

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF NEW STRATEGIES FOR DIAGNOSING HUMAN RESPIRATORY VIRUSES

O. Dzyublyk¹, O. Obertinskaya², S. Soloviyov², I. Dzyublyk²¹SI "The F.G. Yanovsky National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Virology, Kiev, Ukraine

The paper presents analysis of the effectiveness of strategies for the etiologic diagnosis of lower respiratory tract infections in adult patients with community-acquired pneumonia (CAP), arising after an ARI. Method was used "cost — effectiveness" of using analytical models. There were considered the following strategies for the use of only rapid tests, only multiplex PCR and application of rapid tests with subsequent verification of its negative result with multiplex PCR. It was shown that in spite of the relatively high cost of multiplex PCR method, its inclusion into the algorithm of laboratory diagnosis of respiratory viruses in patients with CAP is an economically viable solution.

Key words: respiratory viruses, diagnostic strategy, pharmacoeconomic analysis, "cost-effectiveness" method, analytical model.

УДК: 616.71–007.17/235:616.36–002.2–022.6

В.Ф. Марієвський, Т.Л. Мартинович

ВПЛИВ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ФОРМУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ

У роботі на підставі вивчення стану сполучної тканини і структурно-функціонального стану кісткової тканини представлені частота та ступінь тяжкості остеопенічного синдрому у хворих на хронічні вірусні гепатити.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини, структурно-функціональний стан кісткової тканини, хронічні вірусні гепатити, остеопенічний синдром, остеопороз.

Сучасна медицина розглядає хронічні вірусні гепатити (ХВГ) як генералізований патологічний процес із ураженням печінки та інших систем організму. Захворювання має високий ступінь хронізації, тяжкі ускладнення, які виходять далеко за рамки ушкодження печінки [5, 17].

На сучасному етапі вивчення проблем хронічних вірусних гепатитів особливий інтерес викликає стан організму, що зазнає вірусної агресії. У цьому зв'язку дослідження, спрямовані на вивчення сполучної тканини як структурної основи органів і систем, є надзвичайно актуальними [14].

Відомо, що у формуванні функціональної та органної патології важливе значення належить сумарним генетично визначеним константам сполучної тканини (конституціональний тип, особливості метаболізму речовин та фенотипові ознаки), від яких залежить стан організму [4, 13]. Сполучна тканина забезпечує систему гомеостазу, виходячи з цього, при ураженні будь-якої структурної одиниці в організмі слід очікувати не поодинокі прояви захворювання, а виникнення системної патології, порушень метаболічних та імунних процесів [6].

Значну частину патології сполучної тканини відносять до дисплазії, яка проявлялась порушенням розвитку органів і тканин у ембріональному та постнатальному періодах. Наукові спостереження доводять, що дисплазія сполучної тканини (ДСТ) набула значної поширеності в світі. Таку тенденцію пояснюють накопиченням генетичних дефектів у загальному генофонді — від 13% до 85% у осіб молодого віку [8].

© В.Ф. Марієвський, Т.Л. Мартинович

Визначають головні та другорядні ознаки дисплазії, 90% яких стосуються опорно-рухового апарату. Їх кількість, ступінь вираженості, характер мікроаномалій розвитку внутрішніх органів і систем, тяжкість перебігу асоційованих соматичних захворювань, метаболічних порушень зумовлюють ступінь дисплазії.

Системну неповноцінність сполучної тканини слід розглядати як попередній стан, перехід якого в патологію відбувається за певних умов, насамперед, наявності вірусної інфекції. Генетично обумовлені стан сполучної тканини та протівірусного імунітету господаря визначають той чи інший характер імунної відповіді. Саме цей факт визначає ступінь тяжкості ураження печінки та інших органів, які вже скомпрометовані внаслідок диспластичних змін сполучної тканини.

Багатовекторність ознак вірусного ураження при ХВГ дозволяє вважати їх поліорганными захворюваннями [16]. У клінічному перебігу хронічних вірусних гепатитів позапечінкові прояви складають 40–45% спостережень. Вони можуть бути домінуючими, приховувати класичні прояви хронічного гепатиту та впливати на визначеність прогнозу захворювання [2]. Одним із характерних позапечінкових проявів HCV- та HBV-інфекцій є артралгії [17], механізм розвитку яких є складним і до кінця не вивченим. ХВГ супроводжуються порушенням кісткового метаболізму, розладом процесу ремоделювання кісткової тканини і формуванням остеопенічного синдрому, а згодом — остеопорозу [11].

