

УДК 616.36-06:616.993]-085-053.2

ЛЕЖЕНКО Г.О.¹, УСАЧОВА О.В.¹, ІВАНОВА І.Б.²

¹ Запорізький державний медичний університет

² КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької ОДА»

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ІЄРСИНІОЗІ У ДІТЕЙ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Резюме. У роботі наведено особливості перебігу, клінічні прояви та принципи лікування ієрсиніозу в дітей. Показано, що ураження печінки при даному захворюванні є достатньо частим симптомом, що потребує медикаментозної корекції. Обґрунтовано застосування як засобу патогенетичної терапії рослинного препарату на основі сухого екстракту артишоку Артібель.

Ключові слова: ієрсиніоз, діти, екстракт артишоку.

Залучення до патологічного процесу печінки є важливим компонентом патогенезу при всіх інфекційних захворюваннях, що перебігають або з прямою гепатотропною дією, або з дисемінацією збудника з подальшою кумуляцією його в печінці. Найбільш часта причина гострого ураження печінки в людини — гострий вірусний гепатит. Проте прояви ураження печінки також можуть бути обумовлені ентеровірусами, збудниками кишкових інфекцій, вірусом Епштейна — Барр та цитомегаловірусом, лептоспірами, деякими тропічними паразитами тощо. Серед етіологічних факторів, що прямо чи опосередковано можуть впливати на функціональний стан печінки, називають і *Yersinia enterocolitica* — збудника ієрсиніозу [1, 2].

Захворювання частіше зустрічається в країнах із помірним кліматом. Ієрсинії можуть довгий час зберігатися у ґрунті і воді, стійкі до заморожування і добре розмножуються при температурі від -4 до $+4$ °С. Означена температура підтримується в побутових холодильниках, тому ієрсиніоз у ряді випадків називають «хвороба холодильника». Гинуть ієрсинії під прямими сонячними променями, при висиханні й обробці хімічними речовинами (спиртом, перекисом водню, хлораміном), при кип'ятінні і термічній обробці їжі. Природне місце існування ієрсиній — ґрунт. Тварини і птахи, у тому числі свійські і сільськогосподарські, можуть бути резервуаром для збудника. Шлях передачі захворювання — аліментарний (фекально-оральний), бактерії потрапляють в організм людини при вживанні всередину заражених продуктів і води. При недотриманні правил особистої гігієни від людини до людини (тобто контактано-побутовим шляхом) також може передаватися ієрсиніоз.

Особливістю патогенезу ієрсиніозу у фазу генералізації є можливість фіксації збудника в паренхіматозних органах, а саме: в печінці та селезінці [3, 4]. Проте ураження печінки виникає не стільки через проникнення

