, бакампициллин, пивампициллин), рифамицины, фузидин и другие.

Высокая биоусвояемость обеспечивает близость доз энтерального и парентерального введения антибиотика; минимальную опасность появления нежелательных эффектов со стороны кишечника (диспепсические расстройства, дисбактериоз); положительный экономический эффект.

2. Антибиотики с биоусвояемостью более 30%: феноксиметилпенициллин, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины (пивамидиноциллин, бакамидиноциллин, ацидоциллин), аминопенициллины (ампициллин), карбоксипенициллины (карфециллин, кариндациллин), макролиды, тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин, метациклин), линкозамиды и другие.

Эти препараты не создают высоких концентраций в тканях и жидкостях макроорганизма, поэтому их лучше использовать при очень высокой чувствительности к ним инфекционного агента при нетяжелой форме заболевания; при локализации очагов инфекции не в труднодоступных местах, плохо защищенных гистогематическими барьерами.

3. Антибиотики с биоусвояемостью меньше 30%: аминогликозидные и гликопептидные препараты, полимиксины, полиены (нистатин, леворин), уреидопенициллины, карбапенемы, монобактамы инъекционные формы цефалоспоринов и многие другие. При приеме этих препаратов внутрь можно рассчитывать только на их местный эффект. Для получения резорбтивного эффекта большинство из них применяют только парентерально.

Окончательный выбор пути введения лекарства осуществляется с учетом тяжести забо-

левания и локализации инфекционного процесса.

Режим дозирования антибиотиков во многом зависит от скорости их элиминации, которая складывается из процессов биотрансформации и экскреции.

Наконец надо помнить, что для обеспечения средней терапевтической концентрации антибиотиков важно учитывать их взаимодействие с препаратами из других групп.

При оценке эффективности антибиотикотерапии используют следующие критерии:

1. Динамика симптомов заболевания.
2. Динамика лабораторно-инструментальных показателей активности воспалительного процесса.
3. Динамика бактериологических и иммунологических показателей.

Необходимо обратить внимание на одну из важнейших проблем современной антибактериальной терапии — вторичную (индуцированную, приобретенную) резистентность микроорганизмов.

Возникновение вторичной резистентности может быть результатом:

- ошибочного выбора антибиотика;
- неправильного дозирования препарата, без учета особенностей фармакокинетики, взаимодействия антибиотиков между собой и с другими группами лекарственных средств;

- несоблюдения курса назначения антибиотиков.

Третий принцип применения антибиотиков – выбор антибиотика, его дозы и способа введения должен исключить или существенно уменьшить повреждающее действие препарата на макроорганизм.

При использовании антибиотиков могут появиться нежелательные эффекты, встречающиеся и при введении препаратов из других лекарственных групп.

1. Нефизиологические отклонения от нормы.
2. Аллергические реакции.
3. Прямое токсическое действие антибиотиков:

- поражение желудочно-кишечного тракта;
- нейротоксичность;
- нефротоксичность;
- гепатотоксичность;
- гематотоксичность;
- поражение костной ткани;

4. Биологические реакции.

5. Нежелательные эффекты комплексной природы (аллергической, токсической и биологической).

Таким образом, принципы рациональной антибиотикотерапии и знание клинической фармакологии помогут практическим врачам эффективно и безопасно использовать антибиотики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Замотаев И. П. Клиническая фармакология антибиотиков и тактика их применения. – М., 1978. – 26с.
2. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – СПб.: Фолинт, 1998. – 496с.
3. Навашин С.М., Фомина И.П. Справочник

по антибиотикам. – М.: Медицина, 1970. – 305 с.

4. Фармацевтическая опека: практическое руководство для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф.Мокаленко и др. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 264с.



УДК 616-053.9-002.1-085:615.33

*И.М. Белай,
И.В. Русанов,
А.И. Белай,
Е.С. Пругло*

ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ГЕРИАТРИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: лица пожилого возраста, применение антибиотиков

Key words: elderly persons, application of antibiotics

Резюме. Дія ліків на осіб старшого та похилого віку може носити непередбачуваний характер, тому використання антибіотиків у таких пацієнтів має бути в більш низьких дозах.

Summary. Action of drugs on elderly and old-age persons may have unpredictable character, that is why in such patients antibiotics should be used in lower doses.

При проведенні антибактеріальної терапії для пожилых и старых людей важен фактор полной уверенности в лечебных свойствах препаратов, а также знание принципов клинической фармакологии. Побочное действие лекарственных средств на лиц старческого возраста нередко носит непредсказуемый характер.