Мета роботи — встановити частоту остеопенічного синдрому, наявність супутньої соматичної патології та тяжкість перебігу ХВГ у хворих залежно від стану сполучної тканини.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження основані на спостереженні 116 хворих на ХВГ. Цироз печінки (ЦП) був виявлений у 32% обстежених, середній вік хворих склав — $39,3 \pm 1,4$ роки.

Тяжкість клінічного перебігу ХВГ встановлювали за клініко-лабораторними, біохімічними, вірусологічними та інструментальними методами дослідження. Легкий перебіг ХВГ спостерігали у 36 хворих (31,03%), середній — 60 (51,73%) і тяжкий — 20 (17,24%).

Фіксуючи увагу на генетично-детермінованому стані сполучної тканини (СТ) організму людини, вивчали наявність клінічних ознак ДСТ за О.Є. Блінніковою [3], а її ступінь — за Л.Н. Фоминою [7].

Сучасний клінічний підхід до будь-якого захворювання потребує визначення ролі ДСТ як сприятливої фонові субстанції для розвитку

патологічних процесів. ДСТ асоційована з розвитком багатьох хронічних захворювань, саме тому ми визначали супутню патологію, яка мала місце в наших хворих [6].

Оскільки головні ознаки дисплазії на 90% пов'язані з опорно-руховим апаратом (ОРА), всі хворі дослідженої групи були оглянуті ортопедом. Звертали увагу на наявність у хворих супутніх хронічних захворювань та деяких симптомів, які супроводжували їх з юнацького віку або були виявлені до захворювання на вірусний гепатит. Врахували зовнішні фенотипові ознаки, малі аномалії розвитку, скарги та зміни опорно-рухового апарату, вісцеральні прояви зі сторони органів травлення та нирок. Безумовно, спектр асоційованої патології був значно ширшим і ми в своїй дослідницькій роботі всі їх враховували, але для розуміння розвитку остеопенії вважаємо доцільним звернути увагу саме на патологію шлунково-кишкового тракту (наявність хронічного панкреатиту, хронічного холециститу, гастродуоденіту).

Крім стандартних для ХВГ клініко-лабораторних досліджень, були оцінені показники вмісту в сироватці крові кальцію, фосфору, вільного та білково-зв'язкового гідроксипроліну (ГП), активності лужної фосфатази, колагенази, у сечі — вмісту загального ГП, кальцію, фосфору, креатиніну. Отримані дані дозволили визначити зміни у метаболізмі СТ і структурно-функціональному стані кісткової тканини (СФСКТ), який досліджували за допомогою ультразвукового кісткового денситометра "Achilles+" (Lunar Corp., Madison, WI). При встановленні діагнозу остеопороз керувались загальноприйнятими нормами у відповідності до рекомендацій ВООЗ та класифікацією за ступенем тяжкості змін мінеральної щільності кісткової тканини [10].

Результати та їх обговорення.

У 102 хворих (87,9%) були виявлені ознаки ДСТ різних ступенів: I ст. — 23 (19,8%), II ст. — 42 (36,2%), III ст. — у 37 хворих (31,9%).

Проведеними дослідженнями встановлено, що у більшості обстежених (68,1%) спостерігали ДСТ II–III ступенів (середня і тяжка форми), що можна вважати вагомим підґрунтям для більш агресивного перебігу ХВГ.

Найбільш частими були порушення з боку опорно-рухового апарату: артралгії (78,4%), пласкоступість (55,9%), остеохондроз хребта (40,2%), сколіоз (38,2%), патологія зубів (41,2%). Слід зазначити, що за даними літератури, біль у різних суглобах

була виявлена у 74% хворих на ХВГ. Артралгічний біль виникав задовго до інших клінічних проявів гепатиту [17]. Найчастіше діагностували поліартрити невстановленої етіології. За останні десятиліття стало очевидним, що певні артропатії колінних суглобів, що мають не прогресуючий перебіг, часом поєднані з міалгіями, є однією із складових ДСТ і мають великий вплив на формування остеопенічного синдрому.