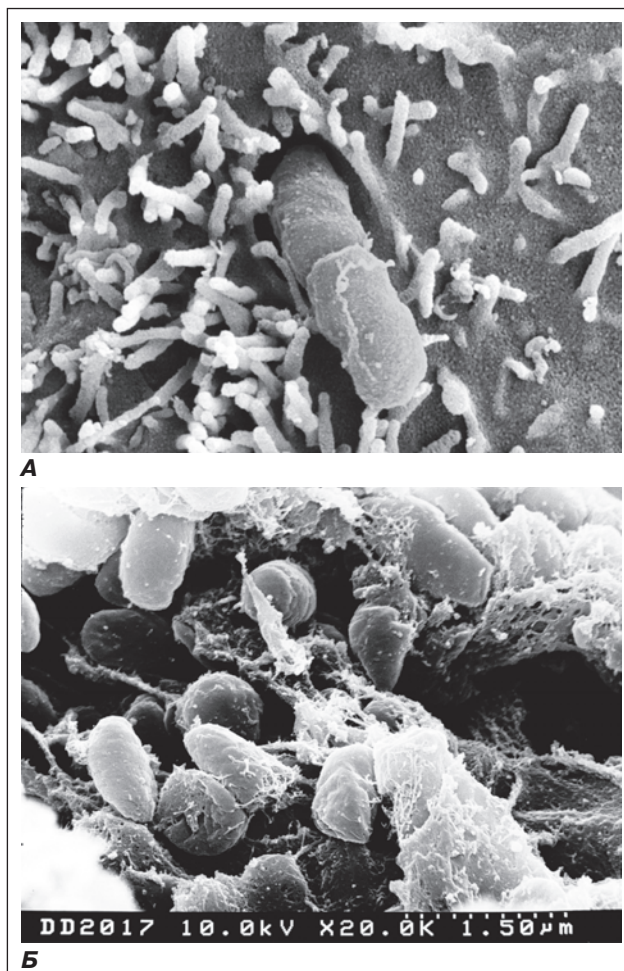


Рисунок 1. Електронна мікроскопія *Yersinia enterocolitica* (<http://www.diagnos.ru/diseases/infec/iersinioz>)

© Леженко Г.О., Усачова О.В., Іванова І.Б., 2014

© «Актуальна інфектологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

ієрсиній у паренхіму органа, скільки у зв'язку з дією токсинів на гепатоцити. Також не можна виключити й імунні механізми, що спрямовані на апоптоз клітин печінки, що насичені токсином [4, 5]. Ієрсиніозному гепатиту властивий доброякісний перебіг, що, однак, у 16,4 % випадків не виключає виникнення рецидивів [6, 7].

Мета роботи: вивчити частоту та особливості проявів ураження печінки при кишковому ієрсиніозі у дітей та можливість їх медикаментозної корекції.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети дослідження було проведено аналіз клініко-лабораторних даних 31 дитини, які знаходилися на лікуванні в лікувально-профілактичному закладі області за період з 2009 по 2014 р. із діагнозом «ієрсиніоз». Розподіл за статтю в групі спостереження був рівномірним: 15 хлопчиків та 16 дівчаток.

Етіологічне підтвердження діагнозу було проведено у трьох дітей за допомогою виявлення *Y. enterocolitica* у випорожненнях бактеріологічним методом та у 28 — серологічним (із використанням діагностиків кишково-ієрсиніозних (антигени O3 та O9) ліофілізованих). Дослідження проводились на базі серологічної лабораторії КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної державної адміністрації».

При аналізі перебігу ієрсиніозу у дітей урахували клініко-анамнестичні й лабораторні дані пацієнтів. На день госпіталізації та в динаміці хвороби всім дітям проводили дослідження загального аналізу крові та сечі, біохімічного аналізу крові (визначали рівень глюкози, загального білірубину, тимолової проби, креатиніну, сечовини, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази). Всім пацієнтам проведено УЗД органів черевної порожнини.

Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 для Microsoft Windows та програмних пакетів Statistica® for Windows 6.0 методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Стьюдента, Фішера та за таблицями сполученості ознак (крос-табуляції) з оцінкою критерію χ^2 Пірсона.

Результати та їх обговорення

Аналіз 31 карти стаціонарного хворого показав, що більшість пацієнтів до стаціонару направляли з діагнозами «гострий апендицит» та «ієрсиніоз» (по 10 дітей відповідно), у 6 дітей попереднім діагнозом було анонсовано гостру кишкову інфекцію (рис. 2), у 3 хворих встановлено попередній діагноз «геморагічний васкуліт» і ще у 2 — «ГРВІ». Надалі у всіх пацієнтів остаточно було верифіковано різні клінічні форми ієрсиніозу.

Так, проведене спостереження та додаткові лабораторні дослідження дозволили встановити такі клініко-лабораторні діагнози: ієрсиніоз, кишкова форма — у 11 хворих; ієрсиніоз, абдомінальна форма — у 9; ієрсиніоз, септична форма — у 6; ієрсиніоз, суглобова чи шкірно-суглобова форма — у 5.

У табл. 1 наведена частота реєстрації домінуючих клінічних проявів у хворих на ієрсиніоз залежно від клінічної форми хвороби.

Як видно з табл. 1, симптомом, що домінував у всіх групах (96,8 %) було підвищення температури тіла. При цьому більше ніж у половини хворих на ієрсиніоз відмічено біль у животі (58,1 %), діарею (51,6 %) та блювоту (48,4 %). Слід зауважити, що в кожного пацієнта з кишковою формою ієрсиніозу зафіксований діарейний синдром, який у переважній більшості мав тривалий перебіг (діарея тривала $4,8 \pm 3,3$ доби) та в 7 з 11 супроводжувався блювотою.

