

АНАТОЛІЙ ЯКОВИЧ ЦИГАНЕНКО

До 75-річчя від дня народження



25 червня 2004 року виповнюється 75 років від дня народження і 50 років наукової та педагогічної діяльності ректора Харківського державного медичного університету, завідуючого кафедрою мікробіології, вірусології та імунології, академіка, доктора медичних наук, професора Анатолія Яковича Циганенка.

Анатолій Якович Циганенко народився 25 червня 1929 року в селі Кочубеївка Чутівського району Полтавської області.

У 1948 році після закінчення Миргородської середньої школи № 3 Анатолій Якович поступив на перший курс санітарно-гігієнічного факультету Харківського медичного інституту, з яким у подальшому зв'язано його становлення як людини, педагога, вченого та керівника найстарішого медичного ВНЗ України. З 1954 по 1956 рік навчався в аспірантурі на кафедрі мікробіології цього ж інституту. З 1956 року він асистент, з 1959 — доцент, з 1971 і до сьогодні — завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Великий організаторський талант і прогресивні ідеї щодо подальшого розвитку навчального процесу дозволили Анатолію Яковичу протягом багатьох років плідно працювати на найвищих посадах. З 1964 по 1986 рік він був проректором з навчальної роботи, а з 1986 року по теперішній час — ректор Харківського державного медичного університету.

Ідейним вчителем Анатолія Яковича був член-кореспондент АМН СРСР, доктор медичних наук, професор Василь Степанович Деркач, під керівництвом якого А.Я. Циганенко розпочав вивчати комбіновану дію антибіотиків на різні властивості мікроорганізмів. У подальшому він першим з вітчизняних мікробіологів розкрив глибокі біохімічні механізми впливу антибіотиків на фагоцити. Висловив важливу думку про прямий зв'язок між зміною активності ферментів лейкоцитів і зміною проникаючої здатності мембран лізосом під впливом антибіотиків.

Тема «Антибіотики та інші біологічно активні речовини природного походження» є актуальною в наукових дослідженнях очолюваної професором А.Я. Циганенком кафедри. Під керівництвом А.Я. Циганенка співробітниками кафедри виконана серія наукових робіт з вивчення комбінованої дії антибіотиків і біостимуляторів при гнійних інфекціях. Експериментально обґрунтовані нові комбінації сучасних антибіотиків і біостимуляторів. Результати цих досліджень знайшли практичне застосування у хірургічних відділеннях лікарень України.

А.Я. Циганенко є провідним фахівцем у галузі створення лікарських препаратів на основі штучних ліпідних везикул — ліпосом. Під його керівництвом вперше одержано ліпосомальні форми антибіотиків — рифампіцину, гентаміцину, тетрацикліну, віброміцину, а також синьогнійного анатоксину. Розроблено оригінальні методи кріоконсервації ліпосом та їх тривалого зберігання.

Анатолієм Яковичем вперше було доведено високу терапевтичну ефективність ліпосомальних антибіотиків як в експерименті, так і в клінічних умовах, встановлено виражену радіопротективну та радіотерапевтичну властивість інтактних фосфатидилетаноламінових ліпосом і виражену захисну дію ліпосомальної форми синьогнійного анатоксину.

Останні 15 років під керівництвом академіка А.Я. Циганенка науковцями кафедр мікробіології та дитячої хірургії проводяться комплексні дослідження, спрямовані на мікробіологічне обґрунтування використання ліпіну (ліпосом) і антибіотиків з впровадженням їх в клініці при лікуванні гнійно-деструктивних пневмоній у дітей та експериментально-клінічне обґрунтування застосування внутрішньоорганного діадинамофорезу антибіотиків при лікуванні гідронефрозів та інших патологій у дітей.

Разом з кафедрою дитячої хірургії проведено експериментальне обґрунтування та практичне впровадження в роботу органів охорони здоров'я методів застосування озону і плазмоекстракцій для лікування гнійно-септичних ускладнень у дітей.

Під керівництвом Анатолія Яковича Циганенка проводяться дослідження з вивчення інтимних механізмів імунного захисту організму людини, а саме ролі медіаторів імунної відповіді та імунних комплексів при інфекційних процесах.

Анатолій Якович чуйно реагує на сучасні тенденції розвитку мікробіологічної науки, володіє відчуттям нового, прогресивного. Так, він один із перших в Україні розпочав наукові дослідження у сфері розшифрування молекулярно-генетичних механізмів колективної поведінки бактерій, які лежать в основі утворення бактеріальних обцин, що відіграють важливу роль в інфекційній патології; з розробки універсальних підходів щодо створення хімічних сполук, які є інгібіторами автоіндукторів колективної поведінки бактерій; створення лабораторних моделей, які дозволяють вивчати роль бактеріальних біоплівків в інфекційній патології; вивчення ролі біоплівків у формуванні стійких джерел внутрішньолікарняних інфекцій.

А.Я. Циганенко бере активну участь у створенні антибактеріальних препаратів. Під його керівництвом проведено мікробіологічне обґрунтування застосування таких препаратів, як мазь і аерозоль з мірамистином, гіпозоль-АН, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, флуконазол, кетоконазол, еконазол, біфонал-гель та ін. Усі ці препарати рішенням Фармакологічного центру МОЗ України дозволені для медичного застосування, і їх виробляє вітчизняна фармацевтична промисловість.

Анатолій Якович створив свою школу мікробіологів. Під його керівництвом виконано 2 докторські і 21 кандидатська дисертації.

На рахунок А.Я. Циганенка 425 наукових робіт, 29 монографій, 23 авторських свідоцтва на винаходи і патенти, 24 методичні рекомендації. Результати досліджень були оприлюднені і одержали позитивну оцінку на 98 міжнародних і вітчизняних конгресах, з'їздах, симпозиумах і конференціях.

А.Я. Циганенко є автором 19 підручників і навчальних посібників. За останні 10 років за його редакцією вийшли навчальний посібник і керівництво до практичних занять для студентів медичних і фармацевтичних вузів «Мікробіологія, вірусологія та імунологія»; навчальні посібники «Загальна мікробіологія» та «Мікробіологія інфекційних захворювань» українською та російською мовами для студентів медичних і фармацевтичних навчальних закладів II–IV рівнів акредитації; «Сучасні методи лабораторної діагностики інфекційних хвороб»; «Клінічна фармакологія» (навчальний посібник у 2-х томах), одним із авторів якого є Анатолій Якович.

Дослідження і наукові праці професора А.Я. Циганенка мають велике науково-практичне значення, відзначаються глибиною наукових розробок, широко впроваджені в практичну медицину не лише в Україні, але й в країнах ближнього і далекого зарубіжжя. Анатолій Якович обраний дійсним членом Академії наук вищої школи України, Української академії наук (1993), Міжнародної академії комп'ютерних наук і систем (1993), Нью-Йоркської академії наук (1996), почесним членом Польської академії медицини (1998), академіком Всесвітньої академії меди-

чини ім. Альберта Швейцера (1999). Він є також почесним академіком Української медичної стоматологічної академії (1995).

Професор А.Я. Циганенко зробив видатний внесок у розвиток медичної науки і підготовки кадрів вищої кваліфікації. За роки його керівництва Харківським державним медичним університетом було відкрито 4 спеціалізовані ради по захисту докторських дисертацій з 9 спеціальностей, значно зміцнена матеріальна база наукових досліджень, відкриті нові для ВНЗ форми навчання: магістратура та докторантура, зміцнені міжнародні зв'язки та міжнародний авторитет університету.

Анатолій Якович весь свій досвід віддає справі удосконалення навчального процесу, підготовці висококваліфікованих кадрів. За весь період існування інституту було підготовлено понад 53500 вітчизняних і 2817 зарубіжних лікарів, у тому числі за роки незалежності України — 8433 і 1278 фахівців відповідно. За період 1964–2003 рр. було підготовлено 24316 вітчизняних і 2478 зарубіжних спеціалістів, що становить більше 45 і 88 % лікарів відповідно для України і зарубіжних країн від загальної кількості спеціалістів, які були випущені за весь час існування ВНЗ.

З діяльністю ректора ХДМУ проф. А.Я. Циганенка пов'язані використання прогресивних технологій навчання, впровадження комп'ютерної техніки в навчальний процес і науково-дослідну роботу, модернізація аудиторного фонду, обладнання його сучасною відео- і аудіоапаратурою, а також значне розширення матеріальної бази за рахунок капітального будівництва. В останні роки було збудовано два гуртожитки для студентів, у 1994 р. введено в дію навчально-лабораторний корпус, який дозволив значно збільшити учбові площі, закінчується будівництво стоматологічної поліклініки.

Немало зусиль доклав А.Я. Циганенко, щоб реорганізувати Харківський медичний інститут у Харківський державний медичний університет. Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 22 квітня 1994 р. ХДМУ за результатами акредитації Міністерства освіти України отримав вищий IV рівень акредитації.

Академік А.Я. Циганенко проводить велику громадську роботу на посадах члена Національного комітету боротьби із захворюванням на СНІД при Президентові України, члена Президії Харківського медичного товариства, члена Президії Харківського обласного медичного товариства мікробіологів і епідеміологів, товариства імунологів, члена редакційної ради «Мікробіологічного журналу», головного редактора журналів «Експериментальна і клінічна медицина», «Медицина сьогодні і завтра», радника комісії з радіаційного захисту населення України Верховної Ради України.

Батьківщина високо оцінила заслуги академіка А.Я. Циганенка. За видатні досягнення у розвитку вищої медичної освіти у 1979 р. йому присвоєно почесне звання Заслуженого працівника вищої школи України, нагороджено орденом «Знак пошани», Почесною відзнакою Президента України — орденами «За заслуги» III (1996) та II ступеня (1999), знаком «Відмінник освіти України», Почесною грамотою Президії Верховної Ради України, орденами «За розвиток науки і освіти», «За трудові досягнення IV ступеня», Великою Золотою командорською медаллю ім. А. Швейцера, золотою медаллю «10 років незалежності України» та шістьма медалями.

Науково-експертна рада Східноукраїнського біографічного інституту визнала Анатолія Яковича Харків'янином XX століття та Харків'янином 2002 року.

Харківський державний медичний університет, який багато років очолює академік А.Я. Циганенко, був нагороджений орденом Пошани Міжнародної кадрової академії, срібним Дипломом VII Міжнародного відкритого рейтингу «Золота фортуна» у номінації «Якість III тисячоліття» та увійшов до складу десяти кращих медичних закладів освіти України в 2000 році.

«Навчитися лікувати — ще не все. Головне — навчитися любити людину» — цей вислів належить А.Я. Циганенку, і особистим прикладом цю тезу він проводить у життя. Він відкритий і доступний для студентів, викладачів, академіків і професорів, усього обслуговуючого персоналу. Саме до нього люди йдуть зі своїми проблемами, радістю і горем. Анатолій Якович кожному зарадить, тому й називають його в університеті «батьком».

Колектив кафедри мікробіології, вірусології та імунології від щирого серця вітає Анатолія Яковича з ювілеєм, бажає міцного здоров'я, щастя та нових наукових і трудових досягнень на благо народу України.

*Кафедра мікробіології, вірусології та імунології
Харківського державного медичного університету*

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

А.Я. Циганенко

Харківський державний медичний університет

Висвітлена проблема антибіотикотерапії гнійно-септичних інфекцій, вказані напрями підвищення її ефективності та шляхи подолання антибактеріальної резистентності збудників нозокоміальних інфекцій. Підбиті підсумки наукових досліджень кафедри мікробіології та показані практичні результати зі створення нових вітчизняних антибактеріальних препаратів.

Ключові слова: збудники інфекцій, антибактеріальна терапія, антибактеріальні препарати.

Організація профілактики і лікування гнійно-септичних інфекцій (ГСІ) є актуальною проблемою медичної науки і практичної охорони здоров'я. Хірургічні гнійно-септичні післяопераційні ускладнення входять у групу нозокоміальних інфекцій і складають 14–16 % випадків внутрішньолікарняної інфекції. У більшості країн понад 40 % випадків післяопераційної летальності зумовлені ГСІ. У стаціонарах США в 1998 р. ГСІ розвилися у 2 млн пацієнтів. У Росії після хірургічних утручань ГСІ щорічно розвиваються в 2,5 млн хворих [1, 2].

Згідно з даними системи NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance), США, структура збудників ГСІ в хірургічних стаціонарах за останні десятиліття істотно не змінилася. В етіологічній структурі ГСІ провідну і все зростаючу роль відіграють *S. aureus*, коагулазонегативні стафілококи та *Enterococcus* spp. З інших етіологічних агентів необхідно відзначити роль грамнегативних бактерій *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., на частку яких приходить понад 90 % усіх виділених штамів грамнегативних збудників ГСІ. Збільшується частота ГСІ, викликаних полірезистентними до антимікробних препаратів бактеріями [1].

У зв'язку з цим для подальшої оптимізації і підвищення ефективності антибактеріальної терапії ГСІ доцільно:

- продовжити дослідження, спрямовані на розробку методів експрес-детекції збудників ГСІ та визначення генів, відповідальних за вироблення антибіотикорезистентності;

- проводити постійний моніторинг циркуляції в хірургічних стаціонарах збудників ГСІ та їх чутливості до антибіотиків;

- здійснювати моно- і комбіновану антибіотикотерапію ГСІ з урахуванням визначення чутливості збудників до антибіотиків;

- створювати у вогнищі запалення максимально можливу концентрацію антибактеріальних препаратів;

- забезпечити стаціонари доступними сучасними антибактеріальними препаратами, насамперед вітчизняного виробництва.

Відповідно до представлених напрямів боротьби з ГСІ для прискорення діагностики на кафедрі мікробіології ХДМУ вперше був розроблений оригінальний метод детекції *Proteus* spp. за допомогою ПЛР.

Етіологічна структура ГСІ та чутливість основних збудників до антибіотиків була вивчена в багатопрофільному хірургічному стаціонарі обласної клінічної лікарні м. Харкова (далі — ОКЛ). Усього було обстежено 187 хворих з гнійними післяопераційними ускладненнями. Виявилось, що в 57,8 % випадків етіологічним фактором були грампозитивні бактерії, насамперед *S. aureus* і коагулазонегативні стафілококи, а в 42,2 % випадків — грамнегативні — *E. coli* (29,1 %), *Proteus* spp. (30,3 %), *Klebsiella* spp. (10,1 %), *Providencia* spp. (8,9 %) та ін.

Як вже відзначалося, при аналізі літератури і за даними наших досліджень актуальність інфекцій, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, особливо стафілококами, зростає. Особливу увагу привертає поширення стафілококів, резистентних до метициліну (чи оксациліну), і стафілококів зі зниженою чутливістю до ванкоміцину [3].

Аналіз епідеміологічних даних вказує на те, що штами стафілококів зі зниженою чутливістю до метициліну (оксациліну) виявляються зі зростаючою частотою. Крім того, виявляється ріст резистентності стафілококів до напівсинтетичних пеніцилінів. Резистентні до оксациліну стафілококи, крім стійкості до бета-лактамних антибіотиків, можуть бути резистентними до фторхінолонів, аміноглікозидів і рифампіцину [3].

Ці особливості стафілококів є причиною істотного обмеження вибору антибактеріальних препаратів для лікування ГСІ, викликаних такими штамми мікроорганізмів.

Грамнегативні бактерії, поряд з *S. aureus*, займають провідне місце в структурі частоти збудників нозокоміальних інфекцій у стаціонарах більшості країн світу [4].

Вивчення чутливості до антибіотиків госпітальних штамів різних видів *Proteus*, що циркулюють в хірургічному стаціонарі ОКЛ, показало, що всередині видів роду *Proteus* чутливість варіює, більше резистентних штамів характерно для *P. vulgaris* і менше — для *P. penneri*.

Було встановлено, що всі штами стійкі до ампіциліну і доксицикліну, 60 % штамів *P. vulgaris* і 75 % *P. mirabilis* — до гентаміцину. Висока чутливість збереглася до ципрофлоксацину і цефотаксиму.

Вивчення етіологічної структури і чутливості збудників *in vitro* до антибіотиків стало підставою проведення широких клінічних іспитів різних комбінацій антимікробних препаратів при лікуванні ГСІ. Так, клінічна ефективність лікування інтраабдомінальних інфекцій при призначенні комбінацій антибіотиків у пацієнтів, що одержували гентаміцин і кліндаміцин, склала в середньому 80 %, тобраміцин і кліндаміцин — 83 %, азтреонам і кліндаміцин — 89 %, цефотаксим і метронідазол — 87 % [5].

У пацієнтів, що одержували монотерапію, зареєстрована наступна частота позитивних результатів: меропенем — 89 %, імipенем — 85 %, цефокситин — 88 %, цефотетан — 92 %, моксалактам — 82 %, ампіцилін/сульбактам — 87 %, піперацилін/тазобактам — близько 90 % [5].

Таким чином, для лікування інтраабдомінальних ГСІ та сепсису, за сучасними уявленнями і рекомендаціями, варто віддавати перевагу комбінованим схемам:

- цефалоспорины III–IV поколінь — антианаеробний препарат (метронідазол чи кліндаміцин);
- ципрофлоксацин (чи інший фторхінолон);
- кліндаміцин і аміноглікозиди II–III покоління;
- тикарцилін/клавуланат чи піперацилін/тазобактам і аміноглікозиди II–III покоління.

Імipенем, як і карбапенем, взагалі є унікальним класом антибіотиків з «надшироким» спектром антибактеріальної активності [6]. Два десятиліття їхнього клінічного використання не привели до скільки-небудь значущого росту до них резистентності клінічно значущих мікроорганізмів, за винятком *P. aeruginosa*. За своєю ефективністю при інфекціях різної локалізації карбапенем не

поступаються, а нерідко перевершують препарати інших груп, які використовуються як у монотерапії, так і в комбінаціях [6].

Однак необхідно відзначити, що терапевтична ефективність багатьох антибіотиків істотно знижується в тих випадках, коли потрібна висока проникна здатність антибіотика, наприклад, при лікуванні інфекцій центральної нервової системи, остеомієліту, ендокардиту, при різних інфекціях, що супроводжуються утворенням біоплівки. Варто підкреслити, що утворення біоплівки є однією з основних умов виживання бактерій у навколишньому середовищі. За даними Національного інституту здоров'я, США, понад 60 % усіх мікробних інфекцій людини викликані біоплівками [7]. Біоплівки продукують екзополімер, що фізично захищає бактеріальні клітини від бактеріофагів, антитіл, фагоцитів, затримує і сповільнює проникнення антибіотиків. Причому додавання до біоплівки аміноглікозидів (у випадку *P. aeruginosa*), амоксициліну і кліндаміцину (для *Lactobacillus acidophilus*), ципрофлоксацину або метронідазолу (для *E. coli*), еритроміцину або метронідазолу (для *Gardnerella vaginalis*) у концентраціях, що можуть бути створені, приводить до того, що спочатку більшість бактеріальних клітин гине, однак надалі, щоб викликати загибель тих клітин, які вижили, концентрацію відповідного антибіотика необхідно підвищити в 100–1000 разів, що в клінічних умовах неможливо. Тому немає нічого дивного в тому, що антибіотикотерапія часом безсила перед такими інфекціями.

З метою створення у вогнищі запалення високих концентрацій антибактеріальних препаратів при лікуванні ГСІ на кафедрі мікробіології разом з кафедрою дитячої хірургії були експериментально обґрунтовані і впроваджені в практику методи спрямованого транспорту лікарських засобів, що включають використання штучних фосфоліпідних везикул — ліпосом і електрофоретичне введення лікарських засобів.

Із літератури відомо, що існує можливість використання ліпосом як носіїв антигенів і ад'ювантів. Внесення імунопрепаратів до складу ліпосом дозволяє підняти напруження імунітету, а також знизити токсичність і алергенність названих препаратів [8]. На кафедрі мікробіології експериментально обґрунтовано використання ліпосомальної форми анатоксину синьогнійної палички для профілактики опікової *Pseudomonas*-інфекції. Застосування фосфатидилетаноламінових ліпосом і ліпосомальної форми синьогнійного анатоксину зменшує пригнічуючу дію термічної травми на імунну систему, що виражається в більш швидкій нормалізації досліджуваних імунологіч-

них показників у підослідних мишей у порівнянні з контрольними цифрами. Введення ліпосомальної форми синьогнійного анатоксину в дозах: анатоксину — 15 мкг/мишу, фосфатидилетаноаламінових ліпосом — 0,75 мг/мишу, стимулювало інтенсивну продукцію антитоксичних антитіл, не викликаючи при цьому дистрофічних і деструктивних змін в імункомпетентних органах експериментальних тварин.

Останнім часом для лікування гнійно-септичних процесів різної етіології і локалізації використовується метод внутрішньоорганного електрофорезу. Суть методу полягає в тому, що після введення хворому лікарського препарату й одержання максимальної концентрації ліків у крові пацієнта проводять гальванізацію з таким розрахунком, щоб патологічне вогнище знаходилося в міжелектродному просторі, завдяки чому досягається максимальна концентрація лікарських речовин у цьому вогнищі, у 7–15 разів більш висока, ніж при звичайному способі введення [9].

Співробітники кафедр дитячої хірургії і мікробіології розробили принципово новий спосіб лікування хворих перитонітом і пристрій для його здійснення. Суть методу полягає в тому, що для досягнення максимальної концентрації антибіотиків в органах і тканинах черевної порожнини їх вводять внутрішньовенно капельно в кількості добової дози й одночасно діють на черевну порожнину діадинамічними струмами (внутрішньоорганний діадинамофорез) [9]. Особливістю методу є те, що активний електрод вводять у порожнину кишечника, а пасивний накладається циркулярно на шкіру живота.

Спосіб знайшов широке застосування для лікування перитоніту. До антибіотиків, що можуть бути введені за допомогою електрофорезу, в першу чергу слід віднести фторхінолони і лінкозаміни. Як нами було доведено, спектральні й антибактеріальні властивості фторхінолонів і кліндаміцину після дії електричного струму практично не змінюються. Фторхінолони і лінкозаміни є катіонами, і їх можна вводити з аноду при використанні звичайного електрода, а при використанні внутрішньоорганного електрофорезу для лікування перитоніту вводять, як звичайно, у порожнину кишечника.

Розвиваючи цей підхід цілеспрямованого транспортування лікарських препаратів, ми вивчили електрофоретичні властивості ряду протигрибкових препаратів, похідних азоту. Усі вивчені антимікотики — флуконазол, ке-

токоназол, клотримазол, еконазол, біфоназол й інші є аніонами і зберігають свої спектральні і фунгіцидні властивості в електричному полі постійного струму. Це означає, що для лікування вогнищ запалення різної локалізації можна використовувати електрофоретичний спосіб введення азольних сполук.

Для рішення проблеми забезпечення системи охорони здоров'я України вітчизняними препаратами співробітники кафедри мікробіології разом із ДНЦЛЗ взяли участь у розробці лікарських засобів, що мають антибактеріальну активність у відношенні як аеробної та факультативно-анаеробної, так і облигатно-анаеробної мікрофлори, а також у розробці антимікотиків.

Проведено мікробіологічне обґрунтування таких антибактеріальних засобів, як фторхінолони: офлоксацин (мазі Офлокаїн, Офлотримол), норфлоксацин, ципрофлоксацин (таблетки, капсули, очно-вухні краплі, розчин для інфузій); лінкозаміни; капсули Флуконазол, капсули Кетоконазол, мазь Еконазол, Біфонал (гель), а також гель Титрійол, що містить олію чайного дерева. Усі перераховані препарати одержали позитивне рішення Фармакологічного центру МЗ України і вже випускаються фармацевтичною промисловістю.

В останні роки з'являються висловлювання про кінець ери антибіотиків [10]. Однак відкриття феномена соціального поведіння бактерій, що одержав назву «почуття кворуму» (Quorum sensing), і розшифрування в 2000–2003 рр. структури хімічних агентів міжклітинної комунікації стимулювали пошук і розробку принципово нових антибактеріальних препаратів [11].

Такі потенційні антиінфекційні препарати можуть містити модифіковані аутоіндуктори, працювати за принципом «дезінформаційних перешкод» і вимикати експресію тих чи інших генів, відповідальних за синтез факторів вірулентності. Вимикання з роботи генів вірулентності може перетворювати вірулентні мікроорганізми в авірулентні, з якими успішно справляється імунна система людського організму.

Пошук, синтез і розробка антипатогенних лікарських засобів на основі модифікованих аутоіндукторів ацильованих лактонів гомосерину, пептидної, хінолонової і фуранонової природи може привести до прориву у сфері антибактеріальної терапії ГСІ, а їх комплексне застосування разом з антибіотиками — до істотного продовження життя багатьом антибіотикам [12].

