

7. Corne JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study// Lancet 2002. – № 359.- P. 831.

8. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma// J Allergy Clin Immunol 2005. – № 115. – P. 668.

SUMMARY

THE PROBLEM OF ALLERGY AND IN FAMILIES WITH DIFFERENT INCOME

I.V. Chohey, M.I. Tovt-Korshynska, M.V. Rostoka-Reznikova

The rate of allergy and the connection between allergy and social factors, especially with income of the family and congestion in the apartments were investigated in families. The rate of asthma, food allergy, allergic rinitis and conjunctivitis was larger in families with higher income. Food allergy and asthma prevailed in children, the rate of allergic rinitis, conjunctivitis and atopic dermatitis was higher in females than in males. The same time, we didn't reveal correlation between the rate of allergy and congestion in the apartments or upper respiratory infections.

Key words: allergy, upper respiratory infections, social factors

УДК 616.348-002.44-085.345

ВИКОРИСТАННЯ ІНФЛІКСІМАБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ

Чопей К.І.

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ: в статті аналізуються результати лікування інфліксимабом хворих із НВК. Визначено, що показники рН товстого кишечника залежать від відділу у здорових осіб, стадії та активності у досліджуваних пацієнтів. Зміни показників рН можна пояснити змінами концентрації коротко ланцюгових жирних кислот.

Використання інфліксимабу у хворих з гормонорезистентними формами НВК приводило до клінічного, колоноскопічного та патоморфологічного покращення. У 32 % хворих виникали інфекції верхніх дихальних шляхів, у тому числі у 22% – пневмонії.

Ключові слова: інфліксимаб, рН-метрія, неспецифічний виразковий коліт

Вступ. Лікування неспецифічного виразкового коліту (НВК) залишається однією із найбільш складних проблем клінічної медицини, але лише за останні роки були узагальнені результати серйозних досліджень, присвячених оптимізації фармакотерапії НВК, які базуються на принципах доказової медицини [1]. Золотим стандартом у залежності від важкості хвороби є призначення пентази, метотрексату та глюкокортикоїдів. У країнах Євросоюзу та США в останні роки почали використовувати інфліксимаб для лікування деяких захворювань, у тому числі і НВК [4, 5]. На сьогодні є дуже мало даних про роль біологічних методів при ВК. Широкомасштабне багаточентрове дослідження інфліксимиба (infliximab) при ВК знаходиться на попередній стадії формування, хоча фактор некрозу пухлин (TNF α) визначається в підвищених концентраціях в сироватці та слизовій оболонці товстого кишечника. З іншого боку, концентрація розчинних рецепторів до цього фактору тісно корелює з активністю процесу при ВК [1].

Інфліксимаб належить до препаратів інгібіторів фактору некрозу пухлин (TNF α). З іншого боку, проблема вивчення показників рН слизової товстої кишки має велике теоретичне і прикладне значення. І якщо в експерименті методика рН-метрії давно займає важливе місце, то підходи до вивчення показників рН товстої кишки у клінічних умовах виявились важкими. Запропоновано декілька різних методик вивчення рН товстої кишки, але всі

вони мають певні недоліки (громіздкість, складність, неточність, обмеженість), у той час як інформація про показники рН у різних відділах товстої кишки в конкретній клінічній ситуації значно полегшила б діагностику і динамічне спостереження за ходом лікування. Тому проблема розробки чіткого, надійного і не складного методу внутрішньокішкової рН-метрії завжди залишалася актуальною і важливою [2].

Мета роботи – вивчити зміни показників рН товстої кишки в залежності від відділу кишечника, їх зміни у хворих неспецифічним виразковим колітом в залежності від фази захворювання, показники коротко ланцюгових жирних кислот, а також порівняти використання інфліксимабу-інгібітору фактору некрозу пухлин у цієї групи хворих у порівнянні зі стандартною терапією.

Матеріал і методи. З метою вивчення функціонального стану товстої кишки нами обстежено 44 хворих на НВК, які приймали традиційну терапію (пентаза, медрол, імуран), та групу хворих, яка приймала інфліксимаб при неефективності традиційної терапії. Хворим, крім загальноклінічних методів дослідження, проводили трансколоноскопічну рН-метрію, гістологічне дослідження, визначення коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК). Крім цього, визначалися за спеціально розробленими анкетами безпека, ефективність, ускладнення, побічні реакції на інфліксимаб.