При применении антибиотиков при инфекционных и воспалительных заболеваниях в гериатрии уровень концентрации их в крови, особенно при более или менее их продолжительном применении, выше, чем у молодых, что связано с замедлением выведения указанных веществ почками. Уверенность в отсутствии почечной недостаточности особенно необходима при применении в больших дозах пенициллинов и цефалоспоринов (особенно I поколения). При почечной недостаточности нельзя назначать и тетрациклины, а также аминогликозиды, которые могут увеличить существующее ранее нарушение почечной функции с развитием азотемии. У истощенных пожилых больных наблюдается выраженное гепатотоксическое действие тетрациклинов. Без особых показаний гериатрическим больным не следует назначать левомицетин. У пожилых и старых истощенных больных значительно чаще, чем у молодых, при назначении больших доз левомицетина (4-6г внутрь) подавляется функция костного мозга, иногда развивается апластическая анемия. Он может быть также причиной появления ночных кошмаров, летаргии, галлюцинаций.

Необходимо учитывать токсическое действие некоторых антибиотиков (стрептомицина сульфат, гентамицина сульфат, неомицина сульфат и др.) на функцию слуховых нервов и не назначать их при тугоухости, неврите слуховых нервов.

При использовании в гериатрической практике антибиотиков, особенно широкого спектра действия (тетрациклины, комбинированные препараты антибиотиков), следует принимать во

внимание большую, чем у лиц зрелого и среднего возраста, опасность развития кандидоза, атрофического глоссита и более выраженное отрицательное воздействие на микрофлору кишок, способствующее развитию дефицита витаминов группы В и в ряде случаев выраженной диареи. При лечении пожилых и старых людей антибиотиками обязательно назначают комбинированные поливитаминные препараты и противогрибковые антибиотики (нистатин и др.).

Сульфаниламидные препараты применяют в обычных дозах. При тяжело протекающих инфекционных процессах, пневмонии у пожилых и старых людей их назначение внутрь необходимо сочетать с парентеральным введением антибиотиков. При мочекаменной болезни, паренхиматозных заболеваниях почек с выраженной их недостаточностью сульфаниламидные препараты противопоказаны. Их не следует применять также в сочетании с сульфамидными противодиабетическими препаратами.

Тяжелобольным старым людям антибиотики часто вводят парентерально, иногда вместе с другими лекарственными средствами, добавляемыми в систему капельного внутривенного вливания. В гериатрической практике следует осудить тенденцию добавлять в капельницу почти любой препарат для удобства его введения. Это особенно относится к антибиотикам, которые почти всегда взаимодействуют с другими лекарственными препаратами. При взаимодействии могут произойти преципитация и кристаллизация препарата, что приводит к закупорке иглы, эмболии и полной инактивации антибиотика или другого препарата, участвующего в реакции взаимодействия. Например, тетрациклины преципитируются пенициллином и сульфаниламидами. Изменение рН, применение гепарина, гидрокортизона, барбитуратов и витаминов группы В могут оказывать неблагоприятное действие

на многие антибиотики, если их вводить этим способом.

Таким образом, лечение антибиотиками и антибактериальными химиопрепаратами следует проводить в обычных или несколько сниженных дозировках, согласно общим правилам. Необ-

ходимо учитывать, что опасность интоксикации побочных воздействий этих веществ на организм пожилого и старого человека больше, особенно при недостаточном снабжении их витаминами, преимущественно группы В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблшинг, 2000. – 541с.

2. Гериатрия: Учебное пособие / Д.Ф. Чеботарев, В.В. Фролькис, О.В. Коркушко и др. – М.: Медицина, 1990. - 240с.

3. Максимович В.Б., Гайденок А.И. Прописыва-

ние, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. – К.: Здоров'я, 1988. - 143с.

4. Фармацевтическая опека: атлас / И. А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; Под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черных. – К.: Фармацевт Практика, 2004. – 192с.



УДК 616-085:615.33:615.015.2

**И.М. Белай,
И.В. Русанов,
А.И. Белай,
Е.С. Пругло**

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антибиотики, лекарственное взаимодействие
Key words: antibiotics, drug interaction

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ: АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. У статті розглянуто аспекти раціонального комбінованого застосування антимікробних препаратів, а також питання взаємодії антибіотиків та інших лікарських засобів.

Summary. In the article the aspects of a rational combined use of antimicrobial as well as questions of interaction of antibiotics and other drugs are considered agents.