Список літератури

1. Ефименко Н.А., Базаров А.С. Антимикробная терапия абдоминальных инфекций (По материалам Североамериканского общества по хирургическим инфекциям). *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия* 2003; 5, 2: 153–166.
2. Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Там же: 144–152.
3. Белобородов В.Б., Митрохин С.Д. Стафилококковые инфекции. *Инфекции и антимикробн. терапия* 2003; 5, 1: 12–19.
4. Страгунский Л.С., Решедько Г.К., Эйдельштейн и др. Сравнительная активность цефексима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей в России. *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия* 2003; 5, 3: 259–274.
5. Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций. *Consilium Medicum* 2001; 4: 304–309.
6. Березняков И.Г. Карбанемы: мифы и действительность. *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия* 2003; 5, 2: 126–143.
7. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1991; 45, 4: 999–1007.
8. Andrew S. Janoff. *Liposomes. Rational Design*. N. Y.: Marchel Dekker, 1999. 488 p.
9. Патент 2051700. РФ. Способ лечения больных перитонитом и устройство для его осуществления. В.Б. Давиденко, А.Я. Цыганенко, С.В. Бондаренко и др. Заявл. 10.01.96.
10. Сидоренко С.В. Есть ли будущее у антибактериальной терапии? *Антибиотики и химиотерапия* 1999; 1: 3–5.
11. Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий. *Журн. микробиол.* 2003; 5: 86–93.
12. Taga M.E., Bassler B.L. Chemical communication among bacteria. *Proc. Nath. Acad. Sci. USA* 2003; 100, Supl. 2: 14549–14554.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

А.Я. Цыганенко

Освещена проблема антибиотикотерапии гнойно-септических инфекций, указаны направления повышения ее эффективности и пути преодоления антибактериальной резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций. Подведены итоги научных исследований кафедры микробиологии и показаны практические результаты по созданию новых отечественных антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: возбудители инфекции, антибактериальная терапия, антибактериальные препараты.

PROGRESS AND FUTURE TRENDS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF PURULENT SEPTIC INFECTIONS

A.Ya. Tsyganenko

The review of modern problem of antibacterial therapy hospital purulent septic infections are expounded. The directions of increasing efficiency of antibacterial therapy and ways of overcoming of antibiotic resistance of nosocomial pathogens are indicated. The overall results of research and practical work of microbiology department for making new national antibacterial medicines are shown.

Key words: agents of infections, antibacterial therapy, antibacterial medicines.

МІКРОБІОЛОГІЯ І ВІРУСОЛОГІЯ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КЛИНДАМИЦИНА
В ОПЫТАХ IN VITRO

*А.Я. Цыганенко, Н.И. Коваленко, Ю.В. Пащенко, О.О. Васильченко,
С.И. Степаненко, Л.И. Днестранская, В.Н. Васильченко*

Харьковский государственный медицинский университет

Показано, что отечественные препараты вагинальный крем Клиндамицин 2 % и капсулы Клиндамицин-М обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении эталонных и клинических штаммов микроорганизмов. Разработан способ активации клиндамицина фосфата в опытах in vitro. Показано, что клиндамицин может вводиться электрофоретически.

Ключевые слова: крем Клиндамицин 2 %, капсулы Клиндамицин-М, антибактериальная активность, спектральные свойства.

Анаэробная инфекция является серьезной проблемой современного здравоохранения. В связи с тем, что арсенал противоанаэробных препаратов ограничен, большое значение приобретает разработка способов повышения эффективности имеющихся, а также выпуск различных лекарственных форм препаратов отечественного производства.

Клиндамицин является одним из эффективных препаратов широкого спектра действия, используемых для борьбы с тяжелыми анаэробными инфекциями [1]. Микробиологический спектр его действия in vitro включает как факультативные анаэробы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, так и облигатные анаэробы *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Gardnerella vaginalis* и др. [2, 3]. Клиндамицин широко используется для лечения заболеваний органов дыхания, инфекционных поражений кожи и мягких тканей, гинекологических, офтальмологических инфекций, гнойных процессов в брюшной полости, септицемии и эндокардита [1–4].

Целью настоящего исследования явилось изучение антибактериальных и электрофоретических свойств в опытах in vitro отечественных препаратов капсул Клиндамицин-М и вагинального крема Клиндамицин 2 %.

Материал и методы

Тест-микроорганизмы. Принимая во внимание спектр действия клиндамицина и рекомендации Национального комитета по клини-

ческим лабораторным стандартам (NCCLS), США [5], для тестирования свойств антибиотика использовали эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P, *Micrococcus luteus* ATCC 10240, *Streptococcus pneumoniae* 49619; *Streptococcus pyogenes* 653, *Streptococcus pneumoniae* 134, *Bacteroides fragilis* ГИСК 13/83, *Prevotella melaninogenica* 1, *Prevotella melaninogenica* 97, *Gardnerella vaginalis* LMG 7832 11/95, а также клинические штаммы, выделенные от больных, находившихся на лечении в харьковских поликлинике № 6, ЛОР-отделении ОКБ, хирургическом отделении ОКДБ № 1 и клинической больнице № 14 им. Л.Л. Гиршмана.

Питательные среды и реактивы. Использовали питательную среду Мюллера–Хинтона, жидкую питательную среду для культивирования анаэробов, среду АГВ для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, среду для выделения гонококка.

Анаэробы культивировали в анаэроостате по методу «Газпак».

Применяли щелочную фосфатазу (Новоконт-Е-ЩФ) с активностью 390 ЕД/л (рН 8,0–8,2) и кислую фосфатазу (Новоконт-Е-КФ) с активностью 34,0 ЕД/л (рН 4,0–4,5) ЗАО «Вектор-Бест», Россия. Фосфатазы растворяли в 0,05 М буферном растворе, содержащем лимонную кислоту — Na_2HPO_4 , рН 4,0, с добавлением 95 мг/л $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (для кислой фосфатазы); 0,05 М трис-(гидроксиэтил)-аминометан-НСl буферном растворе, рН 8,0–

8,2, содержащем 95 мг/л $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (для щелочной фосфатазы).

Для проведения качественного контроля использовали диски индикаторные с клиндамицином гидрохлоридом для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам производства ЗАО «НИЦФармакотерапия», Россия.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) клиндамицина определяли макро- и микрометодами серийных разведений в соответствии с рекомендациями [5, 6] с учетом особенностей, изложенных в работе [7].

Как известно, вагинальные кремы клиндамицина содержат клиндамицин фосфат, который неактивен *in vitro* [2, 8]. В организме он активируется, превращаясь под действием фосфатаз в клиндамицин. С целью активации клиндамицина фосфата *in vitro* был разработан метод с использованием как щелочной, так и кислой фосфатазы. В предварительных экспериментах на моделях субстанции клиндамицина фосфата и Далацина С фосфат (раствор для инъекций, содержащий 150 мг/мл) фирмы «Pharmacia N.V./S.A. Puurs», Бельгия, было установлено, что способность активировать клиндамицин фосфат у щелочной фосфатазы, по данным метода диффузии в агар, существенно выше, чем у кислой фосфатазы, что, вероятно, обусловлено ее более высокой удельной активностью в условиях постановки опыта. Вместе с тем использовалась не только щелочная, но и кислая фосфатаза.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов к клиндамицину. В соответствии с рекомендациями NCCLS для эталонных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538-P и *S. pneumoniae* ATCC 49619, которые являются микроорганизмами качественного контроля, МПК не должна превышать 0,25 мг/л для стафилококков и 0,06 мг/л для пневмококков, диаметр зон подавления роста $d \geq 21$ мм [5], а в случае использования среды АГВ допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 $d = 19-25$ мм [7].

Чувствительными, как предлагает NCCLS [5], являются такие микроорганизмы, для которых МПК $\leq 0,25$ мг/л, а диаметры зон подавления роста $d \geq 21$ мм. Показатели чувствительности для многих микроорганизмов, полученные другими исследователями, существенно варьируют (таблица).

Электрофоретические исследования проводили на субстанциях клиндамицина гидрохлорида, клиндамицина фосфата и Далацина С в трехсекционной камере по В.С. Улацки-

ку [9]. Спектральные — на спектрофотометре DU-64-Beckman, Германия.

Результаты и их обсуждение. Антибактериальная активность препаратов капсулы Клиндамицин-М и вагинальный крем Клиндамицин 2 % в опытах *in vitro* после активации последнего фосфатазами, по данным методов серийных разведений и диффузии в агар, приведены в таблице.

Как видно из таблицы, МПК и диаметры зон подавления роста препарата вагинальный крем Клиндамицин 2 % для эталонных штаммов находятся, с учетом использования питательной среды АГВ, в допустимых NCCLS пределах [5, 7]. МПК и диаметры зон подавления роста препарата капсула Клиндамицин-М для эталонных штаммов *S. aureus* ATCC 25923 и *S. aureus* ATCC 6538-P также находятся в допустимых NCCLS пределах.

Более высокие значения диаметров зон подавления роста, получаемые для капсул Клиндамицин-М и дисков индикаторных, по сравнению с таковыми для крема Клиндамицина, вероятно, обусловлены тем, что в капсулах и дисках индикаторных клиндамицин содержится в форме гидрохлорида, в то время как в вагинальном креме — в форме фосфата. Как отмечается в работах [2, 12, 13], клиндамицин гидрохлорид несколько активнее клиндамицина. В то же время нельзя исключить, что в условиях постановки опытов фосфатазы не вызывают полный гидролиз клиндамицина фосфата и какая-то часть его остается в виде неактивного *in vitro*, по крайней мере даже в организме человека до 10 % введенной дозы клиндамицина фосфата может оставаться в виде фосфата через 8 ч после инъекции [8, 15].

Необходимо отметить, что все испытанные клинические штаммы микроорганизмов, по критериям МПК и диаметров зон подавления роста в соответствии с требованиями NCCLS, США, могут быть отнесены к чувствительным к изученным препаратам клиндамицина.

В процессе изучения электрофоретических свойств клиндамицина было установлено, что данный препарат является катионом и его спектральные характеристики с $\lambda_{\max} = 220$ нм и антибактериальные свойства не меняются после воздействия электрического тока.

Выводы

1. Отечественные препараты капсулы Клиндамицин-М и вагинальный крем Клиндамицин 2 % обладают в опытах *in vitro* антибактериальной активностью в отношении эталонных и клинических штаммов: грамположительных факультативно-анаэробных кокков и аспорогенных анаэробов.

2. Разработан способ активации клиндамицина фосфата *in vitro* с использованием щелочной или кислой фосфатаз.

Антибактериальные свойства in vitro препаратов вагинальный крем Клиндамицин 2 % и капсулы Клиндамицин-М в отношении эталонных и клинических штаммов микроорганизмов (концентрация клиндамицина в лунке или диске — 2 мкг)

Вид микроорганизма	МПК, мг/л			Диаметры зон подавления роста, мм		
	крем	капсулы	по данным литературы	крем	капсулы	диск индикаторный
<i>Эталонные штаммы</i>						
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,156	0,06	} ≤0,25 [5]	23,3	33,7	28,3
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	0,156	0,12		22,7	30,7	26,7
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0,039	—	0,06 [5, 7]	22,3	—	25,7
<i>M. luteus</i> ATCC 10240	0,078	—	0,156 [13]	22,3	—	24,7
<i>B. fragilis</i> ГИСК 13/83	0,31	—	0,5 [10]	21,3	—	22,3
<i>G. vaginalis</i> LMG 7832 11/95	0,078	0,12	0,125 [11]	21,7	26,3	24,7
<i>Клинические штаммы</i>						
<i>S. aureus</i> 77	—	0,06	} 0,06–0,2 [5, 11]	21,7	32,7	31,7
<i>S. aureus</i> 587	—	0,06		—	33,7	33,3
<i>S. aureus</i> 1194	—	0,12		—	30,7	29,7
<i>S. epidermidis</i> 410	0,156	—		—	—	25,7
<i>S. epidermidis</i> 417	0,156	—		22,3	—	25,3
<i>S. epidermidis</i> 504	0,156	—		21,3	—	24,7
<i>S. epidermidis</i> 61	—	0,12		—	28,7	28,3
<i>S. epidermidis</i> 78	—	0,06		—	32,7	30,3
<i>S. epidermidis</i> 1143	—	0,12		—	27,7	26,7
<i>S. agalactiae</i> 134	0,156	—		0,19 [13]	20,7	—
<i>S. pyogenes</i> 653	0,078	0,03	} 0,01–0,1 [13]	23,7	32,7	26,3
<i>S. pyogenes</i> 3408	—	0,03		—	33,3	29,7
<i>S. pyogenes</i> 19906	—	0,06		—	26,7	26,7
<i>S. pneumoniae</i> T 100	—	0,015	} 0,005–0,5 [12–13]	—	29,3	28,7
<i>S. pneumoniae</i> 134	0,078	0,03		22,3	26,7	24,7
<i>P. melaninogenica</i> 1	0,312	0,12	} 0,2–0,4 [10, 13–15]	20,7	27,3	23,7
<i>P. melaninogenica</i> 97	0,156	0,06		21,3	29,3	24,7
<i>P. anaerobius</i> 535	0,625	—	} 0,8–3,0 [13]	20,3	—	22,7
<i>P. anaerobius</i> 521	0,625	—		19,3	—	21,7
<i>B. fragilis</i> 13/83	—	0,48	0,5 [10, 14]	—	24,3	22,3

3. Антибактериальная активность в опытах *in vitro* капсул Клиндамицин-М и вагинального крема Клиндамицин 2 % после активации фосфатазами в отношении эталонных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 соот-

ветствует требованиям NCCLS, США, предъявляемым к клиндамицину.

4. Показано, что антибактериальная активность и спектральные характеристики клиндамицина после воздействия электрическим током не меняются.

Список литературы

1. Колосович И.В., Глоба И.В. Применение Далацина Ц в комплексе антибиотикопрофилактики в хирургии органов брюшной полости. Укр. мед. часопис 2000; 3 (17): 32–35.
2. Drug evaluations. Lincosamides. Annual. Am. 1992: 1357–1364.

3. Компендиум. Лекарственные препараты 1999–2000. Под ред. В.Н. Коваленко и А.П. Викторова. К.: Морион, 1999: Л-184–Л-186.
4. Infections of the Eye. Second Edition; Ed. Kh.F. Tabbara, R.A. Hyndiuk. Little, Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1996. 751 p.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixth informational supplement M 100–56. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, 1995.
6. Державна Фармакопея України. Перше видання. Харків, 2001: 138–150.
7. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*: Методические рекомендации. Сост. О.И. Кречикова, Р.С. Козлова, Т.М. Богданович и др. Клини. микроб. антимикроб. химиотерап. 2000; 2, 1: 88–98.
8. *Golper T.A., Sewell D.L., Fisher P.B., Wolfson M.* Incomplete activation of intraperitoneal clindamycin phosphate during peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.* 1984; 4, 1: 38–42.
9. *Улащик В.С.* Новые методы и методики физической терапии. Минск: Беларусь, 1986. 175 с.
10. Поляк М.С., Мясникова Л.Г. Чувствительность облигатно-анаэробных бактерий к антибиотикам. Антибиотики 1982; XXVII, 5: 71–76.
11. *Muli F., Struthers J.K.* Use of a continuous-culture biofilm system to study the antimicrobial susceptibilities of *Gardnerella vaginalis* and *Lactobacillus acidophilus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998; 42, 6: 1428–1432.
12. *Ланчини Д., Паренти Ф.* Антибиотики. М.: Мир, 1985. 272 с.
13. *Поляк М.С., Мясникова Л.Г.* 7-хлор-7-дезоксисилинкомицин (клиндамицин) (обзор). Антибиотики 1984; 29, 8: 628–635.
14. *Aldridge K.E., Ashcraft D., Cambre K. et al.* Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of bacteroides fragilis group, prevotella, fusobacterium, porphyromonas, and peptostreptococcus species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45, 4: 1238–1243.
15. *Amr S., Brown M.B., Martin G.P., Forbes B.* Activation of clindamycin phosphate by human skin. *J. Appl. Microbiol.* 2001; 90, 4: 550–554.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ТА ЕЛЕКТРОФОРЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВІТЧИЗНЯНИХ ПРЕПАРАТІВ КЛІНДАМІЦИНУ В ДОСЛІДАХ IN VITRO

А.Я. Циганенко, Н.І. Коваленко, Ю.В. Пащенко, О.О. Васильченко, С.І. Степаненко, Л.І. Днестранська, В.М. Васильченко

Доведено, що вітчизняні препарати вагінальний крем Кліндамицин 2 % і капсули Кліндамицин-М проявляють виразну антибактеріальну активність по відношенню до еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів. Розроблено спосіб активації кліндамицину фосфату в дослідях in vitro. Доведено, що кліндамицин може вводиться електрофоретично.

Ключові слова: крем Кліндамицин 2 %, капсула Кліндамицин-М, антибактеріальна активність, спектральні властивості.

IN VITRO STUDY OF ANTIBACTERIAL AND ELECTROPHORETIC PROPERTIES OF THE UKRAINIAN DRUGS OF CLINDAMYCIN

А.Я. Tsyganenko, N.I. Kovalenko, Yu.V. Paschenko, O.O. Vasilchenko, S.I. Stepanenko, L.I. Dnestranskaya, V.N. Vasilchenko

It is shown that in vitro the Ukrainian drugs 2 % intravaginal Clindamycin cream and capsules of Clindamycin-M have antibacterial activity to the standard and clinical species of microorganisms. Method of clindamycin phosphate activation is worked up. Clindamycin may be introduced electrophoretically.

Key words: cream Clindamycin 2 %, capsules Clindamycin-M, antibacterial activity, spectral properties.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ В ДОСЛІДАХ IN VITRO ВІТЧИЗНЯНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ТА ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЙОГО ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

*А.Я. Циганенко, Н.І. Коваленко, С.І. Степаненко, О.О. Васильченко,
Л.С. Габишева, В.В. Мінухін, В.М. Васильченко*

Харківський державний медичний університет

Наведено результати вивчення антимікробної активності в досліді in vitro нового вітчизняного препарату «Ципрофлоксацин» у виді розчину для інфузій, око-вушних крапель і таблеток. Розроблена оптимальна схема утворення ліпосомальної форми ципрофлоксацину. Доведена можливість електрофоретичного введення препарату.

Ключові слова: ципрофлоксацин, інфузія, краплі, таблетки, антимікробна активність, ліпосомальна форма, електрофорез.

В ряду хіміотерапевтичних засобів, які використовуються в медичній практиці для лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології, важливе місце належить фторхінолонам, зокрема ципрофлоксацину [1, 2].

Розробка і промисловий випуск вітчизняних фторхінолонів — одна з основних задач, які стоять перед медичною наукою і фармацевтичною промисловістю України. Крім того, важливим напрямком медичних досліджень є забезпечення транспортування антибіотиків в уражені органи і тканини-мішені. Це може бути досягнуто, зокрема, введенням антибіотиків у складі ліпосом або за допомогою електрофорезу, що призводить до суттєвого підвищення їх терапевтичної ефективності [3, 4].

Метою даної роботи було вивчення антибактеріальних властивостей вітчизняних препаратів розчину для інфузій, око-вушних крапель і таблеток ципрофлоксацину в досліді in vitro, а також отримання ліпосомальної форми ципрофлоксацину і вивчення його електрофоретичних властивостей.

Результати досліджень розчину для інфузій ципрофлоксацину частково були опубліковані раніше [5].

Матеріал і методи дослідження

Тест-мікрорганізми. Для оцінки антибактеріальних властивостей препаратів Ципрофлоксацину була вибрана мікрофлора таких груп захворювань, як інфекції органів дихання (пневмонії), ока і перитоніт.

Основними збудниками інфекцій органів дихання є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та інші види факультативних анаеробів [6].

Основними збудниками перитоніту є представники родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli* — 46,86 %, *Klebsiella* spp. — 8,35 %, *Proteus* spp. — 1,17 %), а також анаеробні аспорогенні грамнегативні палички (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. — 37,2 %) [7, 8].

Мікрофлора інфекційних захворювань очей різноманітна. Найчастіше зустрічаються *S. aureus* (19,3 %), *S. epidermidis* (61,3 %), *Micrococcus luteus* (50,2 %), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Enterococcus faecalis* (58 %), *Proteus mirabilis* (37,1 %), *Enterobacter* (11,1 %), *Klebsiella* spp. (6,3 %), *Escherichia coli* (5,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (31,6 %), *Bacillus cereus*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. та ін. [9].

Для тестування антибактеріальних властивостей антибіотика було використано:

еталонні штами мікроорганізмів, отримані із ДІСК ім. Л.А. Тарасевича, м. Москва, і Київського НДІЕМ ім. Л.В. Громашевського: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus mirabilis* SSF 403, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 5055, *Enterococcus faecalis* NCTC 6783, *Micrococcus luteus* ATCC 10240;

клінічні штами мікроорганізмів, отримані із музею культур Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (м. Харків) та від хворих, які знаходилися на лікуванні у пульмонологічному відділенні міської лікарні № 11, клінічній лікарні № 14 ім. Л.Л. Гіршмана, ЛОР-відділенні ОКЛІ, хірургічному відділенні лікарні швидкої допомоги № 4 (усі в м. Харкові).

Поживні середовища використали з урахуванням біологічних особливостей мікроорганізмів і відповідно до рекомендацій [9, 10]. Анаеробні умови при культивуванні *P. melaninogenica* створювали в анаеростаті за методом «Газпак».

Визначення чутливості мікроорганізмів до ципрофлоксацину. Антибактеріальну активність препаратів Ципрофлоксацину вивчали в дослідях *in vitro* методами серійних розведень і дифузії в агар відповідно до рекомендацій [9, 10].

Якісний контроль проводили відповідно до вимог NCCLS на таких штаммах мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. При цьому для *E. coli* ATCC 25922 мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) повинна становити 0,004–0,015 мг/л, а діаметри зон пригнічення росту $d=30-40$ мм, для *P. aeruginosa* ATCC 27853 ці показники дорівнювали 0,25–1,0 мг/л і 25–33 мм, а для *S. aureus* ATCC 25923 — 0,12–0,5 мг/л і 22–30 мм відповідно [9, 10].

Критерії інтерпретації результатів визначення чутливості мікроорганізмів до ципрофлоксацину. Відповідно до рекомендацій NCCLS, США [10], чутливими до препарату є такі штами: *Enterobacteriaceae* spp., МПК для яких становить <1 мг/л, а діаметри зони — $d>21$ мм; для *P. aeruginosa* — <1 мг/л і $d>21$ мм відповідно, для *Staphylococcus* spp. — <1 мг/л і $d>21$ мм, для *Enterococcus* spp. — <4 мг/л і $d>17$ мм.

Ліпосомальну форму отримували згідно з [11]. Серед ліпідів брали лецитин і холестерин виробництва фірми «Біолек», м. Харків, негативні фосфоліпіди [12]. Антибіотик, який не включився до ліпосом, визначали спектрофотометрично після лізису ліпосом тритоном Х-100.

Електрофоретичні властивості фторхінолонів досліджували в трьохсекційній камері за В.С. Улащиком [4].