У наших спостереженнях больовий синдром був характерною ознакою для 80 хворих (78,4%); у 45 хворих — артралгії (різні суглоби), у 35 — біль у спині. Необхідно зазначити, що больовий синдром у спині та суглобах нижніх кінцівок (при умові виключення криоглобулінемічного синдрому) виникає внаслідок слабкості СТ і порушення біомеханіки руху та спостерігається достовірно частіше серед пацієнтів з вираженим ступенем ДСТ [9].

При виявленні супутньої соматичної та диспластичного генезу патологій, домінуючими були патологія опорно-рухового апарату та малі аномалії розвитку (МАР) у 100% хворих, патологію з боку шлунково-кишкового тракту спостерігали у 93,1%, серцево-судинної системи у 38,2%, сечовивідної системи — 31,4%, нервової та ендокринної систем по 7,8% хворих. Ортопедична патологія мала декілька варіантів проявів одночасно у 28,5% хворих, а МАР — у 38,0%. Слід зазначити, що самі по собі МАР не мали клінічного значення, але їх присутність свідчила про дезембріогенез тканин організму і в сполученні з іншими фенотиповими ознаками були підставами для встановлення відхилень розвитку СТ. Діагностична цінність МАР полягала в тому, що в 95% вони спостерігаються як паралелі до змін внутрішніх органів [14]. Отримані дані підтверджують неповноцінність сполучнотканинних структур, характерних для недиференційованої форми ДСТ, а також наявність функціональних змін внутрішніх органів.

Розвиток супутньої соматичної патології сприяв більш тяжкому перебігу ХВГ. Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найпоширеніших при ХВГ і може складати до 60% у загальній структурі супутніх захворювань [1, 14]. Наші дослідження фіксують значно більший відсоток — 93,1%. У 27% хворих спостерігали 2–3 захворювання з боку ШКТ. Легку вразливість ШКТ та біліарної системи можна пояснити їх морфологічною будовою, яка є найбагатшою за кількістю розташованих у них колагенових волокон та лімфоретикулярних структур. Тому, при наявності ДСТ існують всі передумови для зниження тканинної резистентності, підвищеної вразливості

та схильності до хронізації запальних процесів. Найчастіше ми спостерігали хронічні холециститу (60,8%), гастродуоденіт (35%) та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (30,1%). Слід зазначити, що тяжкість перебігу ХВГ значно збільшувалася при залученні в процес підшлункової залози (26,1%). При зменшенні секреції жовчних кислот та недостатності функції підшлункової залози (зниження синтезу ентерокиназа) спостерігали такі клінічні симптоми як печія, нудота, відрижка, тяжкість у правому підребір'ї та епігастрії, метеоризм, схильність до діареї у 52,4% хворих. Слід зазначити, що симптоми недостатності дії жовчних кислот і ентерокиназа є запоручниками панкреатичної мальдігестії і сприяють розвитку синдрому мальабсорбції — порушення процесу всмоктування речовин у шлунково-кишковому тракті, в тому числі кальцію і фосфору, та безумовно, мають вплив на СФСКТ.

За даними лабораторних досліджень виявлено підвищення вмісту в сироватці крові білково-з'язаного ГП ($p < 0,05$) та ферментативної активності колагенази ($p < 0,05$) поряд з нормальними величинами показників вільного ГП та зменшенням активності лужної фосфатази ($p < 0,05$), кальцію ($p > 0,05$) і фосфору ($p < 0,05$) на фоні підвищення рівня в сечі загального ГП ($p < 0,05$), кальцію ($p < 0,05$) і фосфору ($p < 0,05$), що свідчить про значне порушення метаболізму кісткової тканини (КТ) з переважанням процесів резорбції. Інтенсивність процесів мала залежність від ступеня ДСТ ($p < 0,05$).

Тенденція до зниження загального білку та альбумінів ($p < 0,05$), які є носіями кальцію і фосфору, поряд з порушенням окислення дериватів вітаміну Д, додатково погіршують процеси ремоделювання КТ [12].

Зміни в КТ тісно пов'язані з обміном вітаміну D_3 , в якому бере участь печінка. У дослідженнях J.L. Gonzalez-Calvin et al. [15] остеопороз діагностували в 56% серед хворих на ЦП різного ступеня тяжкості і пов'язували зміни щільності КТ з низьким рівнем вітаміну D. Автори прогнозують також підвищений ризик розвитку остеопорозу і переломів.

Зроблено висновок, що ДСТ є фоном, на якому розвивається асоційована патологія внутрішніх органів, обтяжуючи перебіг ХВГ: чим вищий ступінь ДСТ, тим тяжчими були клінічні прояви ($p < 0,05$) ХВГ [9].