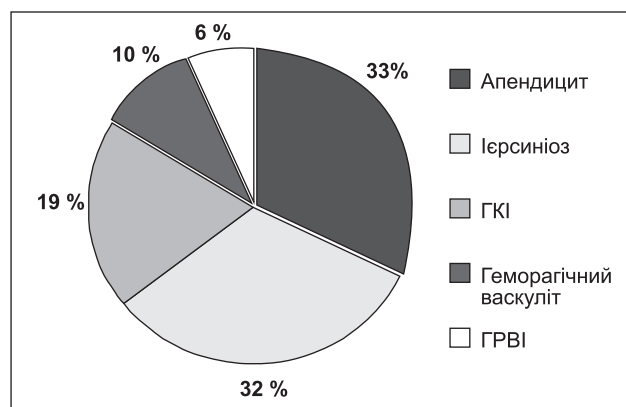


Рисунок 2. Розподіл дітей, хворих на ієрсиніоз, за попередніми діагнозами

Таблиця 1. Клінічна характеристика ієрсиніозу у дітей залежно від клінічної форми хвороби (n = 31)

Групи за формами хвороби	Підвищення температури тіла	Біль у животі	Діарея	Блювота	Артралгія	Висип
Абдомінальна (n = 9)	8**	8**	3	7**	0	1
Кишкова (n = 11)	11**	5	11**	7**	1	1
Септична (n = 6)	6**	5**	2	1	1	0
Суглобова та шкірно-суглобова (n = 5)	5**	0	0	0	5**	3**
Загалом (n = 31)	30 (96,8 %)*	18 (58,1 %)*	16 (51,6 %)*	15 (48,4 %)*	6 (19,4 %)	5 (16,1 %)

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з симптомами в загальній групі за критерієм χ^2 ; ** — $p < 0,05$ порівняно з симптомами в тій же групі за критерієм χ^2 .

Таблиця 2. Клініко-лабораторні прояви ураження гепатолієнальної системи у дітей, хворих на ієрсиніоз (n = 31)

Групи за формами хвороби	Підвищення активності АЛТ	Біль у животі	Гепатомегалія	Спленомегалія
Абдомінальна (n = 9)	3	8**	6	3
Кишкова (n = 11)	4	5	7**	2
Септична (n = 6)	4	5**	6**	5**
Суглобова та шкірно-суглобова (n = 5)	5	0	4**	1
Загалом (n = 31)	16 (51,6 %)	18 (58,1 %)*	23 (71,2 %)*	11 (35,5 %)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з симптомами в загальній групі за критерієм χ^2 ; ** – $p < 0,05$ порівняно з симптомами в тій же групі за критерієм χ^2 .

Важливим у діагностиці абдомінальної форми ієрсиніозу було поєднання таких симптомів, як підвищення температури тіла, біль у животі та блювота, що мали місце в більшості хворих. Геморагічний висип та артралгічний синдром у поєднанні з тривалою лихоманкою та диспепсією були значущими для діагностики суглобової, шкірно-суглобової та септичної форми ієрсиніозу.

Більше ніж у половини хворих на ієрсиніоз було зареєстровано прояви ураження гепатолієнальної системи (табл. 2).

Відмічено, що серед клінічних ознак ураження гепатобілярної системи при ієрсиніозі частіше реєструвалося збільшення розмірів печінки. Так, у 71,2 % хворих на ієрсиніоз зафіксовано гепатомегалію, що у 35,5 % супроводжувалася розвитком спленомегалії. Означене поєднання вказувало не лише на безпосередній токсичний вплив збудника на печінку, але й на імунопосередковане ураження ретикуло-ендотеліальної системи хворих.