Широкое первоначальное стремление врачей к комбинированному применению химиотерапевтических средств в последнее время уменьшилось, так как были изучены взаимодействия их и вскрыты некоторые механизмы отсутствия пользы от комбинированного применения.

Антибиотики и другие вещества бактерицидного типа действия оказывают угнетающее влияние на микроорганизмы в стадии размножения. Аминогликозидные антибиотики угнетают микроорганизмы как в стадии размножения, так и в стадии покоя. При сочетанном применении антибиотиков бактерицидного типа действия друг с другом наступают явления синергизма в виде потенцирования или суммирования, например, пенициллинов и аминогликозидов. Поэтому комбинированное применение их является рациональным, однако из-за усиления отрицательного побочного действия не рекомендуется комбинировать аминокликозиды друг с

другом (изепамицин, амикацин, нетилмицин, сизомицин), полимиксины (полимиксин М, полимиксин В, полимиксин Е) с аминогликозидами.

Антибиотики бактериостатического типа действия тормозят размножение микроорганизмов, и их рационально комбинировать друг с другом, например, тетрациклины (доксциклин, метациклин) с макролидами (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин).

При комбинировании антибиотиков бактерицидного и бактериостатического типа действия может не проявиться синергизм в их антимикробном эффекте, так как бактериостатические антибиотики, угнетая размножение микроорганизмов, не создают условий для антимикробного эффекта бактерицидных антибиотиков.

В этой связи не рекомендуется комбинировать антибиотики этих типов действия, например, пенициллины (естественные, изоксазол-,

амидино-, amino-, карбокси- и уреидопенициллины) с макролидами (азитромицин, джозамицин), пенициллины с тетрациклинами (миноциклин), левомицетин с ристомидином.

Не следует комбинировать антибиотики из одной химической группы, например, пенициллины с пенициллинами, аминогликозиды друг с другом. При этом возможно увеличение токсичности.

Не рекомендуется сочетание нитрофуранов с левомицетином и ристомидином из-за возможного усиления отрицательного побочного эффекта на кроветворение. При назначении нитрофуранов и фуранов не следует принимать алкоголь, так как развивается антабусный эффект.

При комбинировании препаратов широкого спектра антимикробного действия, например тетрациклинов и левомицетина, наступает большая вероятность развития дисбактериоза. В связи с этим к ним добавляют эубиотики бифилакт экстра, бебинорм, бифацил (пробиотик, содержащий бифидо- и лактобактерии).

Антибиотики (аминогликозиды, полимиксин В, бацитрацин, виомицин) усиливают действие мышечных релаксантов и могут на длительный период задерживать восстановление дыхания.

Антибиотики усиливают действие ганглиоблокаторов.

При введении антибиотиков в виде эндолумбальных, внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций не следует применять парентерально препараты кальция, глюкокортикоиды, барбитураты, гепарин.

При применении антибиотиков увеличивается токсичность лекарственных веществ на печень, почки, костный мозг. Поэтому нежелательно одновременно с ними комбинировать цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства. Антибиотики не следует комбинировать с лидокаином. На их фоне нужна осторожность в применении анестетиков.

Антибиотики способствуют развитию гипокалиемии и поэтому увеличивают токсичность сердечных гликозидов. Следует вводить уменьшенные дозы сердечных гликозидов и назначать умеренные дозы препаратов калия или соответ-

ствующую молочно - растительную диету. Антибиотики усиливают токсичность веществ, которые оказывают угнетающее влияние на почки, улитку уха (угнетение уха), органы кроветворения.

Антибиотики угнетают деятельность кишечных бактерий, синтезирующих витамин К. В этой связи эффект антикоагулянтов увеличивается и их нерационально применять или в случае острой необходимости следует использовать в малых дозах.

Противомикробные средства нередко вступают в физико-химические взаимодействия со многими лекарственными средствами. Поэтому нерационально вводить другие лекарственные средства в смеси с антимикробными средствами. При необходимости назначения других средств перорально их целесообразно принять поочередно, друг за другом, через промежутки в 30 минут или более. Нередко встречается физико-химическая несовместимость антибиотиков между собой и с другими лекарственными веществами. В связи с этим следует избегать смешения их в одном шприце, а также не принимать перорально.