Результати дослідження та їх обговорення. У зв'язку з тим, що при НВК уражаються різні органи і системи, клінічна картина відрізнялася багатьма симптомами. Основним симптомом, який змушував звернутися до лікарів, була кровотеча. Такі хворі найчастіше потрапляли в інфекційні стаціонари з підозрою на дизентерію, а після обстеження переводилися у терапевтичний стаціонар. Часто кишечні кровотечі хворі вважали гемороїдальними і не звертали на них достатньої уваги. Найчастіше дефекації спостерігалися ранком, коли вміст кишки поступав у дистальні запалені сегменти, при цьому виділялася кров.

Запори з характерними тенезмами спостерігалися при локалізації процесу у прямій кишці, іноді у сигмовидній. Болі носили переймоподібний характер, локалізувалися у лівій здухвинній ділянці, посилювалися перед дефекацією і стихали після випорожнення кишки. Інтенсивність симптомів була різною у різних хворих і залежала від поширеності процесу.

Тотальне ураження товстої кишки трапляється у 12,0%, лівосторонній геміколіт – у 56,7%, проктит і проктосигмоїдит – у 29,5% хворих.

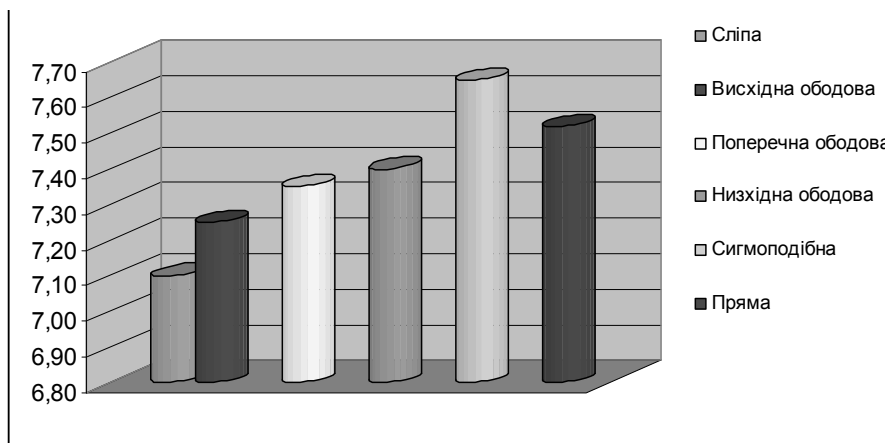


Рис.1. Показники рН в різних відділах товстої кишки у практично здорових осіб

Результати досліджень показників рН різних відділів товстої кишки практично здорових осіб показують (рис. 1), що в нормі вони слаболужні з невеликою амплітудою коливань і чітким градієнтом до більш лужних цифр у проксимодистальному напрямку.

Різниця між показниками достовірна лише при порівнянні крайніх сегментів. Вимірювання пристінкового рН слизової оболонки товстої кишки показало, що як в сліпій, так і у прямій кишці показники рН мають лужні значення з наростанням в

каудальному напрямі, однак без статистично вірогідних відмінностей. Більш "кисла" сліпа кишка може бути пояснена підвищеним вмістом коротколанцюгових жирних кислот, продукція яких зменшується по ходу товстої кишки. З іншого боку, їх екскреція зв'язана з певним кодером мікрофлори. Тому можна припустити, що кожний сегмент товстої кишки має свою характерну флору, а показник рН є для нього як чинником регулювання, так і середовищем існування [2].