На сьогодні відомо про ураження вірусом гепатиту остеобластів. Ушкодження відбувається імунними комплексами та реплікацією вірусів у самих остеобластах, що призводить до зменшення

їх проліферації, сприяючи розвитку остеопенічного синдрому, а в подальшому і остеопорозу [17]. На порушення мінералізації КТ можуть мати вплив зміни чутливості багатьох ефекторних органів, які реагують на утворення паратгормону, що особливо має значення при поліорганній патології на фоні ДСТ.

Якщо врахувати наявність у хворих на ХВГ дисплазію сполучної тканини різних ступенів, то на вже описану ланку патологічних змін з боку печінки приєднується асоційована патологія. Так, при ДСТ I це переважно патологія ШКТ, що передбачає додаткове погіршення процесів всмоктування мінеральних речовин. В структурі порушень СФСКТ превалювала остеопенія I ст. — 75%. При ДСТ II ст. у хворих спостерігали вже два захворювання з боку ШКТ (62,5%), приєднувалася патологія підшлункової залози, що призводить до мальабсорбції та ще більш прогресуючих змін у КТ. Переважала остеопенія II ст. — 61,5% та перебіг середньої тяжкості ХВГ (61,9%). При ДСТ III ст. приєднується захворювання нирок, що додатково до перших двох варіантів веде до порушення процесів окислення вітаміну Д у нирках, без чого є неможливим нормальний процес кісткоутворення — переважає остеопороз у 66,6%. Клінічно мав місце середньої тяжкості та тяжкий перебіг ХВГ у 35,2% випадків.

Таким чином встановлено, що інтенсивність процесу втрати кісткової маси залежить від стану СТ: чим вищий ступінь ДСТ, тим більш вираженими були процеси резорбції КТ ($r=-0,7$; $p<0,01$).

Висновки

У 87,9% хворих виявлені ознаки дисплазії сполучної тканини. Серед супутньої патології дис-

пластичного ґенезу переважали патологія опорно-рухової системи, мікроаномалії розвитку (100% хворих), патологія шлунково-кишкового тракту (93,1%). При ДСТ I ступеня у хворих визначали переважно одне супутнє соматичне захворювання (56,5%), при ДСТ II — 2 (50%), а при ДСТ III ступеня — від 3 до 5 (40,5%). Отримані дані можуть свідчити про те, що ДСТ створює фон, на тлі якого розвивається супутня асоційована патологія, яка обтяжує перебіг хронічного вірусного гепатиту.

Виявлена пряма залежність перебігу хронічних вірусних гепатитів від ступеня дисплазії сполучної тканини — чим більшим був ступінь дисплазії, тим тяжче перебігав ХВГ ($p<0,05$).

У 83,3% хворих мали місце порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенії I–III ступенів), вираженість яких залежала від ступеня дисплазії сполучної тканини. Чим вищим був ступінь ДСТ, тим більш вираженими були процеси резорбції кісткової тканини ($r=-0,7$; $p<0,01$).

Визначення ступеня дисплазії сполучної тканини у хворих на хронічні вірусні гепатити може слугувати діагностичним критерієм для прогнозу, розвитку остеопенічних змін та виділення груп ризику для своєчасного проведення профілактичних і лікувальних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на хронічні вірусні гепатити залежно від етіології вірусного гепатиту, рівня реплікативної активності та впливу противірусної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Мінеральна щільність кісткової тканини та кальцій-фосфорний гомеостаз у хворих на хронічні запальні захворювання гастродуоденальної зони в поєднанні з хронічними гепатитами / М.А. Андрейчин, Т.В. Лихацька // Інфекційні хвороби. — 2006. — № 3. — С. 49–52.
2. Арямкина О.Л. Реактивні артропатії у больових хронічної НВВ- і НСВ-інфекцією / О.Л. Арямкина // Епідеміологія та інфекційні захворювання. — 2006. — № 2. — С. 27–31.
3. Блинникова О.Е. Гипермобільність сугавів в дитячому віці / О.Е. Блинникова, В.А. Румянцева // Педіатрія. — 2001. — № 1. — С. 68–77.
4. Бочков Н.П. Вклад генетики в медицину / Н.П. Бочков // Журн. невропатол. і психіатр. ім. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 2. — С. 3–15.
5. Ворожбит О.Б. Виявлення позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С / О.Б. Ворожбит // Практична медицина. — 2003. — Т. IX, № 3. — С. 97–100.
6. Дорофеева Г.Д. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология / Г.Д. Дорофеева, А.В. Чурилина, А.Э. Дорофеев. — Донецк: Лебедь, 1988. — 144 с.
7. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей: Учебное пособие. / Л.Н. Фомина. — Петргу. Петрозаводск. — 2001. — 60 с.
8. Корж Н. А. Дисплазия соединительной ткани и патология опорно-двигательной системы / Н.А. Корж, С.А. Сердюк, Н.В. Дедух // Ортопед., травматол. и протезир. — 2002. — № 4. — С. 150–154.
9. Мартинович Т.Л. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С / Т.Л. Мартинович, В.В. Зінченко, І.І. Біла // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2012. — № 4. — С. 53–57.
10. Масик О. М. Про клінічну класифікацію змін мінеральної щільності кісткової тканини / О.М. Масик // Проблеми остеології. — 2000. — № 4. — С. 54–56.