При проведенні ультразвукового дослідження печінки було відмічено, що капсула зазвичай диференціювалася краще, ніж у нормі. Це було зумовлено збільшенням різниці акустичних опорів між паренхімою і капсулою. Структура паренхіми печінки в більшості випадків була (96 %) неоднорідна і складалася з ділянок зі зниженою, середньою й відносно підвищеною ехогенністю, що, очевидно, співвідносилось з ділянками відносно вираженої набрякості паренхіми й незміненими ділянками. У більшості пацієнтів спостерігалася зміна судинного рисунка печінки, що виражалось в більш чіткій візуалізації стінок дрібних гілок ворітної вени і печінкових вен — симптом візуалізації судин за рахунок підвищення звукопровідності паренхіми, на тлі якої краще виділяються дрібні судинні структури. Тобто спостерігався холестатичний варіант ураження печінки. Ультразвукове дослідження жовчовивідних шляхів дозволило встановити, що жовчний міхур має чіткі контури, округлої, овальної чи грушоподібної форми, його розміри збільшені, а товщина стінки перевищувала вікові нормативи. Спостерігалися явища біліарного сладку.

На цьому тлі в кожного другого пацієнта відмічено підвищення активності внутрішньопечінкового ферменту АЛТ (51,6 %). Так, активність АЛТ за наяв-

ності цитолітичного синдрому коливалася від 1,68 до 2,2 мкМоль/л • год. Підвищення активності ферменту реєструвалося в кожного пацієнта з суглобовою та шкірно-суглобовою формами ієрсиніозу, а також у 4 із 6 дітей, які переносили септичну форму хвороби.

Слід зазначити, що цитолітичний синдром зі сторони гепатоцитів у пацієнтів з ієрсиніозом хоча і не був значно вираженим, але мав переважно пролонгований характер — у середньому тривав $8,0 \pm 2,1$ доби. Також ми відмітили, що наявність цитолітичного синдрому прямо корелювала з тяжкістю перебігу ієрсиніозу, тобто більш тяжким формам хвороби відповідали вища активність АЛТ ($r = +0,52$, $p < 0,01$) та більший ступінь інтоксикації ($r = +0,69$, $p < 0,01$).

Терапія ієрсиніозу на сучасному етапі комплексна, може проводитися або в стаціонарі (при тяжкому перебігу захворювання), або амбулаторно. Застосовують дієту, антибактеріальну терапію з використанням препаратів цефалоспоринового, нітрофуранового рядів. Пеніциліни для терапії захворювання не застосовують, тому що спостерігається нечутливість збудника до них. На сучасному етапі системне антибактеріальне лікування проводиться за принципом ступінчастої терапії, тобто при тяжкому стані або при неможливості перорального введення препарату його призначають внутрішньовенно, з подальшим переходом на пероральний прийом. При середньотяжкому або легкому перебігу старту антибактеріальну терапію проводять пероральними формами. Патогенетична терапія включає в себе дезінтоксикацію із застосуванням сорбентів та поповнення об'єму втраченої рідини. При легкій і середньотяжкій формах дезінтоксикація може проводитися перорально. При наявності нудоти і тим більше блювоти (у гострий період гепатиту) проводять парентеральну (внутрішньовенну) дезінтоксикаційну терапію.

За холестатичного варіанта перебігу захворювання, а також за наявності змін із боку жовчовивідних шляхів основним фармакотерапевтичним підходом є використання препаратів, що стимулюють жовчоутворення й підсилюють моторику жовчного міхура (холеретики й холекінетики).

Холеретики підсилюють утворення жовчі і синтез холатів, підвищуючи секрецію жовчі, препарати цієї групи посилюють її пасаж по жовчних ходах, що запобігає поширенню інфекції висхідним шляхом.

Холекінетики сприяють виділенню жовчі з міхура у просвіт кишечника. При цьому холекінетики підвищують рухову активність жовчного міхура, але справляють спазмолітичну дію на позапечінкові жовчні шляхи та їх сфінктери [8].

Вимоги, що в даний час ставлять до ідеального жовчогінного засобу, такі: наявність холеретичної, холекінетичної, протизапальної, антимікробної, спазмолітичної, гепатопротекторної дії; відсутність компонентів жовчі, подразнюючої дії на шлунок та про-рефлюксної дії; наявність стимулюючого впливу на підшлункову залозу; можливість тривалого застосування [9]. З урахуванням цих вимог перспективним є використання в терапії дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом препаратів, виготовлених на основі рослинної сировини.