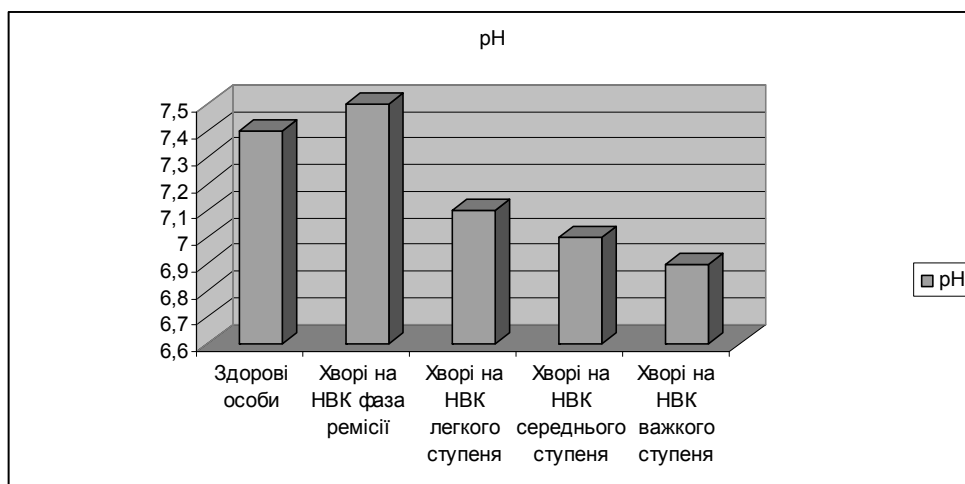


Рис. 2. Показники рН слизової оболонки товстої кишки в залежності від важкості НВК.

На рис. 2 показані показники рН товстої кишки у хворих на НВК.

Для хворих на неспецифічний виразковий коліт характерні кислі значення рН, причому знайдено зв'язок в залежності від фази захворювання і міри важкості. Пристінкове рН слизової оболонки товстої кишки у хворих неспецифічним виразковим колітом у фазі нестійкої ремісії підвищується (зміни невірогідні по відношенню до контрольної групи). Прямо протилежна закономірність спостерігається у хворих з наростанням важкості захворювання (рН у хворих легкого, середнього і тяжкого ступеня важкості знижується статистично вірогідно по відношенню до контрольної групи і до даних у фазі нестійкої ремісії). На перший погляд, ці дані

можна було б зв'язати з продукцією жирних кислот (КЛЖК), що також збільшується при легкому протіканні захворювання, однак при важкій формі спостерігається зниження їх екскреції в товстій кишці. Даний феномен, мабуть, концентрацією КЛЖК пояснити неможливо. Є повідомлення про те, що зі ступенем важкості неспецифічного виразкового коліту різко збільшується продукція молочної кислоти [2]. Тоді стає зрозумілою зміна рН при НВК в залежності від важкості і фази захворювання.

На рис. 3 показано зміни концентрації жирних кислот в залежності від ступеня активності процесу при НВК.

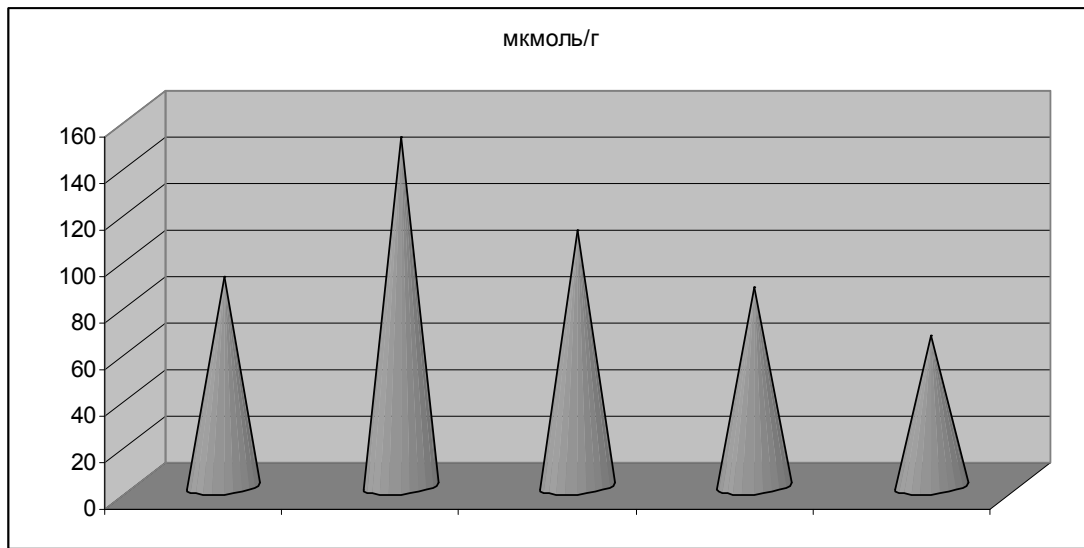


Рис. 3. Зміни концентрації жирних кислот в залежності від ступеня активності процесу

У фазі ремісії характерним є збільшення вироблення всіх, без винятку, жирних кислот. Особливо підвищується екскреція н-бутирату (збільшення в 7 разів), і ацетату – в 1,7 разу. Екскреція пропіонату збільшується в 1,3 разу, а н-валеріату – в 1,2 разу. Загальна кількість КЛЖК збільшується в 1,5 разу.