Результати та їх обговорення. Результати вивчення антимікробної активності розчину Ципрофлоксацину для інфузій, око-вушних крапель та таблеток в дослідях *in vitro* наведені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1. Антибактеріальна активність розчину для інфузій та таблеток ципрофлоксацину по відношенню до еталонних і клінічних штамів в дослідях in vitro, за даними методів серійних розведень і дифузії в агар

Вид мікроорганізму	МПК, мг/л			Діаметр зон пригнічення росту, мм		
	розчин	таблетки	за даними [1, 2, 6, 7, 9, 10, 13]	розчин	таблетки	за даними [9, 10]
<i>Еталонні штами</i>						
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	0,48	0,5	0,12–0,5	28,3	27,3	22–30
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,24	0,5	–	30,7	26,7	–
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,015	0,015	0,004–0,015	39,3	37,3	–
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	0,24	0,25	0,12–0,5	34,3	29,3	30–40
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,48	0,5	0,25–1,0	28,7	26,3	25–33
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0,24	0,5	–	33,3	28,7	–
<i>P. mirabilis</i> SSF 403	0,12	0,25	0,03–0,25	31,7	25,3	25–33
<i>E. faecalis</i> NCTC 6783	1,92	2,0	≤4,0	20,7	2,0	–
<i>Клінічні штами</i>						
<i>S. aureus</i> 77	0,24	0,5	0,1–1,0; 0,25–0,5	30,3	25,3	} ≥21
<i>S. aureus</i> 587	0,48	0,5	–	27,7	24,7	
<i>S. epidermidis</i> 78	0,24	0,25	0,4	29,7	27,7	
<i>S. pyogenes</i> 653	0,96	1,0	1,6	22,3	21,7	
<i>S. pneumoniae</i> 134	0,96	–	1,0; 2,0	21,7	–	
<i>S. pneumoniae</i> T100	0,96	1,0	–	22,7	21,3	
<i>E. coli</i> 1370	0,06	0,15	0,004–0,25	32,7	24,7	
<i>E. coli</i> 1377	0,12	0,25	–	30,3	23,7	
<i>K. pneumoniae</i> 702	0,24	–	0,1–1,0	29,7	–	
<i>K. pneumoniae</i> 242	0,12	0,25	–	31,3	26,7	
<i>P. aeruginosa</i> 103	0,24	0,5	0,06–2,0	28,7	24,7	
<i>H. influenzae</i> 592	0,06	0,12	0,1; 0,25	32,7	28,3	
<i>H. influenzae</i> 611	0,12	–	–	28,3	–	
<i>P. vulgaris</i> 907	0,24	0,25	0,03	27,3	24,3	
<i>P. melaninogenica</i> 97	3,84	4,0	2,0–4,0	19,3	19,7	

Таблиця 2. Антибактеріальна активність око-вушних крапель ципрофлоксацину по відношенню до еталонних і клінічних штамів в дослідях *in vitro*, за даними методів серійних розведень і дифузії в агар

Вид мікроорганізму	МПК, мг/л		Діаметр зон пригнічення росту, мм	
	краплі	за даними літератури [1, 9, 10, 13]	краплі	за даними літератури [9, 10]
<i>Еталонні штами</i>				
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,12	0,12–0,5	29,3	22–30
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	0,24		25,3	
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,015	0,004–0,015	37,7	30–40
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	0,12	0,12	27,3	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0,24	0,25–1,0	29,7	25–33
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,48		25,7	
<i>P. mirabilis</i> SSF 403	0,12	0,03–0,25	28,3	
<i>E. faecalis</i> NCTN 6783	1,92	4,0	20,7	≥17
<i>M. luteus</i> ATCC 10240	1,92	1,9	19,3	
<i>Клінічні штами</i>				
<i>S. aureus</i> 745	0,24	0,1–1,0	29,3	≥21
<i>S. aureus</i> 12272	0,24		28,3	
<i>S. aureus</i> 12560	0,48		25,7	
<i>S. pyogenes</i> 8959	0,24	0,3–2,5	25,7	
<i>S. epidermidis</i> 12497	0,24	0,12–1,0	26,3	
<i>S. epidermidis</i> 12529	0,48		23,7	
<i>S. epidermidis</i> 19974	0,24		27,3	
<i>S. epidermidis</i> 19961	0,24		26,7	
<i>E. faecalis</i> 1298	15,36	4,0	10,7	≥17
<i>P. aeruginosa</i> 12521	0,24	0,06–2,0	28,7	≥21
<i>P. aeruginosa</i> 8984	0,48		24,7	
<i>P. aeruginosa</i> 1241	0,96		21,7	
<i>P. vulgaris</i> 24	0,06	0,03–0,25	43,7	
<i>P. vulgaris</i> 1293	0,24		25,7	
<i>P. mirabilis</i> 326	0,24		26,7	
<i>E. coli</i> 135	0,06	0,004–0,25	30,3	
<i>E. coli</i> 12510	0,06		32,7	

МПК і діаметри зон пригнічення росту для еталонних штамів, рекомендованих NCCLS для тестування ципрофлоксацину, знаходяться в допустимих межах.

Як видно із табл. 1 і 2, усі досліджені еталонні і клінічні штами за критерієм МПК і діаметрів зон пригнічення росту можуть бути віднесені до чутливих. Крім того, розчин для інфузій, око-вушні краплі та таблетки ципрофлоксацину мають широкий спектр антибактеріальної дії в дослідях *in vitro* по відношенню як до еталонних, так і клінічних штамів *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. melaninogenica*, *E. faecalis*.

При розробці методу отримання ліпосомальної форми ципрофлоксацину вивчали вплив різних ліпідів і співвідношення ліпід : антибіотик на включення препарату до ліпосом. Процент включення ципрофлоксацину до ліпосом коливався від 22,8 до 91,6 % залежно від

цих параметрів. Оптимальним співвідношенням є 10 : 1. Найбільше включення забезпечують негативні фосфоліпіди, однак перспективними для створення лікарської форми ліпосомального ципрофлоксацину вважаються лецитинові ліпосоми: з одного боку, вони забезпечують досить високий процент включення (до 60 %), з іншого — інтактні лецитинові ліпосоми «Ліпін» вже широко використовуються у практиці охорони здоров'я і на їх основі розроблена ліпосомальна форма деяких антибіотиків, яка проходить клінічні випробування.

При дослідженні електрофоретичних властивостей ципрофлоксацину було виявлено, що даний препарат є катіоном і його спектральні характеристики, а також антибактеріальна активність до і після електрофорезу практично не змінюються.

Висновки

1. Вітчизняні препарати розчин для інфузій, око-вушні краплі та таблетки ципрофлор-

сацину мають широкий спектр антибактеріальної дії в досліджах *in vitro* по відношенню як до еталонних, так і до клінічних штамів *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. melaninogenica*, *E. faecalis* — основних збудників гнійно-запальних процесів.

2. Отримані для еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів величини мінімальної пригнічуючої концентрації та діаметри зон пригнічення росту вітчизняних препаратів

«Ципрофлоксацин» знаходяться в допустимих межах для чутливих до ципрофлоксацину мікроорганізмів і відповідають вимогам NCCLS.

3. Розроблено метод отримання ліпосомальної форми ципрофлоксацину. Перспективним вважається використання лецитинових ліпосом, які забезпечують близько 60 % включення ципрофлоксацину.

4. Ципрофлоксацин проявляє електрофоретичні властивості, тому поряд з оральним і парентеральним способом його можна вводити місцево за допомогою електрофорезу.

Список літератури

1. Яковлев С.В. Место фторхинолонов при лечении бактериальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия 1999; 44, 12: 27–30.
2. Яковлев В.П. Ципрофлоксацин — высокоэффективный препарат из группы фторхинолонов. Антибиотики и химиотерапия 1997; 42, 6: 4–9.
3. Murray S. Webb, Nancy L. Boman, David J. Wiseman et al. Antibacterial efficacy against an *in vivo* salmonella typhimurium infection model and pharmacokinetics of a liposomal ciprofloxacin formulation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998; 2, 1: 45–52.
4. Улащик В.С. Новые методы и методики физической терапии. Минск: Беларусь, 1986. 175 с.
5. Цыганенко А.Я., Коваленко Н.И., Ключева Т.В. и др. Исследование в опытах *in vitro* антимикробной активности нового отечественного препарата «раствор Ципрофлоксацина» для инфузий. Эксперим. і кліні. медицина 2002; 3: 14–18.
6. Белоусов Ю.Б., Галоева Ж.А., Ефременкова О.В. Роль фторхинолонов в лечении пневмонии. Антибиотики и химиотерапия 2000; 45, 9: 38–42.
7. Леванов А.В., Буш В., Шуркалин Б.К. и др. Применение ципрофлоксацина и других антимикробных препаратов при лечении распространенного перитонита. Антибиотики и химиотерапия 1992; 2: 2–4.
8. Яковлев В.П. Применение ципрофлоксацина при лечении и профилактике хирургической инфекции. Антибиотики и химиотерапия 1999; 44, 7: 38–44.
9. Стецюк О.У., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. Методические рекомендации для микробиологов. Ципрофлоксацин и норфлоксацин: определение чувствительности диско-диффузионным методом. Клин. микробиол. і антимикроб. химиотерапия 1999; 1, 1.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Ninths Informational Supplement NCCLS. Document M100-S9. 1999; 18, 1.
11. Цыганенко А.Я., Васильченко В.Н., Леонтьев В.С. и др. Получение и низкотемпературное консервирование липосом, содержащих рифампицин. Антибиотики 1983; 7: 577–581.
12. Ivanova N.N., Kaplun A.P., Krasnopolsky U.M. et al. Inhibition of hemolysis using negatively charge liposome. Chemistry and physics of lipids 2000; 107, 1: 50–51.
13. Infections of the Eye. Second Edition; Ed. Kh.F. Tabbara, R.A. Hyndiuk. Little, Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1996. 751 p.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА В ОПЫТАХ *IN VITRO* ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.Я. Цыганенко, Н.И. Коваленко, С.И. Степаненко, О.О. Васильченко, Л.С. Габышева, В.В. Минухин, В.Н. Васильченко

Представлены результаты изучения антимикробной активности в опытах *in vitro* нового отечественного препарата «Ципрофлоксацин» в виде раствора для инфузий, глазно-ушных капель и таблеток. Разработана оптимальная схема получения липосомальной формы ципрофлоксацина. Показана возможность электрофоретического введения препарата.

Ключевые слова: ципрофлоксацин, инфузия, капли, таблетки, антимикробная активность, липосомальная форма, электрофорез.

IN VITRO ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THE UKRAINIAN CIPROFLOXACIN FORMULATIONS AND MODES OF INCREASING THEIR THERAPEUTIC EFFICACY

A.Ya. Tsyganenko, N.I. Kovalenko, S.I. Stepanenko, O.O. Vasilchenko, L.S. Gabysheva, V.V. Minukhin, V.M. Vasilchenko

The results of *in vitro* antimicrobial activity of the Ukrainian antibacterial drugs: Ciprofloxacin solution for infusion, eye-ear drops and tablets of Ciprofloxacin are reported. Optimal scheme of preparing liposomal ciprofloxacin formulation is proposed. Possibility of electrophoretic introduction is proved.

Key words: Ciprofloxacin, infusion, drops, tablets, antimicrobial activity, liposomes, electrophoresis.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОТЕЙНОМ СЕПСИСЕ

А.Я. Цыганенко, М.М. Мишина, Т.В. Горбач

Харьковский государственный медицинский университет

В эксперименте на мышах линии BALB/c JLacSto изучена эффективность терапии протейного сепсиса цiproфлoксацином, полиоксидонием и их сочетанием. Установлено, что применение цiproфлoксацина снижает уровень воспалительного процесса, уменьшает интоксикацию, однако не приводит к восстановлению метаболических процессов в тканях. Сочетание препаратов оказывает выраженное терапевтическое действие: прекращается воспалительный процесс, полностью снимается интоксикация, восстанавливаются метаболические процессы в печени, почках, миокарде животных. Полученные результаты позволяют рекомендовать для лечения протейной инфекции комбинацию препаратов.

Ключевые слова: протейный сепсис, мыши, цiproфлoксацин, полиоксидоний, метаболические процессы в тканях, биохимические показатели крови.

В настоящее время большое число отечественных и зарубежных работ посвящено проблеме госпитальных гнойно-септических инфекций. Высокий уровень заболеваемости, значительное удлинение сроков госпитализации [1–5] с соответствующим удорожением и ухудшением результатов лечения определяют интерес специалистов к данной проблеме [6–9]. Заболевания, вызванные протейями, характеризуются особенно тяжелым течением и неблагоприятными последствиями: 37–50 % пневмоний, 40 % септицемий заканчиваются летально. Вопрос терапии протейной инфекции — актуальная проблема инфектологии, особенно в Украине, где число гнойно-септических заболеваний велико, а социальная обеспеченность населения низкая. Поэтому целью данной работы явилось изучение действия антибактериальных препаратов и иммуномодуляторов при протейном сепсисе в эксперименте на метаболизм у мышей.

Материал и методы. Моделирование протейного сепсиса проводили на белых мышах линии BALB/c JLacSto, самках, массой 18–20 г, которые находились в условиях стандартного лабораторного содержания и рациона питания, путем внутрибрюшинного введения инфицирующей дозы. Заражающая доза — 600 млн микробных клеток в 0,1 мл физиологического раствора бактериальной суспензии клинического штамма *P. mirabilis* № 358, выделенного от больного с тяжелым течением протейной инфекции, полученного из Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины. Работа с животными проводилась в соответствии с Европейской конвенцией об использовании экспериментальных позвоноч-

ных животных в научных целях [10]. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы (по 20 в каждой): 1-я — инфицированные животные, 2-я — инфицированные животные, которым на протяжении 10 суток вводили 2 раза в сутки цiproфлoксацин; 3-я — инфицированные животные, которым на протяжении 10 суток вводили полиоксидоний (первые 3 суток ежедневно, затем через сутки); 4-я — инфицированные животные, которым на протяжении 10 суток вводили комбинацию препаратов (цiproфлoксацин 2 раза в сутки, а полиоксидоний первые 3 суток ежедневно, затем через сутки 1 раз); 5-я — интактные животные. Дозы рассчитывали по формуле Ю.Р. Рыболовлева [11]. Содержание гаптоглобина, активностей креатинкиназы, щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТП) определяли с помощью наборов реактивов фирмы «Оливекс» (Россия) по прилагаемым инструкциям, содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), сульфгидрильных групп (SH-группы), активность каталазы — спектрофотометрическими методами [12–15].

Результаты и их обсуждение. При протейном сепсисе в крови у мышей почти в 8,5 раз увеличивается содержание МСМ (интегральный показатель интоксикации), продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — МДА и ДК, что свидетельствует о высоком уровне воспалительного процесса и интоксикации организмов.

У мышей с протейным сепсисом в 3,3 раза увеличивается активность ЩФ-фермента, осуществляющего гидролиз монофосфорных

эфиров, увеличивается активность трансаминаз (АсАТ- и АлАТ-ферментов, катаболизма аминокислот), в 1,8 раза увеличивается активность γ -ГТП (фермента, осуществляющего транспорт аминокислот через мембраны). Повышается также активность ЛДГ_{общ} — фермента анаэробного гликолиза при уровне ЛДГ₁, не отличающемся от такового у интактных животных (табл. 1). ЛДГ — цитоплазматический фермент, увеличение его содержания в сыворотке крови свидетельствует о повреждении цитоплазматических мембран и «истечении» ферментов. В то же время ЛДГ₁ не увеличивается (ЛДГ₁ — это сердечная фракция ЛДГ). Следовательно, повреждение кардиомиоцитов не имеет места. По-видимому, активация ЛДГ связана с воспалительным процессом в печени. О высоком уровне воспалительного процесса свидетельствует рост концентрации гаптоглобина (белок острой фазы). Активность каталазы (ферментативное звено антиоксидантной системы) снижается (по сравнению с интактными животными), а уровень SH-групп (компонент неферментативной антиоксидантной защиты) находится в пределах отрицательного контроля. Следовательно, ферментативное звено антиоксидантной системы (АОС) оказалось несостоятельным, развивается окислительный стресс, который оказывает повреждающее действие на ткани.

Как показали результаты проведенных исследований, в миокарде у мышей, инфицированных протеем, отмечается увеличение уровня активности процессов ПОЛ при снижении активности АОС (уменьшается содержание SH-групп и активность каталазы), то есть в ткани имеет место окислительный стресс,

приводящий к развитию энергодифицитного состояния, о чем свидетельствует увеличение активности ЩФ и ЛДГ_{общ}. Активность АсАТ, АлАТ и γ -ГТП не отличается от таковой у интактных мышей (табл. 2), что свидетельствует об активации биосинтеза белка в ткани. По-видимому, активация синтеза белка связана с ускоренным синтезом ферментов под влиянием медиаторов воспаления (компенсаторная реакция).

Аналогичная картина отмечается в почках — активация ПОЛ при недостаточности АОС, энергодифицитное состояние. В почках увеличивается активность АсАТ, АлАТ, γ -ГТП, что свидетельствует об активации метаболизма белков с преобладанием катаболических процессов.

В печени при протейной инфекции также активируется ПОЛ при недостаточности АОС, то есть также развивается окислительный стресс. Печень — основной орган детоксикации. По-видимому, при действии возбудителя инфекции образуется большое число токсических продуктов, активизирующих ПОЛ. В то же время активность АОС снижается: содержание SH-групп и активность каталазы ниже, чем у животных интактной группы. Следовательно, в печени имеет место окислительный стресс. ЛДГ достоверно повышается при отсутствии изменений в активности ЩФ, активность АсАТ увеличивается, АлАТ — фактически не изменяется (по сравнению с этими показателями у интактных животных), а γ -ГТП — снижается, то есть в печени увеличивается активность катаболизма белков.

Лечение мышей ципрофлоксацином (см. табл. 1) приводит к снижению уровня ПОЛ и МСМ, что свидетельствует об уменьшении ак-

Таблица 1. Биохимические показатели некоторых ферментов в крови мышей при протейном сепсисе и при его лечении

Показатель	Группы мышей				
	К (-)	1-я (К+)	2-я	3-я	4-я
ЩФ	42,05±4,50	141,2±5,9	42,3±4,2	27,40±2,54	42,1±5,2
ЛДГ _{общ}	4,3±0,5	6,26±0,39	4,30±0,65	5,59±0,32	4,40±0,33
ЛДГ ₁	0,050±0,005	0,09±0,01	0,040±0,007	0,06±0,02	0,050±0,007
АсАТ	0,35±0,05	0,76±0,08	0,34±0,02	0,71±0,08	0,37±0,68
γ -ГТП	0,25±0,02	0,45±0,05	0,51±0,02	0,38±0,06	0,26±0,02
АлАТ	0,20±0,02	0,67±0,09	0,61±0,02	0,20±0,07	0,21±0,08
МДА	1,5±0,5	15,01±1,50	6,30±0,86	7,05±0,89	1,53±0,92
ДК	45,5±2,5	122,3±8,7	58,02±1,96	54,4±8,4	47,90±2,41
МСМ	0,070±0,007	0,59±0,08	0,210±0,009	0,100±0,008	0,070±0,007
Гаптоглобин	0,35±0,05	2,75±0,33	0,51±0,07	0,41±0,10	0,35±0,05
Каталаза	3,5±0,5	2,83±0,30	3,19±0,65	3,20±0,46	3,50±0,27
SH-группы	18,5±2,5	19,63±1,70	17,14±2,76	18,76±2,2	18,50±2,36

Таблиця 2. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях интактных мышей и при протейном сепсисе

Показатель	Содержание фермента в тканях интактных мышей			Содержание фермента в тканях инфицированных мышей		
	миокард	почка	печень	миокард	почка	печень
ЩФ	0,148±0,010	0,445±0,030	0,168±0,01	0,16±0,01	0,57±0,07	0,16±0,04
ЛДГ	30,25±1,20	51,12±2,00	19,03±0,50	42,24±4,30	60,08±5,60	21,27±1,23
АсАТ	0,22±0,01	0,35±0,08	0,57±0,02	0,25±0,02*	0,52±0,08	0,64±0,08*
γ-ГТП	167,55±1,62	375,9±1,2	45,40±1,11	192,40±1,76*	405,3±11,2	32,62±3,20
АлАТ	0,19±0,01	0,29±0,02	0,52±0,03	0,21±0,01	0,43±0,05	0,58±0,08
МДА	17,25±1,00	24,11±1,20	26,11±1,21	29,40±3,48	32,19±4,60	33,22±3,02
ДК	92,14±6,10	205,1±11,3	311,3±9,5	156,0±16,23*	268,37±11,2*	477,25±10,65*
SH-группы	80,24±3,10	65,34±3,00	78,24±3,07	75,99±5,22	58,98±6,53	59,76±4,32
Каталаза	248,14±9,50	340,0±9,2	405,2±9,0	162,9±10,5*	207,11±16,80	194,80±10,63*

* p<0,01 по сравнению с интактными животными.

тивности воспалительного процесса. В ткани сердца мышей 2-й группы (табл. 3) отмечается изменение состояния АОС: содержание SH-групп повышается (по сравнению с этими показателями у нелеченных животных), но остается ниже, чем у интактных животных; активность каталазы снижается и становится даже ниже, чем у нелеченных животных, что, по-видимому, связано с угнетением микросомального и митохондриального окисления. Косвенным подтверждением этого является активация ЩФ, свидетельствующая об энергетическом состоянии в ткани миокарда. Об этом же свидетельствует и уровень активности ЛДГ (такой же, как у инфицированных животных). Активность АсАТ и АлАТ снижается и становится ниже уровня активности у

интактных животных. Активность же γ-ГТП резко увеличивается по сравнению с таковой у интактных и инфицированных животных. Эти данные свидетельствуют об активации синтеза белка при снижении процессов его катаболизма. По-видимому, активизируется синтез гликолитических ферментов, что можно рассматривать как адаптивную реакцию при сниженном процессе аэробного синтеза АТФ.

В почках животных 2-й группы содержание SH-групп такое же, как у интактных животных, а активность каталазы ниже. Низкий уровень АОС свидетельствует о нарушении функции митохондрии, снижении активности окислительных процессов в ткани. Энергодефицитное состояние менее выражено, чем у инфицированных животных.

Таблиця 3. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях мышей с протейным сепсисом, леченных ципрофлоксацином и полиоксидонием

Показатель	Содержание фермента в ткани мышей, леченных					
	ципрофлоксацином			полиоксидонием		
	миокард	почка	печень	миокард	почка	печень
ЩФ	0,47±0,12*	0,52±0,068*	0,190±0,036*	0,19±0,031*	0,45±0,04*	0,21±0,03*
ЛДГ	41,08±4,10	48,09±4,36	23,75±2,36	28,63±2,63	53,68±2,1	20,07±0,70
АсАТ	0,03±0,01	0,340±0,035	0,58±0,04	0,30±0,05	0,57±0,07	0,57±0,08
γ-ГТП	236,62±3,60*	364,36±3,3*	44,22±1,96*	180,8±2,03*	364,3±11,3*	44,74±1,65*
АлАТ	0,020±0,004	0,28±0,03	0,51±0,04	0,25±0,05	0,48±0,06	0,54±0,08
МДА	19,85±1,90	28,37±2,79	32,64±3,26	42,07±3,22 [#]	23,80±2,58 [#]	24,93±1,35 [#]
ДК	106,99±9,30 [#]	231,9±10,3 [#]	326,20±9,35 [#]	98,86±8,20 [#]	224,52±8,3 [#]	304,1±8,23 [#]
SH-группы	78,12±7,50	65,91±5,32	69,52±5,93	79,43±3,26*	63,75±5,32*	52,98±4,63*
Каталаза	112,6±10,2*	217,45±9,6*	203,46±10,23*	212,7±9,2*	372,65±9,3*	409,16±9,6*

Примечание. p<0,01; * по сравнению с интактными животными; [#] по сравнению с инфицированными животными.

В печени животных 2-й группы высокая активность ЩФ и ЛДГ свидетельствует об энергодефицитном состоянии в ткани. Уровень активности АсАТ, АлАТ и γ -ГТП такой же, как у интактных животных, то есть происходит нормализация синтеза белка. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что применение ципрофлоксацина снижает уровень воспалительного процесса, уменьшает интоксикацию, однако не приводит к восстановлению метаболических процессов в тканях.

При лечении полиоксидонием в крови концентрация МСМ, МДА, ДК остается выше, чем у интактных животных, но ниже, чем у нелеченных. Концентрация же гаптоглобина значительно снижается и достигает уровня концентрации у интактных животных. Анализ этих данных позволяет сделать вывод о снижении активности воспалительного процесса под влиянием препарата. Активность ЩФ нормализуется.

В миокарде животных 3-й группы снижается уровень ПОЛ, повышается активность каталазы. Происходит ускорение обмена белков, что можно рассматривать как благоприятный признак (табл. 3). В почках животных 3-й группы происходит нормализация процессов ПОЛ, при этом основную роль играет неферментативное звено АОС и, возможно, высокая активность супероксида дисмутазы (СОД). Активность АсАТ и АлАТ повышена, а γ -ГТП — нормализуется, то есть активированы процессы катаболизма белка, что может быть связано с увеличением скорости обновления мембран. Нормализация активности ЩФ и ЛДГ свидетельствует о достаточном энергообеспечении ткани. В печени животных 3-й группы отмечается снижение уровня ПОЛ, повышается активность АОС.

При лечении инфицированных мышей комбинацией препаратов в крови значительно снижается концентрация МДА и ДК, нормализуется уровень МСМ, гаптоглобина, каталазы, SH-групп. Также нормализуется активность ЩФ, АсАТ, АлАТ, γ -ГТП, то есть препараты оказывают выраженный терапевтический эффект.

У животных 4-й группы в миокарде отмечается нормализация показателей ПОЛ, в то же время активность АОС возросла, что привело к нормализации процессов ПОЛ (табл. 4). Снижение активности ЩФ и ЛДГ до уровня таковой интактных животных свидетельствует о нормализации энергетического обмена. Нормализация активностей АсАТ и АлАТ свидетельствует о повышении уровня синтеза белков в ткани, что, вероятно, связано с активацией репаративных процессов.