Серед широкого спектра лікарських засобів чітку перевагу має препарат Артібель — лікарський засіб рослинного походження на основі сухого екстракту артишоку виробництва компанії Vpupharmexport (Бельгія). Терапевтичні властивості артишоку відомі з давніх часів. Так, у IV столітті до н.е. артишок був поширений як лікарський засіб і продукт харчування. Хієронімус Бок (1630) писав, що артишок служить для лікування засміченої печінки і нирок, а також водянки. Ніколас (1716), Баллі (1835), Магнус (1837), Делафонтен (1851) та ін. підкреслювали ефективність артишоку при лікуванні жовтяниці.

Відомо, що екстракти артишоку мають високий ступінь біологічної активності. Екстракт артишоку, який використовується в даний час в медичній практиці, включає в себе [10]:

- органічну фракцію — сполуки, що екстрагуються спиртами, ефірами та маслами, представлені похідними кофеїнової кислоти (цимарин, хлорогенова кислота) і флавоноїдами (лютеолін і апігенін);

- неорганічну фракцію — сполуки, що екстрагуються водою, представлені сесквітерпенами артишоку і їх глікозидними формами.

Клінічні ефекти артишоку [9]:

- жовчогінний (стимулює як утворення, так і виділення жовчі);

- гепатопротекторний;

- антиоксидантний;

- сечогінний;

- дезінтоксикаційний;

- сприяє секреції панкреатичних ферментів;

- знижує рівень холестерину.

Фармакологічні властивості препарату Артібель обумовлені дією комплексу біологічно активних речовин (цимарин, кофеїнова і хлорогенова фенокислоти, біофлавоноїди, глікозиди, фітостероли, каротин, вітаміни, інулін, ферменти), що містяться в листі артишоку посівного. Гіпохолестеринемічна дія препарату обумовлена інгібуванням біосинтезу холестерину за рахунок інгібування активності 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази. Цимарин у комплексі з фенокислотами справляє жовчогінну дію переважно за рахунок холеретичного ефекту, збільшує об'єм жовчі,

що виділяється, секрецію солей жовчних кислот, запобігає застою жовчі в жовчовивідних шляхах, підсилює секрецію панкреатичних ферментів. Фенокислоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлаорогенова, кофеїлхіна) мають високу біологічну активність та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [10]. Аскорбінова кислота, каротин, вітаміни В₁ і В₂, інулін, що містяться в артишоку, сприяють нормалізації обмінних процесів. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів.

Препарат Артібель проявляє антиоксидантний ефект, зменшує перекисне окиснення ліпідів за рахунок зниження рівня малонового діальдегіду. Гепатопротекторна дія зумовлена стабілізуючим ефектом на мембрани гепатоцитів. Артібель справляє виражену жовчогінну дію, поєднуючи як холеретичні, так і холекінетичні властивості, що дозволяє його використовувати при дискінезіях жовчних шляхів за гіпокінетичним типом [8]. Також препарат посилює секрецію панкреатичних ферментів та має легку спазмолітичну та сечогінну дію [3].

Препарат добре переноситься, тому може призначатися дітям із 12 років по 1 таблетці 2 рази на добу за 20 хвилин до прийому їжі. Курс лікування становить 10–20 днів, за необхідності можливе проведення повторних курсів через 1–2 місяці.

Висновки

1. Ієрсиніоз у дітей може перебігати під маскою апендициту, кишкової інфекції, геморагічного васкуліту та ГРВІ. Кожен випадок тривалої лихоманки в дитини повинен розглядатися як вірогідний випадок ієрсиніозу за наявності пролонгованого диспептичного синдрому, болю в животі, артралгії чи висипу із подальшим проведенням специфічного дослідження.

2. Частотою ознакою ієрсиніозу є ураження печінки: у 71,2 % — із гепатомегалією, у 51,6 % — із підвищенням активності АЛТ. Цитолітичний синдром у дітей на тлі ієрсиніозу має тривалий перебіг.