При легкому ступені виразкового коліту зберігається тенденція до підвищення екскреції коротколанцюгових жирних кислот, причому продукція пропіонату збільшена в 1,5 разу порівняно з контрольною групою і зменшена на стільки ж порівняно з хворими в фазі ремісії. Екскреція ацетата збільшується в 1,4 разу при порівнянні з контролем і збільшується на 12% порівняно з хворими в фазі ремісії. Виділення н-бутирата збільшується у порівнянні з хворими в фазі ремісії в 1,3 разу і в 1,5 разу у порівнянні з контрольною групою. Виділення н-валеріату практично залишається на одному рівні з хворими в фазі ремісії. Однак загальна кількість КЛЖК у хворих при легкій формі неспецифічного виразкового коліту зменшується у порівнянні з хворими в фазі ремісії в 1,3 разу, хоча залишається підвищеним у порівнянні з контрольною групою.

У хворих середньої важкості спостерігається подальше зменшення продукції КЛЖК, причому розподіл у середині пулу відбувається нерівномірно. Знижується виділення ацетату в 1.1 разу порівняно зі здоровими і на 53% порівняно з хворими в фазі ремісії. Загальна кількість КЛЖК порівняно з хворими в фазі ремісії зменшується на 39%. Особливістю хворих середньої важкості є початок зниження вироблення н-бутирату, хоча в кількісному відношенні немає різниці із контрольною групою, але у порівнянні з хворими з легким ступенем його виділення зменшується на 34%.

У хворих із важкою формою неспецифічного виразкового коліту встановлено різке зниження вироблення загальної кількості КЛЖК (на 23% у порівнянні з контролем і на 50% з хворими в фазі ремісії), ацетату – на 38% з контролем і на 64% у порівнянні з хворими в фазі ремісії, пропіонату на 38% з контролем і на 60% у порівнянні з хворими з

легким ступенем важкості, н-бутирату на 74% з контролем і на 83% у порівнянні з легким ступенем важкості і, нарешті, н-валеріат знижується в 3,8 рази при порівнянні зі здоровими і в 4,4 рази порівняно з хворими в фазі ремісії. Ці дані свідчать про різноманітність хворих на неспецифічний виразковий коліт в залежності від важкості захворювання, від вироблення коротколанцюгових жирних кислот.

Два основні симптоми захворювання – діарея і кровотеча мають відношення до обширного ураження слизової оболонки. Діарея виникає в тих випадках, коли слизова оболонка пошкоджена на значному відрізку і стає менш здатною до реабсорбції води і натрію. Кровотеча – результат численних виразок слизової оболонки і розвитку грануляційної тканини з великою кількістю судин.

Псевдополіпи – наслідок хронічного запалення із ділянкою «здорової» кишки слизової оболонки товстої кишки.

Інфліксимаб являє собою химерне людсько-мишаче моноклональне антитіло. Інфліксимаб у якості мішені вибирає альфа-фактор некрозу пухлини (TNF α), який є центральним ланцюгом у патогенезі НБК. TNF α грає не тільки центральну роль в ініціації запалення, а також у процесах, які лежать в основі ураження кишечника.

Інфліксимаб (ремікейд) використовувався у дорослих шляхом внутрішньовенного введення. У хворих з НБК вводився у дозі 3 мкг/кг упродовж 2 годин. Після першої додаткової інфузії призначалися через 2 і 6 тижнів, а після цього – кожні 8 тижнів. Перед призначенням препарату проводили тотальну колоноскопію із забором біоптатів на всій довжині кишечника для з'ясування ступеня дисплазії, крім цього, проводилася скрупульозна діагностика на предмет латентного туберкульозу.