Аналогичная картина отмечается в почках: нормализуется уровень ПОЛ при активации АОС, что является критерием активации восстановительных процессов. Нормализуются показатели белкового обмена: активность АсАТ, АлАТ, γ -ГТП такая же, как у интактных животных. Критерием нормализации энергетических процессов является активность ЩФ и ЛДГ, которые достигли уровня у интактных животных. В печени животных 4-й группы отмечается полная нормализация метаболических процессов. Активация системы АОС способствовала нормализации процессов ПОЛ. Стабилизация окислительных процессов, по видимому, способствовала восстановлению клеточных мембран и процессов, зависящих от их состояния, в частности, в печени отмечается нормализация активности γ -ГТП (мембраносвязанного фермента). Нормализация активности ЩФ и ЛДГ свидетельствует о достаточной энергообеспеченности ткани.

Таблица 4. Показатели уровня ПОЛ, активности АОС и некоторых ферментов в тканях мышей с протейным сепсисом, леченных комбинацией препаратов

Показатель	Содержание фермента в ткани		
	миокард	почка	печень
ЩФ	0,148±0,010*	0,45±0,05*	0,165±0,010*
ЛДГ	31,07±1,10*	52,00±1,32*	9,35±0,72*
АсАТ	0,19±0,01	0,30±0,05	0,57±0,03
γ -ГТП	168,01±1,00*	374,12±15,20*	52,01±3,14*
АлАТ	0,19±0,01	0,290±0,046	0,53±0,03
МДА	16,85±1,10	23,35±1,42	27,03±1,45
ДК	91,36±0,72*	200,80±10,45*	319,53±8,65*
SH-группы	80,30±4,32 [#]	60,11±3,32 [#]	81,11±3,33 [#]
Каталаза	245,12±8,20 [#]	338,2±8,3 [#]	409,18±8,31 [#]

Примечание. $p < 0,01$; * по сравнению с интактными животными; [#] по сравнению с инфицированными животными.

Выводы

Анализ биохимических показателей метаболических процессов в крови и тканях инфицированных мышей, получавших комбинированную терапию, показал, что под влиянием

лечения полностью снимаются интоксикационная нагрузка, воспалительный процесс, активируются репаративные процессы, нормализуется энергетический обмен. Показана высокая эффективность выбранного метода лечения.

Список литературы

1. Внутрибольничные инфекции. Под ред. Р.П. Венцел; Пер. с англ. М.: Медицина, 1990. 656 с.
2. Горшечникова Э.В. Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. Клини. антибиотикотерапия 1999; 1 (1): 41–43.
3. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. Клини. микробиол. и антимикробн. химиотерапия 2000; 1, 2: 16–30.
4. Kato T. Clinical and bacteriological studies on panipenem/betamipron in pediatrics. Japanese J. Antibiotics 1998; 51 (4): 286–297.
5. Rotter M., Koller W. Ein Europaischer Test zur Wirksamkeitsprufung von Verfahren fur die Antiseptische Handwaschung. Hyg. Med. 1991; 16: 4–11.
6. Крутиков М.Г., Алексеев А.А., Еропкина А.Г. Госпитальная инфекция в ожоговом стационаре. Клини. фармакол. и терапия 1998; 7, 2: 7–13.
7. Кузин И.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. 687 с.
8. Наржигов С.Р., Имиеницкая В.Ф. Послеоперационные гнойные осложнения при интракраниальных вмешательствах. Вопросы нейрохирургии 1996; 2: 28–30.
9. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections. Cur. Opin. Infect. Dis. 1995; 8: 272–274.
10. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and opher scientific purposes. Strasbourg. Council Treatu Series 1987; 123. 52 p.
11. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Доклады АН СССР 1979; 247, 6: 1513–1516.
12. Чевари С., Андел Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лаб. дело 1991; 10: 9–13.
13. Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. СФ — метрическое определение содержания ГПЛ в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
14. Торчинский Ю.М. Определение SH-групп при помощи 5–5'-дитио-бис (2-нитробензоата): Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М.: Наука, 1971: 97–99.
15. Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии. Лаб. дело 1983; 3: 25–28.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПРОТЕЙНОМУ СЕПСИСІ

А.Я. Циганенко, М.М. Мішина, Т.В. Горбач

В досліді на мишах лінії BALB/c JLaCSto вивчена ефективність терапії протейного сепсису ципрофлоксацином, поліоксидонієм та їх сполученням. Встановлено, що застосування ципрофлоксацину знижує рівень запального процесу, зменшує інтоксикацію, однак не приводить до відновлення метаболічних процесів у тканинах. Комбінація препаратів справляє виразну терапевтичну дію: зупиняється запальний процес, цілком знімається інтоксикація, відновлюються метаболічні процеси в печінці, нирках, міокарді тварин. Для лікування протейної інфекції рекомендовано комбінацію препаратів.

Ключові слова: протейний сепсис, миші, ципрофлоксацин, поліоксидоній, метаболічні процеси в тканинах, біохімічні показники крові.

PECULIARITY OF METABOLISM IN EXPERIMENTAL PROTEUS SEPSIS

A.Ya. Tsyganenco, M.M. Mishina, T.V. Gorbach

The effectiveness of antibiotics, immunomodulators and their combination in treatment of the protey-sepsis BALB/c JLaCSto mice was studied. The data observed showed the normalization of metabolic processis, decrease of inflammation and intoxication as a positive results of cyprofloxacin treatment. The preparates combination increased the positive effects of treatment and resulted in normalization of blood and organs biochemical metabolic tests, essential decrease of intoxication indexes and stop of inflammation. Thus the results of investigations leads us to conclusion, that just the combination of preparates in proteus sepsis treatment.

Key words: proteus sepsis, mice, ciprofloxacin, polyoxidoni, metabolic processis in tissue, biochemical indexes in the blood.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АНАТОКСИНА СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕЙ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

А.Я. Цыганенко, В.В. Минухин, В.Л. Ткаченко

Харьковский государственный медицинский университет

С целью профилактики синегнойной ожоговой инфекции рекомендуется применение липосомальной формы синегнойного анатоксина. Показано, что применение фосфатидилэтаноламиновых липосом липосомальной формы синегнойного анатоксина активизирует иммунные реакции в организме экспериментальных животных.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, ожоги, липосомы.

Несмотря на непрерывный поиск новых антибактериальных препаратов, разработку новых хирургических приемов и внедрение современных медицинских технологий, проблема борьбы с госпитальными гнойно-септическими инфекциями (ГГСИ) остается одной из наиболее сложных и актуальных. *Pseudomonas aeruginosa* занимает одно из ведущих мест в этиологической структуре ГГСИ. Удельный вес синегнойной инфекции постоянно возрастает, особенно у пациентов с ожогами. Ожоговая инфекция, обусловленная *P. aeruginosa*, является причиной сепсиса в 76–80 %, а летальность среди септических больных достигает 50–90 %. Синегнойная палочка обладает высокой природной и приобретенной полирезистентностью к антибактериальным препаратам, что создает существенные трудности при лечении *Pseudomonas*-инфекции [1]. Поэтому одним из перспективных направлений в борьбе с ней является вакцинация ожоговых больных.

Материал и методы. Для получения липосомальной формы синегнойного анатоксина (ЛФСА) использовали мультисамельные фосфатидилэтаноламиновые липосомы (ФЭЛ), разработанные на харьковском предприятии «Биолек» [2], и синегнойный анатоксин, разработанный в лаборатории ожоговых инфекций НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН [3]. Для изучения иммуномодулирующих свойств ЛФСА использовали контактную модель термического ожога по Ц.К. Чантурии [4] в модификации В.В. Минухина с соавт. [5]. В результате получали асептические ожоги III степени 10 % поверхности тела животных.

Иммунизацию лабораторных животных начинали сразу после нанесения термического повреждения. Животные были разделены на 5 групп. Животных 1-й группы иммунизировали анатоксином, включенным в ФЭЛ (ЛФСА), где количество липидов составляло

0,75 мг/мышь (37,5 мг/кг). Мыши 2-й группы (ЛА) получали одну подкожную инъекцию анатоксина без какого-либо адъюванта в дозе 15 мкг/мышь (750 мкг/кг) с одновременным внутрибрюшинным введением липосом в количестве 0,75 мг/мышь (37,5 мг/кг) в объеме 0,2 мл (анатоксин и липосомы предварительно не смешивали). Мышей 3-й группы иммунизировали анатоксином, сорбированным на гидроокиси алюминия. Животным 4-й группы вводили только липосомы в указанной дозе. Экспериментальные животные 5-й группы были контрольными (животные с 10%-ным ожогом III степени, которым внутрибрюшинно был введен 0,85%-ный раствор стерильного раствора хлорида натрия). Влияние ЛФСА на иммунологический статус мышей с термической травмой изучали по их реакции на введение Т-зависимого антигена — эритроцитов барана [6, 7].

Результаты и их обсуждение. Формирование иммунного ответа на эритроциты барана у мышей с термической травмой контрольной группы удалось выявить только на протяжении 28 суток наблюдения, до более поздних сроков животные не доживали. В результате ожоговой травмы количество литических концентраций (КЛК) в селезенке обожженных животных увеличивается в 50 раз в первые сутки после травмы по сравнению с нормой (табл. 1), сохраняясь на высоких цифрах на протяжении всего срока эксперимента (исключение 3-и сутки) и достоверно превышая аналогичный показатель среди животных всех опытных групп до 7-х суток наблюдения. Среди мышей, иммунизированных анатоксином, его липосомальной формой и интактными липосомами, этот показатель в первые 5 суток наблюдения оставался на уровне нормы, и только к 7–21-м суткам он повышался в несколько раз по сравнению с уровнем у здоро-

Таблица 1. Морфологические и функциональные показатели клеток селезенки мышей с термической травмой, иммунизированных липосомальной формой синегнойного анатоксина (n=10)

Время после иммунизации, сут	Показатель	Липосомальный анатоксин		Анатоксин без адьюванта	Липосомы (ФЭЛ)	Контроль
		внутри ФЭЛ	в сочетании с ФЭЛ			
1	ЯСК, $\times 10^6$	75,4 \pm 3,1	74,4 \pm 2,9	111,9 \pm 6,4*	117,9 \pm 9,3*	69,8 \pm 4,7
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	0,2 \pm 0,02*	0,2 \pm 0,02*	0,7 \pm 0,1	0,6 \pm 0,04	0,6 \pm 0,1
	КЛК	4,2 \pm 0,4*	3,7 \pm 0,4*	2,6 \pm 0,7*	4,6 \pm 0,5*	158 \pm 35,7
3	ЯСК, $\times 10^6$	70,8 \pm 2,4*	82,9 \pm 3,4*	119,3 \pm 12,6	110,4 \pm 8,1	135,9 \pm 10,2
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	0,2 \pm 0,01*	0,3 \pm 0,02*	1,3 \pm 0,2	0,5 \pm 0,04*	1,0 \pm 0,2
	КЛК	4,8 \pm 0,2*	4,4 \pm 0,4*	4,7 \pm 0,8*	4,4 \pm 0,4*	6,6 \pm 1,1
5	ЯСК, $\times 10^6$	320,0 \pm 21*	263,6 \pm 18*	161,9 \pm 9,9*	223,1 \pm 18*	111,4 \pm 10,7
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	0,7 \pm 0,07	0,8 \pm 0,05	1,9 \pm 0,1*	0,8 \pm 0,07	1,0 \pm 0,3
	КЛК	4,9 \pm 0,2*	5,2 \pm 0,4*	2,9 \pm 0,4*	4,7 \pm 0,3*	29,8 \pm 7,7
7	ЯСК, $\times 10^6$	271,0 \pm 27*	49,4 \pm 4,6	55,1 \pm 9,8	148,1 \pm 8,9*	70,6 \pm 16,3
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	1,2 \pm 0,2	0,2 \pm 0,03*	0,2 \pm 0,05*	0,5 \pm 0,03	0,8 \pm 0,3
	КЛК	14,1 \pm 3,1*	10,2 \pm 1,3*	4,2 \pm 1,2*	5,0 \pm 0,3*	17,9 \pm 4,5
14	ЯСК, $\times 10^6$	182,7 \pm 21*	232,3 \pm 23,6	36,9 \pm 5,1*	248,4 \pm 16,7	278,1 \pm 19,8
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	0,9 \pm 0,2*	0,7 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,03*	0,9 \pm 0,2*	3,04 \pm 0,1
	КЛК	13,9 \pm 3,0*	7,9 \pm 1,4*	16,4 \pm 1,9*	7,1 \pm 1,3*	65,7 \pm 13,3
21	ЯСК, $\times 10^6$	195,8 \pm 20,6	299,4 \pm 22*	342,5 \pm 20*	357,9 \pm 13*	205,5 \pm 15,0
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	0,5 \pm 0,07*	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2	1,16 \pm 0,2
	КЛК	27,3 \pm 1,2*	4,2 \pm 0,6*	21,8 \pm 4,1*	6,1 \pm 0,5*	11,4 \pm 0,6
28	ЯСК, $\times 10^6$	324,1 \pm 29*	288,8 \pm 12*	364,0 \pm 15*	360,4 \pm 16,5	410,0 \pm 30,5
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	0,9 \pm 0,2*	1,5 \pm 0,7*	1,2 \pm 0,3*	2,2 \pm 0,4	2,9 \pm 0,2
	КЛК	6,1 \pm 1,4*	2,9 \pm 0,7*	24,8 \pm 7,7*	7,2 \pm 0,2*	17,8 \pm 2,8
35	ЯСК, $\times 10^6$	355,3 \pm 24,9	255,5 \pm 21,1	299,2 \pm 16,6	315,6 \pm 19,3	—
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	1,3 \pm 0,1	0,8 \pm 0,3	1,04 \pm 0,2	0,9 \pm 0,2	
	КЛК	9,3 \pm 0,9	6,2 \pm 1,3	4,4 \pm 1,7	10,7 \pm 1,9	
42	ЯСК, $\times 10^6$	219,4 \pm 22,1	60,9 \pm 12,5	231,8 \pm 12,6	232,9 \pm 18,4	—
	ЯСК на мг, $\times 10^6$	1,9 \pm 0,5	0,2 \pm 0,03	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	
	КЛК	9,8 \pm 2,2	7,8 \pm 1,5	1,9 \pm 0,9	8,9 \pm 0,9	

Примечания: 1. ЯСК — ядросодержащие клетки, КЛК — литические концентрации. 2. * Достоверные отличия показателей от контрольных ($p \leq 0,001$).

вых контрольных животных, иммунизированных ЛФСА, что свидетельствовало об увеличении функциональной активности ядросодержащих клеток (ЯСК) селезенки мышей указанной группы в данный период.

Аналогичный рост показателей КЛК у животных, иммунизированных анатоксином, сорбированным на гидроокиси алюминия, отмечается в более поздние сроки (14–28-е сутки). При анализе количества ЯСК селезенки мышей как опытных, так и контрольной групп не прослеживается четко выраженной тенденции в динамике названного показателя. При анализе количества иммунных розеткообра-

зующих клеток (РОК) отмечается достоверное увеличение данного показателя на протяжении всего эксперимента (по сравнению с ожоговым контролем) как в процентном отношении, так и по абсолютным цифрам среди животных, иммунизированных интактными ФЭЛ, а также ЛФСА (табл. 2).

В группе экспериментальных животных, которых иммунизировали анатоксином без липосом, увеличение РОК отмечается с 5-х суток наблюдения. Использование липосом способствовало усилению пролиферативных процессов в селезенке мышей, о чем свидетельствует динамика изменения ИС (табл. 3).

Таблиця 2. Кількість розеткообразующих клеток в селезенке мышей с термической травмой, иммунизированных липосомальной формой синегнойного анатоксина (n=10)

Время после иммунизации, сут	Липосомальный анатоксин		Анатоксин без адьюванта	Липосомы (ФЭЛ)	Контроль
	внутри ФЭЛ	в сочетании с ФЭЛ			
1	1,4±0,3*	0,8±0,1	0,6±0,2	2,9±0,3*	0,7±0,2
	1,1±0,2*	0,6±0,1	0,9±0,4	3,2±0,2*	0,5±0,1
3	1,7±0,3*	1,3±0,2*	0,8±0,3	2,1±0,3*	0,9±0,3
	1,1±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	2,2±0,2*	1,1±0,3
5	1,6±0,2*	1,2±0,1	1,4±0,3*	1,1±0,2	1,0±0,4
	5,2±0,7*	3,0±0,2*	2,2±0,4*	2,1±0,3*	1,2±0,5
7	1,9±0,3*	0,9±0,1	1,2±0,2*	1,0±0,2*	0,6±0,1
	4,2±0,7*	0,5±0,06	0,7±0,1	1,5±0,2*	0,4±0,1
14	2,5±0,4*	2,2±0,1*	2,3±0,2*	1,9±0,3*	1,08±0,2
	2,6±0,5	4,9±1,0*	0,9±0,1*	4,4±0,9*	2,9±0,2
21	2,9±0,5*	1,8±0,1*	1,6±0,1	1,5±0,2	1,1±0,3
	1,6±0,2*	3,4±0,8*	5,9±1,2*	5,5±1,2*	2,4±0,2
28	0,8±0,07	2,0±0,2*	1,9±0,3*	1,7±0,2*	1,2±0,4
	5,4±1,1*	5,7±2,2*	7,7±1,9*	5,5±0,4*	4,9±0,4
35	3,6±0,4	2,3±0,1	1,8±0,3	3,0±0,4	—
	4,5±0,2	6,3±1,8	4,1±1,1	9,2±1,3	—
42	3,9±0,6	1,9±0,1	0,6±0,1	3,7±0,4	—
	4,7±0,2	0,3±0,2	1,2±0,3	7,5±0,7	—

Примечания: 1. В числителе — %, в знаменателе — абс. ч. (x10⁶). 2. * Достоверные отличия показателей от контрольных (p≤0,001).

Таблиця 3. Динамика тимусного и селезеночного индексов мышей с термической травмой, иммунизированных липосомальной формой синегнойного анатоксина (n=10)

Время после иммунизации, сут	Липосомальный анатоксин		Анатоксин без адьюванта	Липосомы (ФЭЛ)	Контроль
	внутри ФЭЛ	в сочетании с ФЭЛ			
1	3,5±0,3*	2,6±0,3	2,7±0,2	1,9±0,3*	2,9±0,2
	16,9±1,4*	19,4±1,9*	8,3±0,7*	9,3±0,50*	6,6±0,5
3	3,7±0,1*	2,6±0,2	1,7±0,2*	1,6±0,1*	2,6±0,3
	18,7±0,7*	16,6±0,8*	5,8±1,6	10,6±0,5*	7,3±0,5
5	2,1±0,1*	1,1±0,2*	2,6±0,2	1,6±0,1*	2,5±0,3
	21,3±0,8*	14,1±0,7*	4,9±0,2	13,6±0,9*	6,4±0,9
7	1,2±0,2	1,7±0,3	1,9±0,3*	1,3±0,1	1,4±0,2
	14,7±3,4*	13,9±1,9*	11,7±1,3*	13,3±0,5*	5,8±0,7
14	2,0±0,2*	1,9±0,4*	1,8±0,2*	1,4±0,2*	3,3±0,9
	10,8±1,8*	14,9±1,3*	10,5±2,2*	18,4±2,4*	5,1±0,3
21	1,7±0,1*	2,8±0,3*	1,4±0,3	1,4±0,2	1,1±0,2
	10,5±1,6*	13,1±2,1	12,5±1,6	15,6±2,7*	13,7±2,4
28	1,3±0,1*	2,0±0,3*	1,2±0,2*	1,1±0,1*	3,1±0,4
	5,04±0,8	13,7±5,1	18,2±3,5	8,7±1,3	8,5±0,9
35	1,7±0,1	2,3±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2	—
	5,8±0,7	18,8±4,3	14,1±2,3	10,8±0,9	—
42	1,6±0,1	2,5±0,2	1,6±0,2	2,4±0,3	—
	5,9±0,7	15,2±2,2	14,7±2,5	12,1±0,8	—

Примечания: 1. В числителе — тимусный индекс, в знаменателе — селезеночный. 2. * Достоверные отличия показателей от контрольных (p≤0,001).

Так, у мишей, которых иммунизировали ЛФА, селезеночный индекс в 2–4 раза выше контрольных показателей в разные сроки наблюдения. У экспериментальных животных, которым вводили интактные липосомы и анатоксин в сочетании с ФЭЛ, данный показатель также достоверно выше контрольных цифр, но коэффициент увеличения ниже в 1,5–3,0 раза. Увеличение ИС у животных, иммунизированных анатоксином, сорбированным гидроокисью алюминия, наблюдается только с 14-х суток эксперимента. Четкой тенденции в изменении тимусного индекса не прослеживается.

Список литературы

1. Калиниченко Н.Ф., Дьяченко В.Ф., Старобинец З.Г. и др. Антибиотикочувствительность штаммов возбудителей, выделенных в клиниках г. Харькова в 1990–1997 гг. от больных с гнойно-воспалительными процессами. Эксперим. і клін. медицина 1999; 2: 61–62.
2. Иванова Н.Н., Петров В.Н., Каплун А.П. и др. Влияние липосомального препарата аминифосфатида на лизис эритроцитов. Вестник АМН СССР 1990; 6: 38–40.
3. Бродина Н.С., Вовк В.А., Александров А.Д., Мороз А.Ф. Протективные свойства анатоксина, полученного из гомогенного препарата экзотоксина *A. Pseudomonas aeruginosa*. Журн. микробиол. 1989; 6: 3–8.
4. Чантурия Ц.К. Сравнительная оценка эффективности антибиотиков и иммунопрепаратов при профилактике и лечении синегнойной инфекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 23 с.
5. Минухин В.В., Шамрай В.Г., Губина-Вакулук Г.И. и др. Устройство для нанесения дозированного ожога мелким животным. Мед. реф. журн. 1985; 4, 12. 3621: 66.
6. Минухин В.В., Бродина Н.С., Цыганенко А.Я. и др. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток облученных мышей, иммунизированных липосомальной формой анатоксина *Pseudomonas aeruginosa*. Журн. микробиол. 1993; 6: 79–81.
7. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фримеля. М.: Медицина, 1985: 109–112.

ВПЛИВ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ АНАТОКСИНУ СИНЬОГНІЙНОЇ ПАЛИЧКИ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ МИШЕЙ З ТЕРМІЧНОЮ ТРАВМОЮ

А.Я. Цыганенко, В.В. Минухин, В.Л. Ткаченко

З метою профілактики синьогнійної опікової інфекції рекомендується застосування липосомальної форми синьогнійного анатоксину. Показано, що використання фосфатидилетаноламінових ліпосом і липосомальної форми синьогнійного анатоксину активізує імунні реакції в організмі експериментальних тварин.

Ключові слова: *Pseudomonas aeruginosa*, опіки, ліпосоми.

LIPOSOMAL FORM OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA TOXOID AND IMMUNOLOGICAL INDEXES OF MICE WITH BURNS

A.Ya. Tsyganenko, V.V. Minukhin, V.L. Tkachenko

Liposomal form of *Pseudomonas aeruginosa* toxoid is recommended for the prophylaxis of *Pseudomonas aeruginosa* born infection. It is established, that the use of phosphatidylethanolamine liposomes and liposomal form of *Pseudomonas aeruginosa* toxoid activate immune reactions in organism of experimental animals.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, burns, liposomes.

Выводы

1. Применение фосфатидилэтаноламиновых липосом в качестве адъюванта при иммунизации мышей с термической травмой способствует формированию полноценного иммунного ответа на введение Т-зависимого антигена (эритроцитов барана).

2. Липосомы усиливают пролиферативные процессы в селезенке экспериментальных животных, что выражается в более быстрой нормализации гемолизинпродуцирующей и розеткообразующей функций спленоцитов мышей, иммунизированных липосомальной формой анатоксина синегнойной палочки.

РОЛЬ БАКТЕРОИДОВ В РАЗВИТИИ СЕПСИСА

*С.В. Бирюкова, В.Ф. Дьяченко, А.М. Марющенко, Ю.А. Ягнюк,
З.Г. Старобинец, И.Ю. Кучма, А.И. Ягнюк, А.В. Бакуменко*

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова

АМН Украины, г. Харьков

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведено бактериологическое исследование крови септических больных с гнойными осложнениями после хирургических вмешательств на органах брюшной полости. В 27,7 % проб крови идентифицированы бактероиды. Выделенные штаммы бактероидов характеризовались повышенной устойчивостью к пенициллинам и цефалоспорином I–II поколения.

Ключевые слова: анаэробная инфекция, антибактериальные препараты.