3. Застосування як засобу патогенетичної терапії рослинного препарату на основі сухого екстракту артишоку Артібель обґрунтовано та буде сприяти більш ефективній реабілітації хворих на ієрсиніоз.

Список літератури

1. Волчкова Е.В. Поражение печени при различных инфекционных заболеваниях / Е.В. Волчкова, С.Г. Пак, К.Т. Умбетова, М.Н. Алленов, Б.К. Данилкин // *Гастроэнтерология. Гепатология*. — 2013. — № 2(255). — С. 11–21.
2. Selsky N. An ironic case of liver infections: *Yersinia enterocolitidis* in the setting of thalassemia / N. Selsky, F. Forouhar, G.Y. Wu // *World J. Gastroenterol.* — 2013 Oct 7. — 19(37). — 6296–8.
3. http://meduniver.com/Medical/zabolevania_pecheni/iersinioz.html

4. Дубинська Г.М. Клінічна характеристика генералізованої форми кишкового ієрсиніозу / Г.М. Дубинська, О.В. Рябоконтъ // Патологія. — 2009. — № 1. — С. 105-106.

5. Kamińska S., Sadkowska-Todys M. Yersiniosis in Poland in 2012 // *Przegl. Epidemiol.* — 2014. — 68(2). — 235-8, 345-8.

6. Rosner B.M. Clinical aspects and self-reported symptoms of sequelae of *Yersinia enterocolitica* infections in a population-based study, Germany 2009–2010 / B.M. Rosner, D. Werber, M. Höhle, K. Stark // *BMC Infect. Dis.* — 2013 May 23. — 13. — 236.

7. Бітчук Д.Д. Сучасні досягнення у діагностиці та лікуванні реактивних ієрсиніозних артритів / Д.Д. Бітчук, М.О. Гуліда // *Літопис травматології та ортопедії.* — 2002. — № 3–4. — С. 105-109.

8. Якушенко М.Н. Система етапного лікування захворювань желчевиводячих путей у дітей / М.Н. Якушенко, А.Х. Шакова, Л.А. Теммюева, Х.Х. Шакова. — Нальчик, 2007. — 88 с.

9. Подорожний А.П. Использование препарата Гепабель в комплексе санаторно-курортного лечения больных хроническим бескаменным холециститом / А.П. Подорожний, Н.М. Ланова, Л.В. Мысив, Л.Г. Олійник // *Здоров'я України.* — 2010. — № 5. — С. 70-71.

10. Климович О.В. Липидомодулирующая активность экстракта артишока (Хофитола®) / О.В. Климович, И.Н. Потапкина, Д.А. Рождественский // *Рецепт.* — 2008. — № 4(60). — С. 142-147.

Отримано 04.10.14 ■

Леженко Г.А.¹, Усачева Е.В.¹, Иванова И.Б.²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² ГУ «Областная инфекционная клиническая больница Запорожской ОГА»

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИЕРСИНИОЗЕ У ДЕТЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Резюме. В работе представлены особенности течения, клинические проявления и принципы лечения иерсиниоза у детей. Показано, что поражение печени при данном заболевании является достаточно частым симптомом, который требует медикаментозной коррекции. Обосновано применение в качестве средства патогенетической терапии растительного препарата на основе сухого экстракта артишока Артибель.

Ключевые слова: иерсиниоз, дети, экстракт артишока.

Lezhenko H.O.¹, Usachova O.V.¹, Ivanova I.B.²

¹ Zaporizhzhia State Medical University

² Municipal Institution «Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases at Zaporizhzhia Regional Council», Zaporizhzhia, Ukraine

LIVER INJURY IN YERSINIOSIS IN CHILDREN AND MODERN OPTIONS OF MEDICAL CORRECTION

Summary. The paper presents the characteristics of the course, clinical manifestations and principles of yersiniosis treatment in children. It is shown that liver damage in this disease is fairly common symptom that requires medical correction. The application of Artibel, herbal preparation on the basis of artichoke dry extract, as an agent for pathogenetic therapy is grounded.

Key words: yersiniosis, children, artichoke extract.