Наконец, надо помнить, что для обеспечения средней терапевтической концентрации антибиотиков важно учитывать их взаимодействие с препаратами из других групп на:

1. фармакодинамическом уровне (комбинирование с синтетическими противоинфекционными препаратами – нитрофуранами, хинолонами, сульфаниламидами);

2. фармакокинетическом уровне (антациды уменьшают всасывание тетрациклинов и других антибиотиков; нестероидные противовоспалительные средства вытесняют их из связи с белками плазмы крови; мочегонные препараты влияют на скорость экскреции некоторых антибиотиков);

3. на физико-химическом уровне (несовместимы в одном шприце пенициллины и витамины группы В, аскорбиновая кислота; ампициллин и гидрокортизон; любой антибиотик и гепарин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балткайс. Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1992. – 304с.
2. Герчиков Л. Н. Взаимодействие антибактериальных средств // Антибиотики. – 1980. - №5. – С. 387-394.
3. Даныш А. Сочетание антибиотиков // Новости фармакологии и медицины. - 1978. – № 12. – С. 57-66.
4. Муравьев И.А., Козьмин В.Д., Кудрин А.Л.

Несовместимость лекарственных средств. – М.: Медицина, 1978. – 240с.

5. Станева - Стойчева Д., Стойчев И. Лекарственные взаимодействия. – Ташкент: Изд-во им. Ибн-Сины, 1990.- 303с.

6. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца, В.А. Усенко.-Харьков: Мегаполис, 2003.-608с.



*Г.Н. Петленко,
Н.А. Жорняк,
И.И. Кваснецкая,
К.В. Рудобашта,
Л.П. Белая*

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ОТ ОБСЕМЕНЁННОСТИ ОБЪЕКТОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ПАТОГЕННОЙ И УСЛОВНО ПАТОГЕННОЙ ФЛОРОЙ

*Павлоградская городская санитарно-эпидемиологическая станция
(глав. врач – Г.Н. Петленко)*

Ключевые слова: *острые
кишечные инфекции,
обсеменённость объектов внешней
среды*

Key words: *acute intestinal
infections, inoculation of objects of
the environment*

Резюме. *Основними факторами передачі збудників гострих кишкових
інфекцій є харчові продукти та предмети зовнішнього середовища.*

Summary. *Eatables and objects of external environment are the main factors
of transmission of causative agents of acute intestinal infections.*

Целью работы явилось изучение зависимости заболеваемости острыми кишечными инфекциями от качества объектов внешней среды по микробиологическим показателям, так как в течение ряда лет заболеваемость ОКИ, несмотря на значительное снижение, всё ещё оставалась выше показателей по области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мониторинг проводился на протяжении 8 лет - с 2000 по 2007 год. В работу брали воду из централизованных и децентрализованных источников, пищевые продукты, смывы с рук, инвентаря и оборудования, отобранные в очагах инфекционных заболеваний.

В результате проведенной работы получены следующие результаты:

- количество нестандартных проб воды централизованных источников колебалось в пределах от 0,2 до 3%;
- молочных продуктов - от 2,6 до 8,5%
- мясных готовых изделий - от 2,8 до 8,5%
- смывов с рук и оборудования - от 3,8 до 15,8%.

Статистическая обработка показала, что на территории г. Павлограда основными предполагаемыми факторами передачи за период с 2000 по 2007гг. являлись:

1. Пищевые продукты, в частности, молочные и мясные продукты, приобретенные в основном в объектах торговли и на рынках.

2. Предметы внешней среды - оборудование, инвентарь, посуда в очагах кишечных инфекций, обсеменённые условно патогенной микрофлорой, чаще всего клебсиеллами, протейями, энтеробактерами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной работы подтверждают выводы санитарно-эпидемиологического анализа о том, что одной из причин заболеваемости ОКИ является несоблюдение правил личной гигиены и нарушение санитарно-эпидемиологического режима, и указывают на то, что для снижения заболеваемости важную роль играет усиление санитарно-просветительной работы среди населения - выступления по радио, телевидению, в печати, встречи с населением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирюкова Р.Н., Догле Н.В., Случанко И.С. Практикум по санитарной статистике. – М.: 1971. – 181 с.

2. Славин Н.Н., Степанов О.Б., Абрамова-Оболонская В.Л. Методика анализа заболеваемости сальмонеллезами. – М.: 1982. – С. 7-15.