Сепсис является одним из наиболее серьезных осложнений гнойно-воспалительных процессов. Несмотря на применение новейших антибиотиков, внедрение новых методик медикаментозного и хирургического лечения, смертность при сепсисе остается очень высокой [1]. По данным американских исследователей, она составляет 22–29 % [2]. В странах СНГ этот показатель достигает 30–50 % [3].

Этиологическая структура септицемий довольно разнообразна, однако на основании определения геномного профиля возбудителей было показано, что чаще всего они обусловлены микроорганизмами, заселяющими носоглотку и кишечный тракт, которые в силу ряда причин проникают в кровяное русло и начинают циркулировать в нем [4].

Анаэробный сепсис наиболее часто вызывают бактероиды [5, 6]. В 1955 г. Prevot впервые выделил чистую культуру *B. fragilis* из крови больной с послеродовым сепсисом. У больной развилась геморрагия, затем желтуха, и больная погибла. На вскрытии обнаружены абсцесс и некроз печени, бронхопневмония.

Клиническая картина анаэробного сепсиса характеризуется рядом особенностей: тяжелым течением с развитием ДВС-синдрома, быстрым метастазированием гнойных очагов в крупные суставы, брюшную и плевральную полости, легкие, головной мозг и другие жизненно важные органы, нередким развитием тромбозов и эмболий [5].

Способность бактероидов, как и других неспорообразующих анаэробных бактерий (НАБ), самостоятельно вызывать развитие патологического процесса долгое время ставилась под сомнение, так как они являются представителями нормофлоры кишечника и из патологического материала выделяются чаще всего в ассоциациях с другими микроорганизмами. Однако исследования [7] компонентов микробной

клетки показали наличие у бактероидов, наряду с универсальными факторами вирулентности (капсула, пили, эндотоксин), еще и ряда экзоферментов — коллагеназы, нейраминидазы, дезоксирибонуклеазы, фибриназы, фибринолизина.

В 2002 г. A. Rokosz et al. [2] провели сравнительное исследование биологической активности эндотоксинов, выделенных из штаммов р. *Bacteroides* (референтных и клинических). Установлено, что наиболее высокой активностью обладали липополисахаридные комплексы, выделенные из штаммов *B. fragilis* и *B. thetaiotaomicron*, что, безусловно, важно с точки зрения клинического значения данных возбудителей, так как липополисахарид грамотрицательных бактерий (эндотоксин) считается одним из самых мощных пусковых механизмов сепсиса. Поэтому при проведении антибиотикотерапии следует помнить, что эндотоксин выделяется как в процессе жизнедеятельности микроорганизмов, так и вследствие их гибели под действием антибиотиков, причем степень выделения эндотоксина неодинакова при воздействии различных антибиотиков [1].

L. Mundy и C. Sears (1996) [3] удалось выделить штаммы бактероидов, продуцирующие энтеротоксин (термостабильный экстрацеллюлярный белок с молекулярной массой 20 КД), причем энтеротоксигенные штаммы бактероидов выделялись не только из фекалий больных дизентерией, но и из проб крови (свыше 20 % гемокультур бактероидов продуцировали энтеротоксин). Однако, несмотря на данные последних лет об этиологической значимости бактероидов в развитии септических процессов, многие вопросы остаются не решенными.

В связи со сказанным целью предпринятого исследования стало изучение роли бактероидов в возникновении септических состояний.

Матеріал і методи. В течение 2001–2003 гг. изучено 186 проб крови больных хирургического профиля с гнойными осложнениями после оперативных вмешательств по поводу холецистита, аппендицита, кишечной непроходимости, у которых имелись признаки сепсиса.

Забор, транспортировку образцов крови осуществляли в соответствии с нормативными документами. Для выделения аспорогенных анаэробных бактерий посева осуществляли на полужидкий обогащенный тиогликолевый агар с последующим высевом на твердые среды (кровяной агар, тиогликолевый анаэробный гемагар).

Идентификацию и определение антибиоточувствительности анаэробных возбудителей проводили согласно [8].

Результаты. В процессе проведенного бактериологического исследования установлено, что из крови септических больных наиболее часто выделяются стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, бактероиды и анаэробные кокки. Всего выделено и идентифицировано 119 штаммов условно-патогенных микроорганизмов; из них 27 штаммов бактероидов. Бактероиды выделены в монокультуре у 19 больных, в ассоциации с другими микроорганизмами — у 8 больных. Двадцать три штамма были отнесены к *V. Fragilis*, у 4 штаммов видовой принадлежность не установлена в связи с атипичными видовыми свойствами.

У всех выделенных штаммов бактероидов была изучена чувствительность к антибактериальным препаратам, применяемым в лечении анаэробной инфекции. Был также проведен сравнительный анализ антибиотикорезистентности свежевыделенных штаммов и 28 штаммов бактероидов, хранящихся в лаборатории в лиофилизированном состоянии, которые были выделены в 1991–1993 гг. Результаты исследования представлены в таблице.

Чувствительность к антибиотикам бактероидов, выделенных в крови больных сепсисом

Антибиотики	Кол-во чувствительных штаммов, %	
	1991–1993	2001–2003
Бензилпенициллин	10,2	8,1
Полусинтетические пенициллины	12,6	9,7
Цефалоспорины I–II поколения	3,8	3,0
Макролиды	61,4	58,6
Хлорамфеникол	78,5	70,4
Линкомицин	36,5	32,3
Метронидазол	98,9	96,7

Установлено, что как в 1991–1993, так и 2001–2003 гг. наиболее активными в отношении бактероидов были такие антибактериальные препараты, как хлорамфеникол, метронидазол, макролиды (количество чувствительных штаммов более 50 %).

Менее эффективно использование линкомицина. Сохраняется повышенная устойчивость бактероидов к пенициллинам и цефалоспорином I–II поколения, что связано с природно-детерминированной продукцией различных β -лактамаз.

Обсуждение результатов. Полученные данные подтверждают этиологическое значение бактероидов в возникновении септических состояний у больных с гнойными осложнениями после хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

Выделенные штаммы бактероидов обладают высокой резистентностью к различным антибактериальным препаратам.

Единого мнения относительно механизмов формирования резистентности бактероидов к широкому спектру антибиотиков на сегодняшний день не существует. Некоторые авторы утверждают, что природная устойчивость бактероидов к антибиотикам обусловлена их способностью обмениваться плазмидами с другими бактериями [7].

По данным J. Williams [9], в основе развития антибиотикорезистентности у бактероидов лежит не плазмидная, а хромосомная изменчивость.

М. Качерес с соавт. [10] установлено, что 75 % штаммов *V. fragilis* продуцируют β -лактамазы, большинство из которых относятся к цефалоспориномам.

Появление устойчивых штаммов бактероидов является важным фактором, осложняющим лечение генерализованных форм данной инфекции. В связи с этим возрастает значение постоянного мониторинга чувствительности бактероидов к применяемым в клинике антибиотикам.

Проведенный сравнительный анализ показал, что статистически значимого изменения чувствительности клинических штаммов бактероидов к антибиотикам, широко применяемым в лечении анаэробной инфекции, за последние 10 лет не наблюдается. Полученные результаты подтверждают правомерность эмпирического назначения этих препаратов при подозрении на бактероидный сепсис до получения окончательного результата бактериологического исследования.

Выводы

1. Бактероиды выделены из 22,7 % проб крови больных сепсисом, развившимся после хирургических вмешательств в органах брюшной полости.

2. Выделенные штаммы бактероидов характеризовались повышенной устойчивостью к пенициллинам и цефалоспорином I–II поколения. Наиболее высокой эффективностью в

отношении данной группы микроорганизмов обладали хлорамфеникол, метронидазол, макролиды.

Список литературы

1. Саенко В.Ф. Сепсис: Сепсис и антибактериальная терапия (Сб. статей и рефератов). К., 1997: 4–6.
2. Rokosz A., Fiejka M., Gorska P. et al. Use of reactions with *Limulus amoebocyte lysate* (LAL) to determine biological activity of lipopolysaccharides from reference and clinical strains of the *Bacteroides fragilis* group. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 2002; 23 (2): 365–369.
3. Mundy L.M., Seares C.L. Detection of toxin production by *Bacteroides fragilis*: assay development and screening of extraintestinal clinical isolates. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23 (2): 269–276.
4. Munson E.L., Diekema D.I., Beekmann S.E. et al. Detection and treatment blood stream infection: Laboratory reporting and antimicrobial management. *J. Med. of Clin. Microbiol.* 2003; 41, 1: 495–497.
5. Зубков М.Н., Меньшиков Д.Д., Гугуцитзе Е.Н. и др. Микробиологическая диагностика смешанных анаэробно-аэробных инфекций в хирургии. *Антибиотики и химиотерапия* 1995; 40, 2: 46–50.
6. Малафеева Э.Ф., Граменицкий А.Б., Шевьева Е.Н. и др. Микробиология и иммунология гнойной хирургической инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами. *Вестн. РАМН* 1996; 2: 44–45.
7. Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Пашков Е.П. и др. Состояние проблемы инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробными бактериями. *Вестн. РАМН* 1996; 2: 2–8.
8. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами (Методичні рекомендації). Харків, 2000. 35 с.
9. Williams J.D. Antibiotic resistant in hospital pathogens-acquisition or spread? *Intern. J. of Antimicrobial Agents* 2001; 18: 295–298.
10. Качерес М., Норд К.Э., Веинтуб А. Экологические аспекты чувствительности к антибиотикам анаэробных бактерий. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия* 2001; 3, 1: 39–46.

РОЛЬ БАКТЕРОЇДІВ У РОЗВИТКУ СЕПСИСУ

С.В. Бірюкова, В.Ф. Д'яченко, А.М. Марющенко, Ю.А. Ягнюк, З.Г. Старобінець, І.Ю. Кучма, А.І. Ягнюк, А.В. Бакуменко

Проведено бактеріологічне дослідження крові септичних хворих з гнійними ускладненнями після хірургічних втручань на органах черевної порожнини. В 27,7 % проб крові ідентифіковано бактероїди. Виділені штами бактероїдів мали підвищену стійкість до пеніцилінів і цефалоспоринів I–II покоління.

Ключові слова: анаеробна інфекція, антибактеріальні препарати.

ROLE BACTERIOIDS IN DEVELOPMENT OF SEPSIS

S.V. Birukova, V.F. Djachenko, A.M. Marushenko, Yu.A. Jagnjuk, Z.G. Starobiniec, I.Yu. Kuchma, A.I. Jagnjuk, A.V. Vakumenko

The bacteriological research of blood of the septic patients with purulent complications after surgical operations on bodies of the abdominal cavity is carried out. In 27,7 % tests of blood are identified bacterioids. Allocated strains of the bacterioids had the increased stability to penicillin and cephalosporins of 1–2 generations.

Key words: anaerobic infection, antibacterial preparation.

ЭТИОЛОГИЯ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ИХ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

В.В. Бойко, Д.В. Минухин, Е.М. Климова, Н.В. Красносельский

Харьковский государственный медицинский университет

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков

Изучена этиология гнойно-деструктивных заболеваний легких (ГДЗЛ) и определена чувствительность к антибиотикам основных возбудителей этой группы заболеваний. Установлено, что основными возбудителями ГДЗЛ являются *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Для лечения инфекции стрептококковой этиологии рекомендованы цефепим, цефалексин, рефлин, фузидин; для лечения стафилококковой — тиенам, канамицин, клафоран, фузидин; для лечения синегнойной легочной инфекции — ампициллин, цефотаксим или цифран.

Ключевые слова: *гнойно-деструктивные заболевания легких, штаммы микроорганизмов, антибиотикотерапия.*

В настоящее время прослеживается четкая тенденция к повсеместному росту числа больных с заболеваниями органов дыхания, утяжелению воспалительного процесса в легких, увеличению осложненных форм легочных деструкций [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких (ГДЗЛ), тенденции к уменьшению их числа не наблюдается. Причем, по данным научной литературы, отмечается увеличение случаев тяжелого и осложненного течения легочных заболеваний [2].

Из числа названных осложнений наиболее грозными являются пиоторакс, кровотечение и сепсис. Удельный вес осложненных форм, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет от 15,8 до 43,6 % [3–5]. Летальность при неосложненных формах легочных деструкций составляет от 1,6 до 15,6 %, а при осложненных — 54,0 % [6–8]. Ретроспективное исследование результатов лечения больных с неспецифическими ГДЗЛ показывает, что примерно в половине случаев возникает нестабильное состояние клинического выздоровления с реальной угрозой рецидива воспалительного процесса. Поскольку страдающие этими заболеваниями пациенты — люди трудоспособного возраста, становится ясна социально-экономическая актуальность данной проблемы.

Особое влияние на возможное осложненное течение и рецидив заболевания оказывают следующие факторы: резистентность организма больного; вид микробной флоры и правильно подобранная схема антибиотикотерапии; соотношение альтернативно-пролиферативных процессов [9, 10]. Патологиче-

ский процесс в легких при этом характеризуется динамизмом, и на фоне неадекватной терапии одна форма течения заболевания может переходить в другую, более тяжелую.

В настоящее время считается, что этиологический фактор ГДЗЛ — это полимикробная инфекция в виде анаэробно-аэробных ассоциаций микроорганизмов, среди которых ведущую роль играют неспорообразующие анаэробы (*B. fragilis*, стрептококки и др.), золотистый стафилококк, грамотрицательные аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и др.) [11, 12]. Так называемые «стерильные» деструкции во многих случаях представляют собой патологические процессы, вызванные анаэробной флорой [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение этиологии ГДЗЛ, а также чувствительности к наиболее широко применяемым в клинике антибиотикам их основных возбудителей.

Материал и методы. От 140 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями легких и плевры, находившихся на лечении в Институте общей и неотложной хирургии АМН Украины, было выделено 152 штамма микроорганизмов. Материалом для исследований являлась мокрота, плевральный экссудат, гной из очагов деструкции, который помещали в пробирку с мясопептонным бульоном для выделения стафилококков, а другой — в сахарный для выделения стрептококков. Посевы инкубировали в течение 18–20 ч при температуре 37 °С. Выросшие культуры микроорганизмов засеивали на чашки Петри с кровяным и желточно-солевым агаром, после чего

инкубировали 18–20 ч при той же температуре. Для выделения патогенных грибов использовали среду Сабуро. Идентификацию выделенных чистых культур бактерий проводили по общепринятым методам (Приказ Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»).

Чувствительность выделенных клинических штаммов к антибиотикам (пенициллин, оксациллин, ампициллин, гентамицин, эритромицин, линкомицин, рифампицин, стрептомицин, амикацин, пefлоксацин, цефоперазон, цефепим, цефотаксим, олеандомицин, офлоксацин, левомицетин, тетрациклин, доксициклин, цефалексин, рефлин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, максипим, фузидин, нистатин, клотремазол, канамицин, полимиксин, цифран, клафоран, тиенам, 5-НОК) определяли диско-диффузионным методом в соответствии с методическими рекомендациями [14, 15]. Полученные результаты статистически обработали [16].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что в выделенной от больных ГДЗЛ флоре преобладают грамположительные бактерии (61,2 %), среди которых ведущую позицию занимают *S. pneumoniae* (21,7 %), *S. aureus* (14,5 %); второе место занимают грамотрицательные микроорганизмы (30,9 %), среди которых преобладают *P. aeruginosa* (15,1 %); у 7,9 % обследованных больных флора ассоциировалась с патогенными грибами рода *Candida*:

Видовая принадлежность микроорганизмов	Абс. число штаммов (%)
<i>Грамположительные бактерии</i>	
<i>S. pneumoniae</i>	33 (21,7)
<i>S. aureus</i>	22 (14,5)
<i>S. pyogenes</i>	18 (11,8)
<i>S. epidermidis</i>	12 (7,9)
<i>Enterococcus</i>	3 (1,9)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (0,7)
<i>S. viridans</i>	1 (0,7)
<i>Micrococcus</i>	1 (0,7)
Итого	91 (59,9)
<i>Грамотрицательные бактерии</i>	
<i>P. aeruginosa</i>	23 (15,1)
<i>E. coli</i>	10 (6,6)
<i>P. vulgaris</i>	9 (5,9)
<i>P. mirabilis</i>	4 (2,6)
<i>K. pneumoniae</i>	2 (1,3)
<i>P. rettgeri</i>	1 (0,7)
Итого	49 (32,2)
Патогенные грибы	
рода <i>Candida</i>	12 (7,9)
Всего	152 (100)

Выбор антибиотика для лечения ГДЗЛ является актуальной задачей медицины в целом и торакальной хирургии в частности.

Несмотря на широкий выбор антибиотиков различного химического строения, смертность больных остается на высоком уровне и составляет 1,5–15,8 % [17, 18]. Трудности выбора определяются вынужденным эмпирическим подходом к антибиотикотерапии, изменением спектра возбудителей и их резистентности к часто применяемым антибиотикам.

Чувствительность наиболее часто встречающихся возбудителей к антибиотикам показана в таблице. Из таблицы следует, что выделенные штаммы *S. pneumoniae* наиболее чув-

Чувствительность наиболее часто встречающихся возбудителей к основным группам антибиотиков

Антибиотики	Абсолютное число штаммов								
	<i>S. pneumoniae</i>			<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Пенициллины									
пенициллин	13	4	11	16	0	0	19	0	0
оксациллин	12	4	11	15	1	0	18	0	1
ампициллин	7	7	16	14	14	2	0	2	2
Цефалоспорины									
цефоперазон	1	2	0	0	0	0	0	0	0
цефепим	0	2	6	0	0	0	0	0	0
цефотаксим	0	5	0	0	0	0	0	3	3
цефалексин	2	4	10	8	0	0	10	2	0
цефтриаксон	5	2	5	5	0	4	9	3	0
рефлин	3	3	8	4	0	2	9	2	0
максипим	4	3	5	3	2	4	7	3	3
клафоран	2	3	3	1	3	5	6	2	0
Макролиды									
эритромицин	0	6	20	11	3	0	17	1	2
олеандомицин	12	3	4	12	2	1	15	1	0

Продолжение таблицы

Антибиотики	Абсолютное число штаммов								
	S. pneumoniae			S. aureus			P. aeruginosa		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Линкозамиды									
линкомицин	7	2	15	8	3	4	16	1	2
Фторхинолоны									
ципрофлоксацин	4	3	7	5	0	3	8	1	0
офлоксацин	8	9	10	11	1	3	11	5	0
пefлоксацин	1	4	0	0	1	0	0	0	0
цифран	0	6	1	2	0	0	2	1	3
Аминогликозиды									
гентамицин	4	5	17	13	1	3	16	2	3
стрептомицин	2	4	2	0	0	1	0	0	0
амикацин	3	3	0	1	2	0	0	0	0
канамицин	2	2	5	1	1	5	7	1	0
Тетрациклины									
тетрациклин	6	2	9	6	3	1	10	2	1
доксидиклин	4	6	9	5	0	1	11	2	0
Рифампицин	8	6	9	12	2	3	16	1	1
Левомецетин	7	5	5	6	0	4	15	2	0
Фузидин	1	2	4	1	2	3	3	7	2
Полимиксин	7	1	0	3	0	0	4	0	1
Тиенам	0	5	5	0	0	3	1	4	2
5-НОК	1	3	5	2	3	2	3	3	0

Примечание. 1 — устойчивые; 2 — умеренно устойчивые; 3 — чувствительные.

ствительны к следующим антибиотикам: эритромицину (76,9 %), цефепиму (75 %), гентамицину (65,3 %), цефалексину (62,5 %), линкомицину (62,5 %), рефлину (57,1 %), фузидину (57,1 %), канамицину (55,5 %), 5-НОК (55,5 %), ампициллину (53,3 %), тетрациклину (52,9 %), ципрофлоксацину (50 %), тиенаму (50 %); штаммы *S. aureus* — к тиенаму (100 %), канамицину (71,4 %), клафорану (55,5 %), фузидину (50 %), цефтриаксону (44,4 %), максипиму (44,4 %), ципрофлоксацину (37,5 %); штаммы *P. aeruginosa* — ампициллину (50 %), цефотаксиму (50 %) и цифрану (50 %).

Список литературы

1. Гардеев Т.Я., Егизазян В.Т., Гулаги И. Непосредственные и отдаленные результаты лечения острых гангренозных абсцессов легких. Грудная хирургия 1979; 4: 24–31.
2. Колесников И.С., Вихриев Б.С. Абсцессы легких. Л.: Медицина, 1979. 269 с.
3. Колесников И.С. Хирургия легких и плевры. Л.: Медицина, 1988. 381 с.
4. Путов Н.В., Левашов Ю.Н. Болезни органов дыхания. Под ред. Н.Г. Палеева. М.: Медицина, 1989; 2: 512.
5. Стручков В.И. Гнойные заболевания легких и плевры. М., 1967. 259 с.
6. Колесников И.С., Лыткин М.И., Лесницкий Л.С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс. Л.: Медицина, 1988. 224 с.
7. Кузин М.И., Помелов В.С., Мариенберг В.А. и др. Диагностика и лечение остаточных полостей после острого абсцесса легкого. Клиническая медицина 1988; 12: 91–98.
8. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхоппульмонология. М.: Медицина, 1982. 400 с.
9. Бисенков Л.М., Саламатова А.В., Чуприна А.Н. Современные возможности консервативного лечения острых абсцессов легкого. 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 1995: 476.

10. *Лантев А.Н.* Диагностика и лечение гнойно-некротических деструкций легких. Пульмонолог. 1996; 2: 22–27.
11. *Лесницкий Л.С.* Гангрена легких и ее хирургическое лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1984. 35 с.
12. *Мустафин Д.Г., Трубников Г.И., Панскова М.Р.* Неотложные состояния при острых инфекционных деструкциях легких. 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 1994: 480.
13. *Никифоров В.А.* Вторичная иммунологическая недостаточность при хронических заболеваниях легких и плевры. Клиническая медицина 1980; 10: 95–98.
14. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. МЗ СССР. № 2675-83. М., 1984. 16 с.
15. Инструкция по применению дисков для определения чувствительности к антибиотикам. МЗ СССР. М., 1984. 3 с.
16. *Поллард Дж.* Справочник по вычислительным методам статистики. Пер. с англ. В.С. Занадвова; Под ред. Е.М. Четыркина. М.: Финансы и статистика, 1982. 344 с.
17. *Defraigne J.O., Siguet J.* Cavernostomy: an old but effective technique in the treatment of pulmonary abscess. Rev Med Ziege 1997; 52 (7): 498–501.
18. *Refaely J., Weissberg D.* Gangrene of the Lung; treatment in two stages. Ann Thorac Surg 1997; 64 (4): 970–973.

ЕТИОЛОГІЯ ГНІЙНО-ДЕСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ І ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ЇХ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ

В.В. Бойко, Д.В. Мінухин, О.М. Климова, М.В. Красносельський

Досліджено етіологію гнійно-деструктивних захворювань легень (ГДЗЛ) та визначено чутливість до антибіотиків основних збудників цієї групи захворювань. Установлено, що основними збудниками ГДЗЛ є *S. pneumoniae*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Для лікування інфекції стрептококової етіології рекомендовано цефепім, цефалексин, рефлін, фузидин; стафілококової — тінам, канаміцин, клафоран, фузидин; для синьогнійної легеневої інфекції — ампіцилін, цефотаксим або цифран.

Ключові слова: гнійно-деструктивні захворювання легень, штами мікроорганізмів, антибіотикотерапія.

ETIOLOGY OF PURULENT DESTRUCTIVE DISEASES OF LUNGS AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF THE MAIN CAUSATIVE AGENTS

V.V. Bojko, D.V. Minukhin, E.M. Klimova, N.V. Krasnoselskij

The etiology of purulent destructive diseases of the lungs was studied and antibiotic sensitivity of the main causative agents of this group of diseases was determined. Suggests that main causative agents of purulent destructive diseases of the lungs is *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *P. aeruginosa*. The cefepime, cephalixin, reflin, fusidin recommended for treatment of the streptococcal infections; tienam, kanamycin, claforan, fusidin — staphylococcal; ampicillin, cefotaxime or cifran — *P. aeruginosa* pulmonary infection.

Key words: purulent destructive diseases of lungs, strains, antibioticotherapy.

ВЛИЯНИЕ МИЛЛИМЕТРОВЫХ ВОЛН НА ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ КОРИНЕБАКТЕРИЙ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ ЭКЗОТОКСИН

Ю.Л. Волянский, С.В. Калининченко, О.И. Коваленко,
Ф.В. Кивва*, А.Е.Бабиц*

*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

**Институт радиоэлектроники НАН Украины им. А.Я. Усикова, г. Харьков*

Установлено, что обработка тест-культур токсинообразующих коринебактерий электромагнитными волнами КВЧ-излучения в диапазоне 42,2 ГГц способствовала стимуляции уреазной активности у *S. ulcerans* tox+, а в диапазоне 61,0 ГГц наблюдалось угнетение указанного фермента с одновременным стимулированием расщепления глюкозы. Облучение тест-культур *S. diphtheriae* в диапазоне 61,0 ГГц вызывало повышение ферментативной активности по отношению к глюкозе.