11. Митник З.М. Кістковий метаболізм у хворих на хронічні вірусні гепатити / З.М. Митник, І.Ю. Головач // Український медичний альманах. — 2002. — № 2. — С. 172–174.
12. Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини / В.В. Поворознюк // Лабораторна діагностика. — 2002. — № 1. — С. 53–61.
13. Трисветова Е.Д. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика / Е.Д. Трисветова, А.А. Бова, С.П. Фещенко // Мед. новости. — 2000. — № 5. — С. 23–29.
14. Чуріліна А. В. Роль дисплазії сполучної тканини в патології шлунково-кишкового тракту / А.В. Чуріліна, А.В. Нальтов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 1. — С. 25–32.
15. Gonzalez-Calvin J.L. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis / J.L. Gonzalez-Calvin, F. Gallego-Rojo, R. Fernandez-Perez, F. Casado-Caballero. // Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. — 2004. — Vol. 89(9). — P. 4325–4330.
16. Marcellin P. Hepatitis B and Hepatitis C in 2009 / P. Marcellin // Liver Int. — 2009. — Vol. 29, № 1. — P. 1–8.
17. Olteanu D. Extrahepatitis manifestation in hepatitis C virus infection / D. Olteanu, M. Argesanu, L. Radi [et al.] // Rom. J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 42, № 1. — P. 69–81.

ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

В.Ф. Мариевский, Т.Л. Мартынович

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

На основании изучения состояния соединительной ткани и структурно-функционального состояния костной ткани представлены частота и степень тяжести остеопенического синдрома у больных с хроническими вирусными гепатитами.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, структурно-функциональное состояние костной ткани, хронические вирусные гепатиты, остеопенический синдром, остеопороз.

INFLUENCE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA FOR OSTEOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

V.F. Marievsky, T.L. Martynovych

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease of NAMS of Ukraine”, Kyiv

On the basis of studying the state of the connective tissue and structural-functional state of bone presented degree of osteopenic syndrome in patients with chronic viral hepatitis.

Key words: connective tissue dysplasia, structural and functional state of bone tissue, chronic viral hepatitis, osteopenic syndrome, osteoporosis.

УДК 615.849.19:616.8]:616-036.8

Л.В. Березіна

ВИВЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ КРОВІ У ХВОРИХ З НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

Вивчено імунологічну ефективність екстракорпорального лазерного опромінення крові (ЕЛОК) у хворих з нейроінфекціями. Встановлено, що використання ЕЛОК (за режимом: довжина хвилі 405нм, потужність 25–40 мВт, експозиція 55хв.) протягом 3-х тижнів (6–8 сеансів) у хворих з нейроінфекціями призвело до збільшення рівня показників

клітинного імунітету: Т-лімфоцитів (CD3+CD19-), Т-хелперів (CD3+CD4+), Т-цитотоксических (CD3+CD8+), NK-лімфоцитів (CD3- CD16+CD56+), В-лімфоцитів (CD3-CD19+); значного зменшення рівня ЦІК та рівня аутоімунних реакцій, що свідчить про імунологічну ефективність вищезазначеної методики.

Ключові слова: екстракорпоральне лазерне опромінення крові, нейроінфекції, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, ЦІК, аутоімунні антитіла.

© В.Ф. Марієвський, Т.Л. Мартинівич