О.Є. Абатуров

**РЕЦЕНЗІЯ
НА ПІДРУЧНИК "КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ
ТА АЛЕРГОЛОГІЯ" / Г.М. ДРАННІК,
О.С. ПРИЛУЦЬКИЙ, Ю.І. БАЖОРА ТА ІН.; ЗА
РЕДАКЦІЄЮ ПРОФ. Г.М. ДРАННІКА, КИЇВ:
ЗДОРОВ'Я. – 2006. – 888с.**

Знання основних понять з імунології сьогодні великою мірою визначає базові знання в медицині взагалі. Викладанню цієї дисципліни в медичних університетах в усіх розвинених країнах світу, чи то в Європі, чи в Північній Америці, приділяється значна увага, оскільки робота лікаря, випускника вищого медичного закладу, підготовленого згідно з сучасними міжнародними стандартами освіти, що відповідає вимогам Болонської системи єдиних якісних та кількісних критеріїв, не можлива без певного знання функціонування основних механізмів імунної відповіді та можливостей її модуляції. Сучасний лікар потребує динамічних та глибоких знань механізмів розвитку хвороб на лігандно-сигнальному, клітинно-молекулярному рівнях. Освоєння сучасних біотехнологій у діагностиці та лікуванні хворих не можливе сьогодні без базових знань з клінічної імунології, оскільки імунологічні принципи є основою багатьох найсучасніших діагностичних тест-систем та методів лікування не тільки суто імунологічних розладів, але й таких поширених захворювань, як атеросклероз, судинні ураження мозку, онкологічні та інші. Протягом останніх років також спостерігається значний ріст імунотропних інфекцій, алергічних захворювань, імунозапальних хвороб, що набуває надзвичайної актуальності в педіатричній практиці. У медицині нині сформувалися нові практичні спеціальності лікарів: дитячий імунолог, клінічний імунолог, лаборант-імунолог, які потребують особливо глибоких знань із фундаментальної та клінічної імунології та алергології.

Підручник „Клінічна імунологія та алергологія” є першим виданим українською мовою, в його створенні взяли участь усі відомі вчені-педагоги, що очолюють кафедри та курси з цих дисциплін в усіх регіонах України. Матеріал підручника майже повністю охоплює основні питання програми за курсом клінічної імунології та алергології і побудований за традиційною схемою викладання дисципліни: перша частина містить загальні питання, друга – питання імунопатології і третя – питання алергології.

Частина загальної імунології складається з 12 розділів, у яких викладено базову інформацію щодо сучасних уявлень про формування та перебіг імунної відповіді в нормі та основні патогенетичні механізми її порушення з наслідками у вигляді виникнення імунопатологічних реакцій. Особливо увагу приділено, зокрема, імунній системі слизових оболонок, що має велике значення для лікарів – педіатрів, враховуючи переважаючу кількість дефіциту функціонування саме цих імунних механізмів у формуванні великої кількості захворювань у дитячому віці, а саме респіраторних, травних розладів та інших.

Частина друга підручника, що містить відомості про основні імунопатологічні стани, складається з 20 розділів. З них на особливу увагу, з точки зору практики лікаря-педіатра, заслуговують розділи, присвячені первинним і вторинним імунодефіцитам, особливо їх супроводження резюмуючим розділом та планом імунолабораторного дослідження, а також дуже поширеній імунопатології, що зустрічається у дитинстві – лімфаденопатії: її діагностиці та диференціальній діагностиці.

Третя частина підручника охоплює 13 розділів, що присвячені загальним механізмам формування алергічних реакцій, також окремим, найбільш поширеним клінічним їх проявам: медикаментозній алергії, бронхіальній астмі, анафілактичному шоку, полінозу, риніту та кропив'янці. Викладено сучасні погляди на специфічну імунотерапію алергічних захворювань, дана характеристика основних імунотерапевтичних препаратів.

Слід підкреслити, що інформація щодо складних базисних механізмів формування та функціонування імунної системи надана в доступній формі, достатньо ілюстрована рисунками, що пояснюють основні патогенетичні схеми. Це сприяє більш легкому, але свідомому сприйняттю та практичному опануванню механізмів реалізації імунної відповіді для подальшого використання у клінічній практиці. Для закріплення матеріалу поряд зі списком літератури в підручнику окремо надано короткий

словник імунологічних термінів, що, безсумнівно, сприяє більш плідному засвоєнню матеріалу.

Заключаючи, слід зауважити, що перший україномовний підручник „Клінічна імунологія та алергологія” повністю відповідає нагальній

потребі національної вищої медичної освіти в опануванні імунології та слугує безсумнівною основою для подальшої гармонізації освітніх програм і підручників із міжнародним рівнем медичної освіти та практичної реалізації вимог Болонської системи освіти.

**О.Є. Абатуров, доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики Дніпропетровської державної
медичної академії**