Ключевые слова: электромагнитные волны, токсинообразующие коринебактерии, ферментативная активность.

Живые организмы в процессе длительной эволюции всегда были окружены электромагнитными полями естественных источников излучения и в определенной мере адаптировались к ним. Искусственно созданные электромагнитные поля являются сравнительно новым фактором окружающей среды, и пока однозначно не установлено, какое именно действие (положительное или отрицательное) они оказывают на процессы метаболизма, протекающие в биологических системах. Установлено, в частности, что только за последние 50 лет уровни антропогенных электромагнитных полей (ЭМП) возросли более чем в 50 тысяч раз, что ставит под сомнение возможности адаптации живых систем к темпам, интенсивности и дозам указанных воздействий. Недостаточно изучены механизмы влияния ЭМП на биологические системы. При этом уже накоплен достаточно большой экспериментальный материал, позволяющий условно разделить эффекты воздействия ЭМП на живые организмы на два класса: тепловые и нетепловые.

Тепловые эффекты наблюдаются при пребывании биологического объекта в ЭМП с плотностью потока мощности излучения выше 10 мВт/см², и его нагрев при этом превосходит величину 0,1 °С; при более низкой плотности ЭМП и меньших потоках наблюдается нетепловой эффект. При воздействии тепловых ЭМП на биологические объекты разработаны модели, согласующиеся с экспериментальными данными [1–6]. Процессы, происходящие при воздействии излучений низкой интенсивности, изучены пока слабо, чаще всего они именуются информационными, при

этом под термином «информация» различные авторы понимают разные понятия [7, 8].

Известно, что в процессах, протекающих в биосфере Земли вообще и в отдельных организмах в частности, активное участие принимают различные бактерии. В настоящее время резко возрос интерес к изучению степени и характера воздействия электромагнитных волн на микробиоценозы и отдельные микроорганизмы [9, 10]. При этом основной массив исследований выполнен на моделях непатогенных или условно-патогенных бактерий. Воздействие ЭМП на микроорганизмы, продуцирующие токсины, не изучено.

Сказанное побудило нас исследовать различные стороны влияния ЭМП КВЧ-диапазона на биологические свойства коринебактерий, продуцирующих экзотоксин.

Материал и методы. Источником КВЧ-излучения служили промышленные генераторы Г4-141 и Г4-142, перекрывающие диапазоны частот $f_1=37,5-53,57$ ГГц и $f_2=53,57-78,33$ ГГц соответственно. Во время облучения стеклянные пробирки, содержащие одномиллиардные (10^{-9}) клеточные суспензии различных биоваров *Corynebacterium*, располагали в раскрыве прямоугольных рупоров сечением 10x20 мм в диапазоне 61,0 ГГц и 30x40 мм в диапазоне 42,2 ГГц. В качестве тест-культур использованы штаммы *S. d. gravis* tox+, *S. d. gravis* слабо tox+, *S. d. mitis* tox+, *S. d. belfanti* tox+, *S. ulcerans* tox+, выделенные от больных и носителей за период 2000–2002 гг.

Биологические свойства коринебактерий определяли по стандартным методикам (приказ МЗ Украины № 192 от 03.08.99 г. и [11]).

При изучении биохимических свойств коринебактерий использовали бумажные индикаторные диски с углеводами и мочевиной, выпускаемые НИИ эпидемиологии и микробиологии (г. Н. Новгород, Россия). Готовили одномиллиардную взвесь микроорганизмов на стерильном 0,85%-ном растворе хлорида натрия со значением pH 7,3. Взвесь переносили в пробирки по 0,5 мл. В каждую пробирку погружали соответствующий диск с углеводом или мочевиной. Пробирки помещали в термостат при 37 °С. Результаты учитывали по изменению времени появления окрашивания индикаторной среды. Оптическую плотность суспензии клеток измеряли фотокалориметрически (КФК-2) в 10-миллиметровых кюветках при длине волны 650 нм.

Влияние физических факторов на патогенные коринебактерии определяли по отдельным, наиболее значимым биологическим свойствам исследуемых тест-культур. Помимо выработки экзотоксина, к ним были отнесены уреазная активность *C. ulcerans* и скорость расщепления глюкозы (у всех исследуемых штаммов коринебактерий). Выбор глюкозы в качестве субстрата ферментации определен ее универсальностью как источника энергии. По скорости расщепления глюкозы судили об интенсивности течения энергетических процессов в микробной клетке и, следовательно, о кинетике роста и накопления массы коринебактерий. Уреазы относятся к одному из важных факторов вирулентности и является неотъемлемым условием для колонизации *C. ulcerans* в экологической нише.

Результаты исследований. Изучены различные диапазоны КВЧ-излучения (40,0; 42,2; 58,0 и 61,0 ГГц). Влияние изучаемых физических факторов рассматривали на 180 изолятах каждой из перечисленных тест-культур. Воздействие лучами $f_0=40,0$ и 58,0 диапазонов на штаммы не приводило к существенному изменению исследуемых ферментативных свойств коринебактерий.

Исследования показали, что изменения отдельных свойств коринебактерий не касались функции продуцирования токсина. Во всех опытах данное свойство возбудителей оставалось на уровне исходных культур (до облучения).

Установлено, что в различных частотных диапазонах биологические свойства бактерий изменяются по-разному (таблица).

Так, облучение с частотой 42,2 ГГц в течение 8 часов вызывало повышение уреазной активности у *C. ulcerans tox+* во всех вариантах опыта. Если расщепление мочевины с помощью данного фермента в контрольных исследованиях наблюдалось в течение (7,05±0,30) мин, то обработанные КВЧ-излучением культуры ферментировали данный субстрат в течение (0,63±0,30) мин, то есть в 11,2 раз быстрее ($p<0,05$). Облучение *C. ulcerans tox+* и *C. diphtheriae* лучами указанного диапазона не изменяло скорость расщепления глюкозы по сравнению с контролем.

При облучении с частотой 61,0 ГГц существенно изменяется характер ответной реакции микроорганизмов. Так, наблюдается угнетение уреазной активности у *C. ulcerans tox+*. Расщепление мочевины вследствие влияния электромагнитных волн происходило в 3–7 раз медленнее, чем у контрольных тест-культур ($p<0,05$).

Диапазон КВЧ-воздействия в 61,0 ГГц примечателен еще и тем, что наряду с угнетением активности уреазы происходит стимулирование активности ферментов, расщепляющих глюкозу. После облучения у всех тест-культур токсинообразующих коринебактерий утилизация глюкозы происходила в среднем в 1,69 раз быстрее ($p<0,05$) по сравнению с контрольными штаммами. При этом не отмечена корреляция между количественными характеристиками угнетения уреазной активности и повышения скорости расщепления глюкозы.

Обсуждение результатов. Есть сведения, что биологические эффекты влияния электро-

Степень влияния КВЧ различных диапазонов на ферментативную активность коринебактерий

Диапазон колебаний, ГГц	Тест-культуры	Средние арифметические показатели времени проявления ферментативной активности, ($M \pm m$) мин, в отношении			
		глюкозы		мочевины	
		опыт	контроль	опыт	контроль
42,2	<i>C. ulcerans tox+</i>	377,0±0,3	375,0±0,5	0,63±0,30	7,05±0,30
	<i>C. ulcerans tox+</i>	197,0±0,3	378,0±0,3	6,93±0,37	25,02±0,38
61,0	<i>C.d. gravis tox+</i>	268,0±0,3	430,0±0,4	–	–
	<i>C.d. gravis слабо tox+</i>	258,0±0,3	440,0±0,3	–	–
	<i>C.d. mitis tox+</i>	270,0±0,5	450,0±0,2	–	–
	<i>C.d. belfanti tox+</i>	266,0±0,4	440,0±0,4	–	–

магнитных полей обусловлены прежде всего изменением энергетических характеристик молекул воды клеточных мембран, что приводит к изменению проницаемости самих мембран [12].

Согласно гипотезе, высказанной еще Эйнштейном в 1913 г., существует однозначное соответствие между протекающими химическими реакциями и энергией квантов электромагнитного поля. Скорость химического процесса лимитируется поступлением квантов. Причем этот квант не только является пусковым сигналом начала реакции, но и несет энергию для ее осуществления. Такой носитель сигнала-энергии для каждой химической связи единственен [13].

Электромагнитные поля взаимодействуют с молекулами таким образом, что возбужденные электронные состояния молекул оказываются занятыми. Отсюда можно предположить, что сверхслабое излучение электромагнитных полей регулирует обмен клетки в целом [7, 8, 14, 15].

Таким образом, механизмы известных физико-химических процессов могут сводиться к влиянию внешнего электромагнитного поля на

вещество, изменяя направленность и скорости биохимических реакций на субмолекулярном и молекулярном уровнях. Это, по-видимому, приводит клетки в состояние устойчивой неравновесности с последующим включением функционально-структурных механизмов внутренней и внешней адаптации.

Выводы

1. Показано, что облучение миллиметровыми магнитными волнами с частотой 42,2 ГГц токсинообразующей культуры *S. ulcerans* способствовало повышению уреазной активности в 11,2 раза и не оказывало влияние на ферментативное расщепление глюкозы.

2. Применение для обработки тест-культуры *S. ulcerans* tox+ электромагнитных волн с частотой 61,0 ГГц вызывало угнетение уреазной активности в 3,61 раза и одновременно усиливало ферментативную активность по отношению к глюкозе в 1,91 раза.

3. Облучение миллиметровыми волнами с частотой 42,2 ГГц тест-культур *S. diphtheriae* не влияло на ферментативное расщепление глюкозы, а в диапазоне 61,0 ГГц, при той же экспозиции, приводило к стимуляции ферментативного расщепления глюкозы (в 1,65 раза).

Список литературы

1. Аккерман Ю. Биофизика. М.: Мир, 1964. 684 с.
2. Костюк П.Г., Зима В.Л., Магура І.С. Біофізика. К.: Обереги, 2001. 544 с.
3. Чалий О.В. Медична і біологічна фізика. К.: Віпол, 1999; 1. 425 с.; 2001; 2. 415 с.
4. Готовский Ю.В., Косарева Л.Б. Резонансно-частотный механизм действия электромагнитных излучений на биологические объекты: Традиционная медицина—2000. Сб. материалов конгресса (г. Элиста, 27–29 сент. 2000 г.). М.: НИЦ ТМГ МЗ РФ, 2000: 496–497.
5. СВЧ-энергетика; В 3 томах. Т. 3. Пер. с англ.; Под ред. Э.Д. Шлифера. М.: Мир, 1971. 348 с.
6. Шейн А.Г., Никулин Р.Н. Возможности создания модели воздействия СВЧ-излучения на биологические объекты. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника 2002; 4: 9–15.
7. Кивва Ф.В., Колбун Н.Д. Некоторые феноменологические аспекты информационно-волновых взаимодействий в живой природе. Междунар. науч.-практ. конф. ИВТ-терапия: опыт, проблемы, перспективы. К., 1999. 298 с.
8. Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей. М.: Наука, 1985. 169 с.
9. Дрокина Т.В., Попова Л.Ю. Действие миллиметровых электромагнитных волн на люминесценцию бактерий. Биофизика 1998; 43, 3: 522–525.
10. Дергачева И.П., Морозов И.И., Петин В.Г. Зависимость нагревания суспензий клеток в СВЧ-поле от их концентрации. Биофизика 1998; 43, 3: 516–521.
11. Методические рекомендации по применению модифицированной среды Пизу и индикаторных бумажных дисков для идентификации, биохимического типирования и определения токсигенности дифтерийных микробов. М., 1988. 33 с.
12. Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Биоинформационная функция электромагнитных полей. Новосибирск: Наука, 1985. 181 с.
13. Девятков Н.Д., Голант М.Б., Бецкий О.В. Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности. М.: Радио и связь, 1991. 169 с.
14. Голант М.Б. О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн на живые микроорганизмы. Биофизика 1989; XXXIV, 2: 339–348.
15. Weisburg S. DNA Helix found to oscillate in resonance with microwaves. Sciens News 1984; 125, 16: 248.

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ НА ФЕРМЕНТАТИВНУ АКТИВНІСТЬ КОРИНЕБАКТЕРІЙ, ПРОДУКУЮЧИХ ЕКЗОТОКСИН

Ю.Л. Волянський, С.В. Калініченко, О.І. Коваленко, Ф.В. Ківва, О.Є. Бабич

Встановлено, що обробка тест-культур токсиноутворюючих коринебактерій електромагнітними хвилями КВЧ-випромінювання в діапазоні 42,2 ГГц сприяла стимуляції уреазної активності у *S. ulcerans*

tox+, а в діапазоні 61,0 ГГц відбувалось пригнічення вказаного ферменту, з одночасним стимулюванням розщеплення глюкози. Опромінювання тест-культур *C. diphtheriae* в діапазоні 61,0 ГГц викликало збільшення ферментативної активності по відношенню до глюкози.

Ключові слова: електромагнітні хвилі, токсинуотворюючі коринебактерії, ферментативна активність.

INFLUENCE OF MILLIMETER ELECTROMAGNETIC WAVES ENZYMATIC ACTIVITY OF CORYNEBACTERIA PRODUCING EXOTOXIN

Yu.L. Voljanski, S.V. Kalinichenko, O.I. Kovalenko, F.V. Kivva, A.E. Babich

The following experimental facts were obtained. The treatment of test-cultures of toxinforming strain of *Corynebacteria* by electromagnetic waves of millimeter range under frequency 42,2 GHz promotes the stimulation of urease's activity of *C. ulcerans* (var.- tox+), and under frequency — 61,0 GHz — oppresses activity of this enzyme, but stimulates of glucose's splitting. Moreover the irradiation of test-cultures of *C. diphtheriae* promotes the rise of enzymatic activity under frequency 61,0 GHz with reverence to glucose.

Key words: *electromagnetic waves, toxinforming Corynebacteria, enzymatic activity.*

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБНОГО СПЕКТРА ИЗ ОЧАГОВ ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

И.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова, О.Н. Салманова

Луганский государственный медицинский университет

Исследованиями было установлено, что хронический травматический остеомиелит был вызван различными видами условно-патогенных бактерий, причем имело место преобладание грамположительных над грамотрицательными, факультативно анаэробных над строго анаэробными, а также бактериальных ассоциаций над монокультурами.

Ключевые слова: *условно-патогенные бактерии, хронический травматический остеомиелит.*

Развитие любого патофизиологического процесса, в том числе и хронического остеомиелита, невозможно рассматривать, не имея представления о механизмах, обеспечивающих общую резистентность организма [1]. Так, даже условно-патогенные бактерии, которые обычно не проявляют своих патогенных свойств, при снижении резистентности организма человека или животного способны вызывать тот или иной гнойно-воспалительный процесс, в том числе и в костной ткани [2]. Практически в 100 % случаев этиологическими агентами травматического остеомиелита являются строго анаэробные бактерии, по отношению к которым не развивается в полной мере гуморальный иммунитет [3], в ассоциации с факультативно анаэробными возбудителями. Доказан тот факт, что строго анаэробные бактерии могут потенцировать патогенное действие других микроорганизмов, находящихся в очаге воспаления [4, 5]. В основе такого синергизма лежат различные факторы: адсорбция кислорода аэробными микроорганизмами, способность анаэробов угнетать фагоцитоз аэробных бактерий, способность некоторых аэробов продуцировать факторы инвазивности, облегчающие внедрение анаэробных микроорганизмов (которые сами по себе также обладают такими факторами) [6].

Целью данной работы было исследование микробного спектра из очагов хронического травматического остеомиелита.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 89 больных (70 мужчин и 19 женщин) с хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО) костей голени. У всех больных во время оперативных вмешательств забирали патологический материал, помещали его в среду 199 и транспортировали в лабораторию кафедры микробиологии Луганского государственного медицинского университета, где проводили выделение чистой куль-

туры. Этиологически значимыми патогенами считались те, для которых титры составляли 10^5 КОЕ/мл и больше. В наших исследованиях титры для условно-патогенных бактерий, выделенных в монокультуре, составляли 10^7 – 10^8 КОЕ/мл. При смешанной инфекции титры изолированных бактерий составляли 10^5 – 10^7 КОЕ/мл. Бактерии, изолированные в титрах 10^4 и ниже, расценивались как контаминационные. Установление родовой принадлежности культур и видовую идентификацию бактерий проводили согласно приказу МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. с помощью диагностических наборов для бактериологических лабораторий «Стафитест-16», «Стрептотест-16», «Энтеротест 24», «Энтеротест 16», «Анаэротест 23» производства фирмы МикроЛА-Тест, АО «Лахема», Чехия.

Результаты и их обсуждение. От всех больных было выделено 366 штаммов этиологически значимых возбудителей, составивших 28 видов бактерий из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Actinomyces*, *Dichelobacter*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium*. Микробный спектр возбудителей следующий:

Возбудитель	Кол-во штаммов
<i>Staphylococcus aureus</i>	27
<i>S. intermedius</i>	12
<i>S. hyicus</i>	9
<i>S. haemolyticus</i>	7
<i>S. saccharolyticus</i>	6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25
<i>S. gordonii</i>	21
<i>S. anginosus</i>	17
<i>S. sanguis</i>	19
<i>S. suis</i>	5
<i>S. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i>	24
<i>S. vestibularis</i>	18
<i>S. uberis</i>	7
<i>S. parauberis</i>	12
<i>S. mitis</i>	7
<i>S. acidominimus</i>	6

<i>S. equinus</i>	3
<i>Clostridium septicum</i>	7
<i>C. difficile</i>	28
<i>C. innocuum</i>	21
<i>Eubacterium lentum</i>	14
<i>E. limosum</i>	8
<i>Dichelobacter nodosus</i>	3
<i>Actinomyces naeslundii</i>	5
<i>P. aeruginosa</i>	23
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	19

В общей структуре возбудителей ХТО удельный вес грамположительных бактерий составил 84,97 % (311 штаммов), грамотрицательных — 15,03 % (55 штаммов). Из числа грамположительных на долю строгих анаэробов пришлось 29,6 % штаммов, из числа грамотрицательных — 58,2 % . Удельный вес стафилококков, выделенных из гнойных очагов у больных, суммарно составил 15 % , что было в 3 раза меньше, чем стрептококков. Из стафилококков этиологически значимыми возбудителями ХТО оказались 5 видов: *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus* и *S. saccharolyticus*. Золотистый стафилококк, традиционно считающийся основным причинным фактором ХТО, был изолирован в 7,37 % случаев от общего количества возбудителей, вследствие чего в общей структуре патогенов он занял 2-е место, уступая по частоте встречаемости *C. difficile* (7,65 %). Вместе с тем *S. aureus* имел наибольший удельный вес среди других видов стафилококков. Следует отметить, что такие виды стафилококков, как *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus* и *S. saccharolyticus*, описаны нами в качестве этиологически значимых возбудителей ХТО впервые.

Наиболее многочисленными возбудителями ХТО оказались стрептококки, на долю которых пришлось 44,8 % от общего количества штаммов. При этом этиологически значимыми оказались 12 видов стрептококков, при доминирующей частоте встречаемости *S. pyogenes* — 6,83 % . В то же время остальные 38 % штаммов стрептококков были представлены видами, ранее не описанными в качестве возбудителей ХТО: *S. salivarius* subspecies *salivarius*, *S. gordonii*, *S. sanguis*, *S. vestibularis*, *S. anginosus*, *S. parauberis*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. acidominimus*, *S. suis*, *S. equinus*. Частота встречаемости таких видов стрептококков, как *S. salivarius* subspecies *salivarius*, *S. gordonii*, *S. sanguis*, *S. vestibularis* и *S. anginosus*, была в 1,04–1,47 раза ниже таковой для *S. pyogenes*. Вместе с тем удельный вес остальных этиологически значимых при ХТО видов стрептококков, а именно *S. parauberis*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. acidominimus*, *S. suis*, *S. equinus*, был ниже аналогичного показателя для *S. pyogenes* в 2,1–8,3 раза.

Удельный вес таких видов стрептококков, как *S. uberis*, *S. parauberis*, *S. acidominimus* и *S. equinus*, входящих в подгруппу «Другие стрептококки», суммарно составил 17,1 % от общего количества стрептококков, что незначительно отличалось от аналогичного показателя для группы пиогенных стрептококков. Существенную роль в развитии ХТО играли спорообразующие облигатно анаэробные клостридии и эубактерии, удельный вес которых в общей структуре этиологически значимых возбудителей ХТО составил 21,3 % . Из них 15,3 % пришлось на представителей рода *Clostridium*. Наиболее распространенным видом данного рода оказался *C. difficile* (7,65 %). Он же оказался и самым частым возбудителем ХТО. В 5,73 % случаев из гнойного материала, взятого от больных ХТО, изолированы *C. innocuum*, а в 1,9 % случаев — *C. septicum*.

На долю спорообразующих облигатно анаэробных представителей из рода *Eubacterium* пришлось 6,0 % . Этиологически значимыми возбудителями ХТО из данного рода оказались *E. lentum* и *E. limosum*, частота встречаемости которых составила 3,82 и 2,18 % соответственно. Этиологическая значимость бактерий родов *Clostridium* и *Eubacterium* в развитии ХТО определяется, по-видимому, способностью указанных патогенов образовывать покоящиеся формы — споры. Последние могут длительное время сохранять жизнеспособность в неблагоприятных внешних условиях и прорасть при их устранении, что может обусловить рецидив гнойно-воспалительного процесса в костной ткани. Из числа других грамположительных облигатно анаэробных бактерий этиологически значимыми при ХТО оказались *A. naeslundii* и *D. nodosus*. Частота их встречаемости составила 1,37 и 0,82 % соответственно. Данные виды бактерий описаны нами в качестве возбудителей ХТО впервые.

Этиологически значимые грамотрицательные возбудители ХТО были представлены 4 видами бактерий, относящихся к родам *Pseudomonas* и *Fusobacterium*. Из них наиболее часто от больных ХТО изолировались *P. aeruginosa* (6,28 %). Указанные патогены уступали по частоте встречаемости только *C. difficile*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *S. salivarius*. Данный факт подтверждает мнение о том, что синегнойная палочка является лидирующим возбудителем ХТО из группы грамотрицательных бактерий. Из рода *Fusobacterium* ХТО вызывали *F. necrogenes*, *F. mortiferum* и *F. varium*, частота встречаемости которых суммарно составила 8,74 % , при доминирующем положении *F. necrogenes* — 5,19 % . По сравнению с данным патогеном *F. mortiferum* и *F. varium* встречались в гнойном содержимом при ХТО реже соответственно в 2,4 и 3,8 раза.

При анализе количественного состава возбудителей остеомиелита у каждого из 89 больных ХТО было установлено, что моноинфекция имела место у 24 чел. (26,96 %). Из них у 14 больных ХТО (55,3 %) гнойно-воспалительный процесс был обусловлен у 10 пациентов *F. necrogenes* (71,4 %), тогда как у остальных 4 — *F. mortiferum* (28,6 %). В то же время у 10 больных ХТО (41,7 %) моноинфекция была обусловлена эубактериями. При этом одинаково часто патологический процесс вызывали *E. limosum* и *E. lentum*.

У 65 больных ХТО (73,03 %) воспалительный процесс был инициирован бактериальными ассоциациями, состоящими из 2–7 патогенов. Так, ХТО, обусловленный двухкомпонентной ассоциацией бактерий, был зарегистрирован у 22 больных (33,8 %), трехкомпонентной — у 12 (18,5 %). Четырех-, пяти-, шести- и семикомпонентные ассоциации возбудителей ХТО были изолированы соответственно в 9,2; 29,2; 6,2 и 3,1 % случаев. Во всех ассоциациях грамположительные бактерии преобладали над грамотрицательными, либо же эти ассоциации состояли только из грамположительных возбудителей ХТО.

Хронический травматический остеомиелит в наших условиях был вызван различными видами условно-патогенных бактерий — стафилококками, стрептококками, псевдомонадами,

кlostридиями, эубактериями, фузобактериями, дихелобактерами, актиномицетами, в том числе и такими видами, как *Staphylococcus intermedius*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus*, *S. saccharolyticus*, *Streptococcus gordonii*, *S. anginosus*, *S. uberis*, *S. parauberis*, *S. vestibularis*, *S. sanguis*, *S. suis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. acidominimus*, *S. equinus*, *Clostridium difficile*, *C. innocuum*, *Eubacterium lentum*, *E. limosum*, *Fusobacterium varium*, *F. necrogenes*, *F. mortiferum*, *Dichelobacter nodosus*, *Actinomyces naeslundii*, ранее не описанными как возбудители хронического травматического остеомиелита. Доминирующими возбудителями хронического травматического остеомиелита являются *C. difficile*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *P. aeruginosa*.