Лікування інфліксимабом проводилося у хворих, які лікувалися у клініках Ужгородського національного університету, а також проходили консультативне спостереження у клініці Дебреценського університету (Угорщина).

За хворими, яким проводили інфузії інфліксимабом, спостерігати впродовж 1-2 годин на предмет прояву побічних ефектів.

Призначення інфліксимабу нашим хворим у комбінації з антагоністом фолієвої кислоти метотрексат (доза 150мг/д) привело до значного клінічного покращення у хворих з активною формою хвороби, які були стійкі при використанні монотерапії метотрексатом та в комбінації з медролом у макимальних дозах. Через 16 тижнів лікування 50% хворих, які отримували інфліксимаб, досягли клінічного покращення (втрата ваги, кров'яниста діарея, температура, тенезми, колоноскопичні та гісто-морфологічні показники).

Покращення в порівнянні з метотрексатом та медролом спостерігалися вже через 2 тижні лікування. Відповідь на комбінаційну терапію інфліксимаба та метотрексату зберігалася впродовж 32 тижнів. У значно більшій частині хворих, більше

90%, без синдрому відміни вдалося відмінити медрол.

Інфліксимаб – препарат, який продемонстрував зупинку структурного ураження товстої кишки. Колоноскопичне та патоморфологічне дані продемонстрували зупинку прогресування хвороби при лікуванні комбінації інфліксимабом та метотрексатом у хворих, у яких не було клінічного покращення. Інфліксимаб діє проти TNF α , який є центральним ланцюгом у патогенезі НБК, і зупиняє прогресування хвороби. Комбінація інфліксимабом та метотрексатом виявляє унікальну і стійку дію на НБК, якої не спостерігається при використанні інших видів лікування.

Анти- TNF α -терапія може впливати на нормальні імунні відповіді і може сприяти у хворих до інфекції внаслідок гальмування ендogenous TNF α . Приблизно у 32% пацієнтів лікованих хворих була діагностована інфекція різних органів та систем, із них у 22% була діагностована пневмонія.

У нашому дослідженні гострої реакції на перші 3 інфузії ми не спостерігали, але у 22% була діагностована алергічна реакція сповільненого типу при наступних інфузіях інфліксимабу.

Вплив інфліксимабу на показники рН є різнонаправленим і залежить від часу після першої інфузії. Так, через 2 тижні рівень рН практично не відрізнявся від рівня рН у прямій та сигмовидній кишці у фазі загострення (рис. 2.)

Через 6 тижнів показники пристінкового рН відповідали таким у хворих на НБК легкого ступеня важкості, а через 32 тижні вони наближалися до показників у здорових осіб.

Комплексна терапія викликала швидке покращення фізичної непрацездатності у хворих з НБК, які не давали ефекту на призначення кортикостероїдів. З іншого боку, на фоні підвищення фізичної активності, спостерігається гальмування прогресування явищ деструкції навіть у хворих, у яких не спостерігається клінічне покращення.

Висновки.

1. Показники рН слизової оболонки товстої кишки тісно взаємозв'язані з рівнем коротколанцюгових жирних кислот і взаємозалежать від ступеня активності та фази захворювання.

2. Велика кількість бактеріальних видів, складний характер їхньої взаємодії і кінцеві продукти їх гідролізу – все це має безпосереднє відношення до нормального здоров'я людини. Ферментація в кишечнику людини нагадує гідроліз в рубці тварин, що полегшує розуміння метаболічних шляхів, які беруть участь в анаеробному розпаді органічної речовини і концентрації КЛЖК, і різко міняється у хворих з НБК.

3. Призначення інфліксимабу хворим на НБК у комбінації з антагоністом фолієвої кислоти метотрексатом (добова доза 150 мг) привело до значного клінічного покращення у хворих з активною формою хвороби, які були гормонорезистентні. Через 16 тижнів лікування 50% хворих, які отримували інфліксимаб, вдалося досягнути клінічного покращення.