Таким образом, среди возбудителей хронического травматического остеомиелита имеет место преобладание грамположительных над грамотрицательными, факультативно анаэробных над облигатно анаэробными, а также бактериальных ассоциаций над монокультурами. Моноинфекция при хроническом травматическом остеомиелите обусловлена облигатно анаэробными бактериями родов *Fusobacterium* и *Eubacterium*.

Полученные данные будут использоваться для разработки этиопатогенетических способов лечения хронического травматического остеомиелита.

Список литературы

1. Гайдаш И.С., Флегонтова В.В., Бирюкова С.В. и др. Микробиологический спектр условно-патогенных бактерий — возбудителей посттравматических остеомиелитов. Ортопедия, травматология и протезирование 2000; 2: 89–92.
2. Задорожный А.А., Камнева Т.Г., Соловьев М.М. Функциональные и морфологические изменения в тканях конечности через 25 лет после анаэробной инфекции. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1991; 1: 51.
3. Маянский А.Н., Галиуллин А.Н. Реактивность нейтрофила. Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1984. 158 с.
4. Мельникова В.М., Махсон Н.Е., Петраков А.А. и др. Диагностика и комплексное лечение неклостридиальной анаэробной инфекции у травматолого-ортопедических больных: Метод. рекомендации. ЦНИИТО. М., 1990. 17 с.
5. Тамм Т.И. Возможности местного лечения анаэробной инфекции мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование). Ортопедия, травматология и протезирование 1998; 1: 89–91.
6. Patrick S., Larkin M. Immunological and molecular aspects of bacterial virulence. Chichester: John Wiley and Sons, 1995. 275 p.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБНОГО СПЕКТРА З ОСЕРЕДКІВ ХРОНІЧНОГО ТРАВМАТИЧНОГО ОСТЕОМІЄЛІТУ

I.S. Gaidash, V.V. Flegontova, O.M. Salmanova

Дослідженнями було встановлено, що хронічний травматичний остеомиєліт був викликаний різними видами умовно-патогенних бактерій, причому мало місце переважання грампозитивних над грамнегативними, факультативно анаэробних над суворо анаэробними, а також бактеріальних асоціацій над монокультурами.

Ключові слова: умовно-патогенні бактерії, хронічний травматичний остеомиєліт.

MICROBIAL SPECTRUM RESEARCH FROM THE CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS CENTERS

I.S. Gaidash, V.V. Flegontova, O.N. Salmanova

It is established, that the chronic traumatic osteomyelitis has been caused by various kinds of conditionally pathogenic bacteria, and prevalence of gram-positive above gram-negative, faculty anaerobes above strict anaerobes, and also bacterial associations above monocultures took place.

Key words: conditionally pathogenic bacteria, chronic traumatic osteomyelitis.

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО АНТИСЕПТИКА АСПАРЦИДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Л. Дикий, Н.И. Филимонова, Н.В. Дубинина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Разработан способ получения антисептика аспарцида на основе гидролитического и глюкогенного воздействия на субстрат рыбьего жира аспарагиновой кислоты. Препарат «Аспарцид» отличается широким спектром микроцидных свойств вне зависимости от показателей антибиотикорезистентности микроорганизмов, а на моделях локализованной и генерализованной гнойной инфекции белых мышей обнаруживает выраженную лечебно-профилактическую активность.

Ключевые слова: *эктерицид, аспарагиновая кислота, аспарцид, микроцидное действие, гидролиз.*

Более чем полувековой опыт успешного клинического использования антибиотиков первых поколений как базовых средств антибактериальной химиотерапии не только подтвердил безальтернативность этой группы препаратов для лечения инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний, но и с учетом выявленных на микробиологическом и организменном уровнях побочных эффектов позволил сформулировать перспективные направления в их совершенствовании [1, 2]. Главным при этом признано решение проблемы предупреждения формирования и преодоления уже сформированной антибиотикорезистентности у микроорганизмов в результате применения антимикробных химиопрепаратов [3].

В ряду разнопланово обозначенных направлений по решению проблемы антибиотикорезистентности приоритет отдается созданию и заместительному внедрению в клиническую медицину новых поколений терапевтических антисептиков, которые, в отличие от классических антибиотиков, на основе одновременного сочетания различных механизмов действия на микробную клетку способны к выявлению избирательного или преимущественного микроцидного действия [4]. При этом учитывается, что выраженность микроцидных свойств обратно пропорциональна селективному потенциалу антисептиков формировать у микроорганизмов соответствующую или множественную лекарственную устойчивость.

При создании современных поколений терапевтических антисептиков технологическая фармацевтика принципиально ориентируется на использование в рецептурном составе разрабатываемых препаратов новых производных спиртов, кислот, щелочей, альдегидов, поверхностно-активных веществ, фенолов, галогенов и галогенсодержащих соедине-

ний, окислителей, солей металлов, красителей, нитрофуранов, хинолинов, хиноксалинов и т. д. [5]. Последнее в значительной мере ограничивает параметры биофармацевтической совместимости синтетических антисептиков для организма больного и способы их клинического использования. Одним из перспективных направлений в достижении оптимальной биосовместимости представляется разработка современных поколений антисептиков из субстратов растительного и животного происхождения, относящихся к продуктам питания. Клиническая микробиология располагает положительным опытом использования в качестве антисептических средств фитонцидов из чеснока и лука, вытяжек из черной смородины, незрелых маслин, томатов, яблок и др. [6].

Еще задолго до внедрения антибиотиков в медицинскую практику природные глицериды, холестерин, лицетин, рыбий жир, продукты прополиса, пчелиного воска и меда, розового, чаберного, лавандового, укропного, полынного и валерианового эфирных масел широко использовались в народной и классической медицине как эффективные антисептические средства. Особая значимость при этом принадлежала рыбьему жиру, который успешно использовался при лечении рахита, костного и легочного туберкулеза, язвенной формы волчанки, хронического сепсиса, а также в гнойной хирургии и гинекологии. На основе субстратного использования рыбьего жира разработан и с 1970 г. внедрен в промышленное производство и клиническую медицину антисептик эктерицид, многолетнее использование которого подтвердило избирательность микроцидных свойств, отсутствие селективной активности в формировании устойчивых штаммов, независимость исходных микроцидных

свойств от чувствительности или устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [7]. Однако наряду с отмеченными позитивными свойствами эктерицид имеет существенный фармакологический недостаток — это не связанное с показателями безвредности ограничение его клинического использования при наружном и внутрисполостном применении. Последнее связано с тем, что эктерицид выявляет достаточные антиинфекционные свойства в целом виде или в разведениях, не превышающих 1:2 — 1:4. А это, в свою очередь, означает невозможность создания терапевтических концентраций препарата в крови при парентеральных методах введения.

Отмеченный комплекс положительных микробиологических и биофармацевтических характеристик эктерицида свидетельствует о целесообразности проведения исследований по разработке технологических аналогов этого препарата, отличающихся превышающими уровнями микробицидных свойств и расширенными спектрами антимикробной активности. Допустимо, что в случае положительного решения прогнозируемые технологические варианты эктерицида должны быть пригодными для парентерального, в том числе внутривенного, введения и, следовательно, эффективными для лечения висцеральных и системных гнойно-воспалительных заболеваний.

Материал и методы. В качестве микробиологических объектов использован набор референтных штаммов, в том числе *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 3333, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 22853, *C. albicans* ATCC 10261. Для оценки уровня минимальной ингибирующей активности исследуемых препаратов использован метод двукратных серийных разведений в соответствующей жидкой питательной среде, а для выявления минимальной бактерицидной концентрации — высеивание на плотную питательную среду из пробирок с визуально отсутствующим микробным ростом [8]. Селективный потенциал сравниваемых препаратов оценен путем 25-кратного непрерывного последовательного культивирования тест-штаммов в присутствии в питательной среде постоянных или возрастающих субактивных концентраций исследуемого препарата [9].

Химиотерапевтическая активность разработанного антисептика аспарцида изучена на модели генерализованной инфекции белых мышей, воспроизведенной внутрибрюшинным заражением взвесью суточной агаровой культуры *S. aureus* в смеси с «голодным» агаром.

Результаты и их обсуждение. Технологическую основу производства эктерицида сочетанно характеризуют параллельно осуществляемые процессы водного гидролиза и окис-

ления рыбьего жира кислородом воздуха путем принудительного поддува из глубины или периодического шюттелирования. Такая технология обеспечивает при экспозиции в течение 25–30 суток при 38–40 °С ограниченное насыщение водной фазы физиологического раствора хлорида натрия экстрагируемыми низшими дикарбоновыми кислотами и соответствующими им альдегидами и органическими перекисями.

В целях повышения микробицидных свойств целевого продукта с безуспешными результатами испытаны такие модификации, как удвоенное использование навески рыбьего жира, замена водного гидролиза омылением, мягким или жестким кислотным гидролизом. Более того, при микробиологическом тестировании установлено, что в результате омыления едкой щелочью или гидролиза рыбьего жира неорганическими или органическими кислотами целевой продукт не только снижает, но и утрачивает регламентную микробицидную активность. Последнее, как установлено результатами химического анализа, обусловлено нерегулируемым метаболизмом экстрагируемых жирных кислот до производных, не обладающих микробицидными свойствами. В связи с изложенным необходимо было разработать новый способ получения антисептика на основе субстратного использования рыбьего жира.

На основании экспериментально-теоретического анализа в качестве фактора направленного, регулируемого образования полупродуктов рыбьего жира обосновано использование кислых аминокислот, основными представителями которых являются аспарагиновая и глутаминовая. При этом учтено, что кислым аминокислотам присущи низкие значения pH, достаточные для управляемого гидролитического воздействия на исходный субстрат рыбьего жира. Далее, этим аминокислотам свойственны глюкогенные эффекты в регуляции углеводно-липидного обмена, что применительно к разрабатываемому способу может учитываться как стабилизирующий фактор равновесной системы между экстрагированными в водную фазу жирными кислотами, органическими перекисями и альдегидами. Наконец, собственными исследованиями впервые установлен широкий спектр выраженных микробицидных свойств кислых аминокислот [10]. В результате при гидролитическом воздействии на субстанцию рыбьего жира аспарагиновой кислотой разработан антисептик аспарцид, сочетающий в проявлениях микробицидной активности действие полупродуктов субстрата и аминокислоты.

Антибактериальные свойства аспарцида изучены в сравнении с эктерицидом по действию на 158 референтных и клинических штам-

мов, относящихся к 13 видам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (таблица). Установлено, что разработанный антисептик аспарцид как минимум на порядок превышает микробицидные свойства препарата сравнения. Прежде всего отмечается достаточно выраженная антисептическая активность аспарцида по отношению к грамположительным и грамотрицательным условно-патогенным микроорганизмам, отличающимся природно-заданными уровнями антибиотикорезистентности. Бактерицидное действие аспарцида на эту группу микроорганизмов выявлено в пределах разведений 1:25,7 – 1:44 и по абсолютным уровням превышало действие эцтерицида в 21 раз, вульгарного протей в 24,5 раз, мирабилного протей в 17 раз, кишечной палочки в 17,6 раз, стафилококка в 58 раз и стрептококков в 38 раз (таблица).

При действии на возбудителей кишечных инфекций аспарцид в 5 раз превышал активность препарата сравнения в отношении *S. typhi* и в 15 раз — в отношении *Sh. flexneri*. Следует также отметить данные, свидетельствующие о достаточно выраженной бактерицидной активности аспарцида в отношении микобактерий туберкулеза, дифтерийных палочек, гонококков и менингококков (таблица).

Несмотря на то, что в результате проведенных исследований установлена избирательная микробицидная активность аспарцида, не исключалось, что в результате иррационального применения разработанный антисептик мог реализовать возможный селективный потенциал в формировании устойчивых микробных вариантов. В этой связи проведена серия исследований по 25-кратному селективному культи-

рованию двух штаммов *S. aureus* и двух штаммов *Pr. mirabilis* (соответственно по одной чувствительной и устойчивой к антибиотикам микробной культуре) при постоянном присутствии в питательной среде субактивной концентрации антисептика. Итоговое сопоставление уровней чувствительности к аспарциду между исходными и пассированными вариантами микробных культур не выявило статистически значимых расхождений. Это подтверждает отсутствие регистрируемых селективных свойств у исследуемого антисептика.

В продолжение тестирования антимикробных свойств аспарцида изучена зависимость выраженности специфической активности препарата от показателей антибиотикорезистентности тест-микробов. В опыте использованы референтные и соответственно устойчивые к тетрациклину, левомицитину, мономицину, неомицину, олеандомицину, ристомоцину, полимиксину, бензилпенициллину клинические штаммы *S. aureus* и *Pr. mirabilis*. Установлено, что аспарцид не обнаруживает значимых отличий в уровнях действия на сравниваемые по антибиотикограммам микробные культуры.

Таким образом, на основании результатов испытания специфической активности аспарцида *in vitro* можно заключить, что разработанный препарат характеризуется широким спектром антимикробной активности, проявляемой преимущественным микробицидным действием вне зависимости от показателей антибиотикорезистентности микробных культур.

Экспериментальная химиотерапия убедительно свидетельствует об имеющихся несоответствиях в сопоставительной оценке результатов, полученных *in vitro* и *in vivo*. С учетом

Сравнительная характеристика спектров и уровней бактерицидной активности эцтерицида и аспарцида

Тест-микроб	Кол-во штаммов	Уровень бактерицидного действия, разведения		Кратность активностей
		эцтерицид	аспарцид	
<i>Ps. aeruginosa</i>	9	1,22±0,27	25,7±7,6	21
<i>Pr. vulgaris</i>	8	1,12±0,26	27,50±8,86	24,5
<i>Pr. mirabilis</i>	10	1,81±0,41	30,80±7,49	17
<i>B. subtilis</i>	11	Не активный	26,60±6,03	26,6
<i>E. coli</i>	10	1,90±0,38	33,60±5,56	17,6
<i>Sh. flexneri</i>	8	1,87±0,63	29,00±8,77	15,5
<i>S. typhi</i>	12	1,50±0,15	7,60±0,91	5
<i>Vibrio</i>	8	2,60±0,42	38,00±6,03	14,6
<i>N. intracellulare</i>	7	3,14±0,40	18,80±4,83	5,9
<i>N. gonorrhoeae</i>	10	4,60±0,60	92,8±21,1	20
<i>Staphilococcus</i>	16	0,750±0,035	44,00±7,38	58,6
<i>Streptococcus</i>	13	Натурный	38,10±5,29	38,1
<i>M. tuberculosis</i>	12	2,83±0,93	32,00±6,14	11,3
<i>C. diphtheriae</i>	24	3,03±0,52	74,5±18,8	21,1

этого запланировано испытание химиотерапевтической активности аспарцида на модели генерализованной стафилококковой инфекции белых мышей. Выбор именно этого вида экспериментальной септикопиемии продиктован тем, что, в отличие от препарата сравнения, аспарцид *in vitro* проявляет выраженную микрообидную активность в отношении пиогенных кокков. Лечение животных проведено путем однократного внутривенного введения аспарцида в дозе 0,5 мл на разных стадиях инфицированности и формирования септикопиемии, в том числе одновременно с заражением, через 6 и через 12 часов после заражения. Химиотерапевтическая активность аспарцида оценена на основании учета показателей выживаемости, суммарной продолжительности жизни, выраженной в мышеднях, результатов высеваемости возбудителя из крови и висцеральных органов животных.

Результаты проведенных исследований показали, что при одновременном с заражением введении аспарцида лечебно-профилактический эффект проявлялся предупреждением от гибели 90 % животных. При лечении через 6 часов после заражения, то есть в период, со-

ответствующий продромальной стадии в формировании септикопиемии, протективный эффект аспарцида соответствовал защите 60 % животных от гибели в результате развития септикопиемии, а при однократном внутривенном введении препарата через 12 часов после заражения при клинических признаках септикопиемии — 30 %.

Выводы

1. Установлено, что представители кислых аминокислот обладают умеренно выраженными микрообидными свойствами.

2. Разработан способ получения антисептика аспарцида на основе гидролитического и глюкогенного воздействия на рыбий жир аспарагиновой кислоты.

3. В проявлениях антимикробных свойств аспарцид характеризуется широким спектром микрообидных свойств вне зависимости от показателей антибиотикорезистентности тест-микробов.

4. На моделях локализованной и генерализованной гнойной инфекции белых мышей аспарцид выявляет выраженные лечебно-профилактические свойства.

Список литературы

1. Навашин С.М., Фомина И.П. Современная антибиотикотерапия бактериальных инфекций — состояние и перспективы развития. Химиотерапия бактериальных инфекций. М., 1989: 72–74.
2. Гречко В.А. Антибиотикочувствительность штаммов возбудителей, выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами. Провизор 1999; 1: 52–53.
3. Сидоренко С.В. Перспективы контроля распространения антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотерапия 1998; 43, 7: 3–6.
4. Красильников А.П. Справочник по антисептике. Минск: Вышэйшая школа, 1995. 367 с.
5. Антисептики в профилактике и лечении инфекций. Под ред. Г.К. Паляя. К.: Здоров'я, 1997. 197 с.
6. Современная фитотерапия. Под ред. В. Петкова. София, 1988. 503 с.
7. Дикий И.Л., Черкас Г.П., Овчаренко О.И., Дикая Е.М. Клинико-бактериологическая оценка терапевтической эффективности препарата ектерицида в патологии гнойно-воспалительных процессов. Стафилококковые инфекции: Мат. III Межвуз. конф. Л., 1972: 68–69.
8. Дикий И.Л., Сидорчук И.И., Холупяк И.Ю. Микробиология. Руководство к практическим занятиям. Харьков: Изд. НФаУ, «Золотые страницы», 2002. 441 с.
9. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. 539 с.
10. Дубинина Н.В., Холупяк И.Ю. Антимикробный потенциал некоторых аминокислот. Эксперим. и клин. медицина 2002; 3: 75–76.

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО АНТИСЕПТИКА АСПАРЦИДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГНІЙНІЙ ІНФЕКЦІЇ

І.Л. Дикий, Н.І. Філімонова, Н.В. Дубініна

Розроблений спосіб одержання антисептика аспарциду на основі гідролітичної та глюкогенної дії на субстрат риб'ячого жиру аспарагінової кислоти. Препарат «Аспарцид» має широкий спектр мікрообидних властивостей без залежності від показників антибиотикорезистентності мікроорганізмів, а на моделях локалізованої та генералізованої гнійної інфекції білих мишей виявляє виражену лікувально-профілактичну активність.

Ключові слова: ектерицид, аспарагінова кислота, аспарцид, мікрообидна дія, гідроліз.

ANTIMICROBIAL PROPERTIES AND CHEMOTHERAPEUTIC ACTIVITY OF THE NEWS ANTISEPTIC ASPARACIDUM AT THE EXPERIMENTAL PURULENT INFECTION

I.L. Dikiy, N.I. Filimonova, N.V. Dubinina

It was developed the new method of creation of antiseptic — asparacidum at base of hydrolytic and gluco-genic effect on substrat of cod-liver oil by asparaginic acid. The asparacidum is differing by broad spectrum out of dependence from signs of microorganism's antibiotic resistance. It is discover the evident medicinal-preventive activity at the models of localized and generalized purulent infection of white mice.

Key words: ecteridum, asparaginic acid, asparacidum, microbocidic effect, hydrolysis.

БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ЗІСТАВЛЕННІ З ЕЛЕКТРОКІНЕТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ КЛІТИННИХ ЯДЕР У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

*С.І. Зайцева, Ю.М. Пашков, Л.П. Ющенко,
Т.Г. Герасимова, С.Л. Матвєєва, О.В. Сасова*

Харківський державний медичний університет

Обстежено 92 хворих на туберкульоз легень без деструктивних змін: 40 вперше виявлених хворих, що раніше не одержували хіміотерапію, і 52 пацієнти з вперше виявленим обмеженим деструктивним процесом, що загоївся до моменту обстеження під впливом антимікобактеріальної терапії. Бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виконано в поєднанні з біопробою і з вивченням електрокінетичних властивостей клітинних ядер. Виявлено бактеріовиділення майже в 1/4 хворих, каверна у яких загоїлась. Незважаючи на наявність чи відсутність бактеріовиділення у всіх хворих виявлено ознаки активності туберкульозного процесу, які підтверджені дослідженням електрокінетичних властивостей клітинних ядер. Установлена необхідність продовження антимікобактеріальної терапії у даної категорії хворих не менш ніж на 2–4 місяці після загоєння деструкцій.

Ключові слова: активність туберкульозного процесу, бактеріовиділення, антимікобактеріотерапія.

Одним з важливих діагностичних і прогностичних показників при туберкульозі легень є бактеріовиділення. В останні роки виникли певні труднощі у виявленні виділень мікобактерій туберкульозу. Це зумовлено збільшенням серед уперше виявлених хворих числа осіб з мізерним бактеріовиділенням, а також глибокими змінами властивостей збудника під впливом туберкулостатичних засобів [1–3]. У зв'язку з цим проста мікроскопія стає менш інформативною, особливо при обстеженні хворих без деструктивних змін у легенях.

Метою даної роботи є вивчення можливостей виявлення бактеріовиділення з використанням комплексу бактеріологічних і біологічних методів дослідження у хворих на туберкульоз легень без деструктивних змін та зіставлення цього показника з показниками, що характеризують активність туберкульозного процесу. Як один із показників, що характеризує активність процесу, вивчали електрокінетичні властивості ядер букально-го епітелію до та після введення двох туберкулінових одиниць (2 ТО).

Матеріал і методи. Обстежено 92 пацієнти, що розділені на дві групи. У 1-шу групу увійшли 40 хворих із вперше виявленим туберкульозом без деструктивних змін, що не одержували раніше антимікобактеріальні препарати; 2-гу групу склали 52 хворих із вперше виявленим обмеженим деструктивним процесом, який на момент обстеження загоївся під впливом антимікобактеріальної терапії, яка проводилась у відповідності зі стандартними схемами ВООЗ. У 13 пацієнтів

порожнини розпаду загоїлись через 2 міс лікування, у 39 — через 4 міс.

Хворих відбирали за негативними результатами багаторазового бактеріоскопічного дослідження (не менше трьох порцій мокротиння, при його відсутності — промивних вод бронхів). Досліджували 4 мазки, пофарбовані за Цилем–Нильсеном, і 3 мазки методом кількісної оцінки масивності бактеріовиділення. Посіви проводили на середовища Левенштейна–Йенсена і Фінн-П.

При негативній бактеріоскопії доbove мокротиння заливалося рівним об'ємом 10% -вого Na_3PO_4 і поміщалося у термостат при температурі 37 °C на 20 год. Потім матеріал центрифугувався, з осадку готувалася суспензія для інтратестикулярного введення двом–трьом морським свинкам, з них одній–двом вводилося щодня 2,5 мг адрезону протягом 14 днів. Свинка, що не одержувала адрезон, була контролем. Всього було заражено 267 тварин. Умертвлялись морські свинки ефіром для наркозу на 60-й день з моменту зараження.

При морфологічному вивченні органів експериментальних тварин специфічні зміни оцінювали за інтенсивністю запального процесу (виражені і незначні). За виражені туберкульозні зміни приймалися генералізація процесу і наявність альтеративно-ексудативних змін у різних органах. Незначні туберкульозні зміни характеризувались наявністю в сім'яниках дрібних ділянок некрозу, що були оточені гігантськими клітинами типу клітин сторонніх тіл. При цьому вогнищ казеозного некрозу у внутрішніх органах морських свинок не було.

Крім того, у хворих вивчали електрокінетичні властивості ядер букального епітелію методом мікроелектрофорезу [4] до і після постановки проби Манту з 2 ТО [5–10].