4. Інфліксимаб виявився препаратом, який продемонстрував зупинку структурного ураження товстої кишки. Колоноскопичне та патоморфологічні дані продемонстрували зупинку прогресування хвороби при лікуванні комбінації інфліксимабом та

метотрексатом у хворих, у яких навіть не було клінічного покращення. Інфліксимаб діє проти TNF α , який є центральним ланцюгом у патогенезі НВК, і зупиняє прогресування хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли в ревматологии // РМЖ. – 2003. – Т. 11, №7. – С. 390–394.
2. Braun J, Sieper J. Overview of the use of the anti-TNF agent infliximab in chronic inflammatory disease // Exp Opin Biol Ther 2003. – Vol. 3. – P. 141–168.
3. Perman J.A., Modler S., Olson A.C. Role of pH production of hydrogen from carbohydrate by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro // J. Clin. Investig. – 1981. – Vol.67. – P.643-650.
4. Ferracioli GF, Assaloni R, Di Poi E., et al. Rescue of combination therapy failure using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with metotrexate: results of an open trial // Rheumatology. – 2002. – Vol. 4. – P.1109–1112.
5. Roediger W.E.W., Moore A. Effect of short chain fatty acid on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed // Dig. Dis. Sci. – 1981. – Vol. 26. – P.100.

SUMMARY

THE USE OF INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Chopey K.I.

In article is analysed the treatment of inflammatory bowel disease IBD (ulcerative colitis). It shows, that results of pH colon depends on part of colon in healthy people and on stadium of illness in patients with IBD. The level of short-chain fatty acids SCFA depends on level of activity of illness.

The use of infliximab in hormone-resistant patients leads to the improvement of clinical, colonoscopic and histological signs. In 32% of cases in these patients occur respiratory diseases such as pneumonia.

Key words: infliximab, pH colon, ulcerative colitis

УДК 616.24-002.5-053.2:615.83(477.87)

ПРО ВПЛИВ САНАТОРНОГО ОЗДОРОВЛЕННЯ ДІТЕЙ ІЗ ГРУП РИЗИКУ ЩОДО ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАКАРПАТТІ

Шимко Е.П., Скрип В.В.

Ужгородський національний університет, курс фтизіатрії факультету післядипломної освіти, Закарпатське обласне територіальне медичне об'єднання "Фтизіатрія", м. Ужгород

Резюме: проаналізовано найближчі та віддалені результати контрольованого санаторного лікування 3678 дітей з груп ризику щодо туберкульозу, а також дітей, які пройшли долікування в підтримуючій фазі хіміотерапії з локальними формами туберкульозу. Подано рекомендації щодо покращення протитуберкульозної роботи серед дитячого населення Закарпаття.

Ключові слова: туберкульоз у дітей, групи ризику по туберкульозу, санаторне оздоровлення

Вступ. Діти належать до найвразливішої частини населення щодо можливостей захворювання на туберкульоз. Масивність екзогенної суперінфекції за останні роки, гіперсенсibiliзація тканин ростучого організму та тропізм лімфатичної системи до збудника зі схильністю специфічного процесу до генералізації з непередбачуваними наслідками визначають актуальність подальшого вивчення цього вкрай важливого розділу фтизіатрії [1-4].

Мета дослідження:

1. Висвітлити деякі аспекти імунопрофілактики туберкульозу серед дітей Закарпаття в контексті підготовки та удосконалення кваліфікації кадрів із фтизіатрії в області.

2. Визначити роль та ефективність санаторного етапу оздоровлення дітей з груп ризику по туберкульозу, а також результати завершальної фази підтримуючого лікування у вперше виявлених

хворих на базі санаторію місцевого підпорядкування „Човен” Свалявського району.

3. Охарактеризувати особливості діагностики, частоти та клінічного перебігу вперше виявлених локальних форм туберкульозу у дітей.

4. Встановити співвідношення захворюваності на туберкульоз серед дорослого та дитячого населення Закарпатської області.

Матеріали та методи досліджень. Інформацію про кількість щеплень вакциною БЦЖ проти туберкульозу в Закарпатській області отримували із звітів із районів, які потім звірялись в облсанепідемстанції. Рівень та частота захворюваності встановлювались на підставі обліково-статистичних форм №4 та ТБ-07, а також екстрених повідомлень за формою № 089. Всебічно вивчено умови виявлення та діагностики захворювань у 42 дітей, яких взято на облік упродовж 2001-2005 років з приводу різних форм активного локального туберкульозу.