Результати та їх обговорення. Результати бактеріологічного і біологічного досліджень наведені в таблиці. Як свідчать дані таблиці,

Результати виділення різними методами бактеріоскопічно негативного матеріалу у хворих на туберкульоз легень без розпаду

Група хворих	Кількість хворих	Виявлено бактеріовиділення у хворих, абс. ч. (%)					
		бактеріол. методом	біол. методом	біол. методом з використанням адресону	при співпаданні результатів		всього
					бактеріол., біол. методів та біол. з використанням адресону	бактеріол. та біол. методів	
1-ша	40	4 (10±5)	1 (2±2)	6 (15±6)	8 (20±6)		19 (48±8)
2-га	52	–	3 (6±3)	8 (15±5)	–		12 (23±6)
Всього	92	4	4	14	8		31

за допомогою комплексного бактеріологічного дослідження, що включає біопробу з гістологічним вивченням органів тварин, бактеріовиділення при відсутності деструктивних змін у легенях виявлено у 19 [(48±8) %] з 40 уперше виявлених хворих, що раніше не отримували хіміопрепарати. При цьому бактеріовиділення дещо частіше виявлялось у хворих з наявністю скарг, сухих та/або вологих хрипів у легенях, ніж у хворих з відсутністю скарг і хрипів, — відповідно в 11 [(65±12) %] з 17 випадків і в 8 [(35±10) %] з 23 (p<0,05). Більша частота бактеріовиділення відмічена також у хворих з наявністю на рентгенограмах легень вогнищ малої інтенсивності з розмитими зовнішніми контурами. З 29 хворих, у яких при рентгенологічному дослідженні в легенях виявлялися вогнища з розмитими контурами, бактеріовиділення встановлено у 18 [(62±9) %]. З 11 хворих з вогнищами, що мають більш чіткі або різкі контури, бактеріовиділення виявлено тільки в одному випадку [(9±9) %], розходження достовірні, p<0,001].

У всіх 40 хворих, незалежно від наявності чи відсутності бактеріовиділення, початковий показник кількості електронегативних ядер (ЕНЯ) перевищував вікову норму на 7 %. Через 72 год після постановки проби Манту показник ЕНЯ зростав у них не менш ніж на 12 %, що є показником активного туберкульозного процесу.

Отже, при зіставленні біологічного і бактеріологічного методів виявлення бактеріовиділення в 1-й групі хворих істотних розходжень у їхній результативності не відмічено. Тільки застосування комплексу зазначених методів дослідження, у тому числі біопробу з уведенням тваринам імунодепресанта адресону, дозволяло виявити бактеріовиділення

майже в половині вперше виявлених хворих з малими формами туберкульозу у випадку негативної бактеріоскопії.

Результати обстеження хворих 2-ї групи з порожнинами розпаду, які закрилися після 2–4 місяців хіміотерапії, показали, що при загоєнні каверн у ранній термін справжнього

абацилювання в частині хворих не настає. Використання поглибленого бактеріологічного дослідження дозволило виявити бактеріовиділення в 12 [(23±6) %] з 52 хворих цієї групи.

Застосування адресону в експериментальних тварин значно підвищувало виявлення бактеріовиділення в 2-й групі хворих: бактеріовиділення за допомогою біологічного методу з введенням адресону було встановлено в 8 [(15±5) %] хворих, у той час як методом посіву — тільки в одного [(2±2) %] (p<0,05).

У 80 % хворих 2-ї групи початковий показник ЕНЯ відповідав віковій нормі, і лише в 20 % кількість ЕНЯ перевищувала вікову норму на 5 %. Через 72 год після постановки проби Манту з 2 ТО у всіх хворих спостерігалось підвищення кількості ЕНЯ не менш ніж на 17 %, що свідчило про збереження активності туберкульозного процесу незалежно від виявленого бактеріовиділення.

Таким чином, «прихована» бацилярність, що виявлена у хворих, у яких каверна закрилася, свідчить про те, що існує певний термін між закриттям каверни та істинним абацилюванням хворого.

Застосування комплексу бактеріологічних і біологічних методів дослідження дозволяє виявити бактеріовиділення майже у чверті хворих, у яких каверна закрилася. Зростання кількості ЕНЯ у цих хворих через 72 год після постановки проби Манту свідчить про збереження активності туберкульозного процесу.

Усе сказане підтверджує необхідність продовження хіміотерапії даному контингенту хворих.

Висновки

1. Використання комплексу бактеріологічних і біологічних методів дослідження у хворих на туберкульоз без деструктивних змін

у легенях дозволяє виявити бактеріовиділення у (48±8) % уперше виявлених хворих, які не одержували хіміопрепарати, і у (23±6) % хворих, у яких каверни закрились в ранній термін (2–4 міс) хіміотерапії.

2. Біологічний метод із застосуванням імунодепресанта адресону значною мірою підвищує можливість виявлення бактеріовиділення у хворих з кавернами, що зажили, на ранніх етапах хіміотерапії.

Список літератури

1. Круду В., Гинда С., Каркилан Л. и др. Эффективность простой и люминесцентной микроскопии в динамике туберкулеза. Укр. пульмонолог. журн.: Мат. III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України 2003; 2: 227.
2. Лапшина С.М., Норейко Б.В., Светличная С.Г. и др. Характер бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких при использовании стандартных и альтернативных схем лечения. Там же: 243.
3. Савула М.М., Кравченко Н.С., Багун В.В. та ін. Діагностичні можливості різних методів дослідження при захворюваннях легень. Там само: 339.
4. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека. Лаб. дело 1986; 7: 404–406.
5. Декларац. патент України 41827А. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін. Спосіб діагностики туберкульозу. Заявл. 13.04.2001, опубл. 17.09.2001 р. Бюл. № 8.
6. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Матвеева С.Л. та ін. Значення електрокінетичних властивостей ядер букального епітелію для діагностики туберкульозу легень. Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб: Республ. наук.-практ. конф.: Зб. тез. Харків, 2001: 30–31.
7. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Герасимова Т.Г. и др. Влияние малых доз туберкулина на электрокинетические свойства клеточных ядер человека. Врач. практика 2002; 5: 33–34.
8. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Герасимова Т.Г. и др. Значение электрокинетических свойств ядер буккального эпителия для диагностики туберкулеза. Intern. J. Immunorehabilitation 2002; 4, 2: 271.
9. Сасова Е.В. Использование электрокинетических свойств ядер буккального эпителия для диагностики туберкулеза. Медицина третьего тысячелетия: Зб. тез Міжвузівськ. конф. молодих вчених. Харків, 2003: 77.
10. Зайцева С.І., Ющенко Л.П., Герасимова Т.Г. та ін. Новый способ диагностики туберкульозу. Укр. пульмонолог. журн.: Мат. III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Київ, 26–28 травня 2003 р. К., 2003; 2: 180–181.

БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ КЛЕТОЧНЫХ ЯДЕР У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.И. Зайцева, Ю.Н. Пашков, Л.П. Ющенко, Т.Г. Герасимова, С.Л. Матвеева, Е.В. Сасова

Обследовано 92 больных туберкулезом легких без деструктивных изменений: 40 впервые выявленных больных, ранее не получавших химиотерапию, и 52 пациента с впервые выявленным ограниченным деструктивным процессом, зажившим к моменту обследования под влиянием антимикобактериальной терапии. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование выполнено в сочетании с биопробой и с изучением электрокинетических свойств клеточных ядер. Выявлено бактериовыделение при закрывшейся каверне почти у 1/4 больных. Несмотря на наличие или отсутствие бактериовыделения, у всех больных выявлены признаки активности туберкулезного процесса, подтвержденные исследованием электрокинетических свойств клеточных ядер. Установлена необходимость продолжения антимикобактериальной терапии у данной категории больных не менее 2–4 месяцев после заживления деструкций.

Ключевые слова: активность туберкулезного процесса, бактериовыделение, антимикобактериотерапия.

BACILLIEXCRETION IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS WITHOUT CAVITATION CORRESPONDING TO ELECTRO-KINETIC PROPERTIES OF CELLULAR NUCLEUSES

S.I. Zaytceva, Yu.N. Pashkov, L.P. Ushenko, T.G. Gerasimova, S.L. Matveeva, E.V. Sasova

There were 40 new cases previously untreated among them and 52 patients with newly revealed self-limited cavitation, which was healed up to the moment of the study. They had antituberculous treatment according to WHO recommendations. The complex of microscopical and culture methods of investigations, combined with guinea-pig inoculation was used. This complex investigations allowed to define bacilliexcretion in patients with healed cavities almost in 1/4 of patient. In spite of the presence or of the absence of the bacilliexcretion the evidence of the activity of tuberculosis was confirmed by the electro-kinetic properties of the cellular nucleus. The results of the study demonstrate the necessity to prolong antituberculous therapy in this category of patients during no less than 2–4 months after the healing of the cavities.

Key words: activity of tuberculosis, bacilliexcretion, antituberculous therapy.

ОЦЕНКА ДЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОБОВ РОДА *BORDETELLA*

О.Б. Колоколова, С.В. Бирюкова, Ж.Н. Манина, Л.Г. Верезуб*

*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Представлены результаты изучения влияния длительного магнитно-инфракрасно-лазерного (МИЛ) облучения штаммов *B. pertussis* и *B. parapertussis* при их культивировании на селективной питательной среде — казеиново-угольном агаре, вплоть до 10-го пассажа на антибиотикочувствительность этих штаммов. Установлено, что МИЛ-облучение повышает чувствительность микробов коклюша к антибиотикам группы цефалоспоринов и пенициллинов.

Ключевые слова: коклюшная инфекция, штаммы *B. pertussis* и *B. parapertussis*, культивирование, магнитно-инфракрасно-лазерное излучение, антибиотикочувствительность.

Лазерная терапия благодаря выраженному иммуномодулирующему и противовоспалительному действию нашла широкое применение в комплексном лечении больных с инфекционными заболеваниями [1–4]. Широко исследуются биологические эффекты электромагнитных полей [5, 6]. Однако малоизученными остаются вопросы биотропных эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения на генетический аппарат бактериальной клетки, в частности на хромосомные и внехромосомные факторы наследственности, ответственные за детерминирующее отношение к антибиотикам и патогенные и вирулентные свойства.

Известно, что некоторые микроорганизмы содержат в своем геноме так называемые «островки патогенности», которые в определенных условиях, например при снижении иммунологической реактивности макроорганизма (первичные и вторичные иммунодефициты), могут реализовываться фенотипически [7]. Кроме того, поскольку передача генетической информации может происходить как по вертикали, так и по горизонтали, высока вероятность возникновения под влиянием тех или иных факторов новых генетических детерминант, ответственных за патогенные и вирулентные свойства, а также антибиотикочувствительность микробной клетки.

В связи со сказанным актуальным является изучение влияния различных видов электромагнитного излучения (ЭМИ) на биологические свойства как микроорганизмов, входя-

щих в разные биоценозы организма человека, так и патогенных микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний.

В наших предыдущих работах [8–10] были приведены результаты изучения кратковременного воздействия импульсного низкоинтенсивного лазерного и магнитно-инфракрасно-лазерного (МИЛ) излучения на культуральные, биохимические, серологические свойства и антибиотикочувствительность микробов рода *Bordetella*.

Исходя из того, что курс лазерной терапии включает, как правило, 10 ежедневных сеансов продолжительностью от 10 до 30 мин и что в основе этиотропной терапии коклюша лежит антибиотикотерапия, мы сочли целесообразным провести серию экспериментов по изучению антибиотикочувствительности микробов циркулирующих штаммов *B. pertussis* и *B. parapertussis* в процессе длительных пассажей *in vitro* без облучения исследуемых культур и с облучением исходного и каждого последующего пассажа.

Материал и методы. Исследовали 8 свежее выделенных штаммов микроорганизмов рода *Bordetella* (5 штаммов *B. pertussis* и 3 штамма *B. parapertussis*), изолированных от больных детей и детей, бывших в контакте с больными.

Штаммы облучали с помощью терапевтического магнитно-инфракрасного-лазерного аппарата «МИЛТА», длина волны импульсного облучения 890 нм, частота 1000 Гц, индукция постоянного магнитного поля 40–60 мТл, время экспозиции — 5–10 мин. Изучаемые

штаммы пассировали на элективной питательной среде — казеиново-угольном агаре (КУА) до 10-й генерации.

Антибиотикоустойчивость исследуемых штаммов определяли после каждого пассажа с помощью диско-диффузионного метода. Оценивали чувствительность микроорганизмов к антибиотикам следующих групп: макролидам (эритромицину, рокситромицину, цефотаксиму), фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину, заноцину), пенициллинам (ампициллину, бензилпенициллину).

Результаты изучения антибиотикоустойчивости оценивали на основании критериев, разработанных Комитетом клинических и лабораторных стандартов США (NSSLs). Уменьшение и увеличение диаметра зоны задержки роста штаммов по сравнению с контрольными посевами (без облучения и длительного пассирования) в пределах 5–15 % расценивали как недостоверное ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований показали, что штаммы *V. parapertussis*, не подвергнутые облучению, сохраняли высокую чувствительность к эритромицину (диаметр зон задержки роста микроорганизмов составлял в среднем $(29,0 \pm 1,6)$ мм на протяжении 10 пассажей). При дальнейшем культивировании до 10-го пассажа чувствительность штаммов к этому антибиотику снижалась до уровня умеренной. Диаметр зон задержки роста составлял $(16,00 \pm 1,53)$ мм. Чувствительность к эритромицину штаммов, подвергнутых МИЛ-облучению, в каждой последующей генерации в процессе пассирования увеличивалась. Так, 10-я генерация этих штаммов давала диаметры зон задержки роста в пределах $(32,50 \pm 1,22)$ – $(36,50 \pm 1,15)$ мм.

При определении антибиотикоустойчивости к цефалоспорином (цефалексину и цефтриаксону) исследуемые штаммы *V. parapertussis* проявляли умеренную чувствительность. Величины диаметра зон задержки роста в процессе как пассирования до 10-го пассажа, так и при сочетании его с МИЛ-облучением практически не изменялись. Исходные штаммы *V. parapertussis* были резистентны к антибиотикам пенициллинового ряда (бензилпенициллину и ампициллину). В процессе культивирования и культивирования в условиях облучения чувствительность к этим антибиотикам не изменялась. Несмотря на то, что антибиотики фторхинолонового ряда, такие как норфлоксацин, ципробай, заноцин, широко используются при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей различной этиологии, все исследуемые штаммы *V. parapertussis* исходно выявляли высокую чувствительность к этим препаратам. Диаметры зон задержки роста в среднем составляли

$(20,1 \pm 1,7)$, $(23,0 \pm 1,9)$ и $(18,0 \pm 1,1)$ мм соответственно. В процессе пассирования (без облучения) чувствительность снижалась и начиная с 5-го пассажа оценивалась как умеренная: $(15,0 \pm 1,3)$, $(18,0 \pm 1,1)$ и $(13,0 \pm 1,4)$ мм соответственно. При включении в схему эксперимента МИЛ-облучения исходного штамма и каждой последующей его генерации снижение чувствительности к фторхинолонам отмечалось уже после 1-го пассажа, и она оставалась на этом уровне на всем протяжении эксперимента (до 10-го пассажа). Этот факт послужил основанием исключения антибиотиков данной группы из серии экспериментов со штаммами *V. pertussis*.

Результаты оценки спектра антибиотикоустойчивости штаммов *V. pertussis* показали, что длительное пассирование штаммов в условиях МИЛ-облучения каждой генерации наиболее существенно изменяло чувствительность микроорганизмов по отношению к цефалоспорином по сравнению с таковой исходных штаммов. В процессе пассирования чувствительность штаммов увеличивалась и начиная с 3-го пассажа диаметр зон задержки роста составлял для цефалексина $(21,0 \pm 1,8)$ мм, для цефтриаксона $(25,0 \pm 1,7)$ мм, для цефотаксима $(19,0 \pm 1,2)$ мм, тогда как исходная их чувствительность была умеренной: $(12,0 \pm 1,1)$ и $(15,0 \pm 1,3)$ мм соответственно. Чувствительность к пенициллинам изменялась менее существенно. Увеличение диаметров зон задержки роста, которое отмечалось в 5-м пассаже исследуемых штаммов *V. pertussis*, было статистически недостоверным. При пассировании штаммов *V. pertussis* в условиях облучения каждого последующего пассажа (начиная с 5-го) отмечалось снижение чувствительности к антибиотикам группы макролидов. Так, исходно чувствительные к эритромицину штаммы к 5-му пассажу проявляли умеренную чувствительность, а к 10-му становились устойчивыми к этому антибиотику, диаметр зоны задержки роста в среднем составлял $(11,0 \pm 1,2)$ мм. Чувствительность к азитромицину начиная с 5-го пассажа также снижалась и практически не изменялась до последнего (10-го) пассажа, колеблясь в пределах $(15,0 \pm 1,3)$ – $(17, \pm 1,4)$ мм.

Выводы

1. Длительное культивирование на элективной питательной среде (казеиново-угольном агаре) и продолжительное воздействие электромагнитного излучения (магнитно-инфракрасно-лазерного) в процессе культивирования приводит к изменению антибиотикоустойчивости микробов рода *Bordetella*.

2. Под влиянием МИЛ-облучения повышается чувствительность микробов коклюша

к антибиотикам группы цефалоспоринов и группы пенициллинов. Этот факт может быть полезен при разработке схем комплексной терапии коклюшной инфекции.

3. Включение в комплекс лечебных мероприятий курса МИЛ-терапии, возможно, позволит снизить дозы антибиотиков, используемые для этиотропной терапии коклюша.

Список литературы

1. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. М.: Респект, 1992. 122 с.
2. Москвин С.В., Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия: Сб. трудов. М.: ТОО «Фирма Техника», 1996: 18.
3. Пасечникова Н.В., Зборовська О.В. Фотодинамічна терапія інфекційних агентів (огляд літератури). Ліки 2002; 5–6: 43–47.
4. Ohshiro T., Calderhead R.G. Low level laser therapy. A practical introduction. Chichester–N.Y.–Brisbane, 1988: 141.
5. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека: Эфферентная медицина. М.: ИБМХ РАМН, 1994: 51–67.
6. Девятков Н.Д., Зубкова С.М., Лапун И.Б., Макеева Н.С. Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения. Успехи соврем. биологии 1987; 103, 1: 31–43.
7. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Участие мобильных элементов в формировании свойств патогенных бактерий. Молекулярная генетика 1999; 1: 22–28.
8. Бирюкова С.В., Манина Ж.Н., Грабина В.А., Колоколова О.Б., Большакова Г.Т. Мониторинг биологических свойств возбудителя дифтерии и коклюша в условиях воздействия низкоэнергетических вращающихся магнитных и электромагнитных полей оптического радиочастотного диапазонов. Сб. Международ. конгресса «Ликвидация и элиминация инфекционных болезней — прогресс и проблемы». СПб., 2003: 22.
9. Бирюкова С.В., Манина Ж.Н., Колоколова О.Б., Верезуб Л.Г., Грабина В.А., Коробов А.М. Биологические свойства возбудителя дифтерии и коклюша под воздействием электромагнитных полей оптического и радиочастотного диапазонов: Мат. XVIII Междунар. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта, 2002: 53–54.
10. Колоколова О.Б., Манина Ж.М., Бирюкова С.В., Верезуб Л.Г. Минливість біологічних властивостей мікробів роду *Bordetella* під впливом лазерного та магнітно-інфрачервоно-лазерного опромінювання. Дитячі інфекції. К., 2001; 28: 65–72.

ОЦІНКА ТРИВАЛОЇ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ТА МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ МІКРОБІВ РОДУ *BORDETELLA*

О.Б. Колоколова, С.В. Бірюкова, Ж.Н. Манина, Л.Г. Верезуб

Наведено результати вивчення впливу тривалого магнітно-інфрачервоно-лазерного (МІЛ) опромінювання штамів *B. pertussis* і *B. parapertussis* в процесі їх культивування на елективному живильному середовищі — казеїново-вугільному агарі аж до 10-го пасажу на антибіотикочутливість цих штамів. Встановлено, що МІЛ-опромінювання підвищує антибіотикочутливість мікробів кашлюку до антибіотиків групи цефалоспоринів і пеніцилінів.

Ключові слова: кашлюк, штами *B. pertussis* і *B. parapertussis*, культивування, магнітно-інфрачервоно-лазерне опромінювання, антибіотикочутливість.

ESTIMATION OF LONGTERM COMBINED INFLUENCE OF LASER RADIATION AND MAGNET FIELD ON ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF MICROBES GENUS *BORDETELLA*

O.B. Kolokolova, S.V. Birjukova, Zh.N. Manina, L.G. Verezub

The result of investigation of the influence of long magneto-infrared-laser (MIL) irradiation of *B. pertussis* and *B. parapertussis* strains during its cultivation on selective media (CCA) up to 10th generation on antibiotic sensitivity of these strains are offeren. It is established that MIL-irradiation raises the sensitivity of whooping cough's microbes to cephalosporines and penicillines.

Key words: whooping-cough, *B. pertussis* and *B. parapertussis* strains, cultivation, magnet-infrared-laser irradiation, antibiotic sensitivity.

ДЕЗИНФЕКТОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В СИСТЕМЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С.В. Корженевский, А.В. Дехтярь, С.Ф. Стеценко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рассматриваются современные подходы к неспецифической профилактике внутрибольничных инфекций. Обоснованы адекватные дезинфектологические технологии.

Ключевые слова: *внутрибольничные инфекции, дезинфектанты, госпитальные штаммы.*

Проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ) как в нашей стране, так и во всем мире остается наиболее актуальной и трудноразрешимой. ВБИ возникают в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) любого профиля и уровня, включая амбулаторную службу. Согласно опыту практических наблюдений ВБИ могут иметь место минимум у 5–8 % больных, находящихся в ЛПУ. Вместе с тем статистические данные по этой проблеме весьма противоречивы и далеки от реальных показателей. В официальных отчетах частота ВБИ не превышает 0,5–0,7 %. Связано это в первую очередь с их неполным учетом, отсутствием регистрации ряда госпитальных инфекций, прежде всего инфекций дыхательных путей, мочевыводящего тракта, гемоинфекций. Присоединение ВБИ к основному заболеванию увеличивает продолжительность пребывания пациента в стационаре в среднем на 6–8 дней, повышает летальность и приводит к значительным экономическим потерям [1].

Распространение ВБИ обеспечивают множественные механизмы передачи их возбудителей. Особое значение имеют не только естественные, но также и новые, искусственно создаваемые (артифициальные) механизмы передачи, сопряженные с различными медицинскими процедурами. Руки медицинского персонала, не подготовленные должным образом, являются причиной ВБИ в 50–60 % случаев [2].

В этой ситуации существенное место отводится неспецифической профилактике, эффективность которой не может быть обеспечена без рационального использования методов и средств дезинфекции и стерилизации. Как показывает повседневная практика, воздействие на второе звено классической триады эпидемического процесса стало ведущим на данном этапе борьбы с ВБИ.

Задачей дезинфекции в этом направлении является истребительное или регулирующее воздействие дезинфицирующих агентов на це-

левые объекты. В связи с этим дезинфекция должна проводиться с обоснованием характера, объемов и режимов при различных инфекциях на основе микробиологических и эпидемиологических данных.

С появлением в последние годы в практике дезинфекции значительного арсенала новых препаратов с широким спектром антимикробной активности открылась перспектива адекватной неспецифической профилактики ВБИ, однако реального прогресса в повышении качества дезинфекционных мероприятий не наблюдается. Это связано, с одной стороны, с нерациональным использованием дезинфекционных средств, с другой — с формированием у госпитальных штаммов резистентности к дезинфектантам различных химических групп. Поэтому весьма актуальной проблемой является определение природной устойчивости условно-патогенных микроорганизмов, выделяемых в ЛПУ.

Согласно [3] сведения об устойчивости тест-культур, используемых при определении дезинфицирующей активности средств, имеются в соответствующих методических рекомендациях, но природная устойчивость многих условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей ВБИ не установлена.

Анализ литературы показывает, что приобретенная устойчивость у микроорганизмов к препаратам вырабатывается в зависимости от механизма действия дезинфицирующего средства. По данным [4], к антисептикам с преимущественно статическим действием (роккал, этоний и др.) устойчивости у бактерий (синегнойная палочка, стафилококки и др.) развивается быстрее и в большей степени, чем к средствам с преимущественно бактерицидным действием (хлорамин, йодопирон, первомур и др.) [5].

Кроме того, установлено повышение устойчивости микроорганизмов к средствам многоцелевого назначения. Так, к хлоргексидину

биглюконату, широко використовуваному в якості дезінфікуючого засобу, кожного антисептика і лікарського препарату, відмічено підвищення стійкості в 250 раз.

Доказана можливість мікробної контамінації представителями різних сімейств бактерій і грибів практично всіх використовуваних в практичній медицині антисептиків і дезінфектантів [4].

Нами досліджено частота мікробної контамінації 560 проб розчинів дезінфектантів; в 25,2 % проб були виявлені мікроорганізми, з них 5,0 % виявлені в асоціації. Найбільший відсоток (27,0) контамінантів склали стафілококи і ентеробактерії. Відмічені випадки виділення з розчинів дезінфектантів псевдомонад (3,0 %), грибів роду *Candida* (1,7 %). Стафілококи і ентеробактерії частіше виділяли з розчинів хлорактивних і альдегідних препаратів, а псевдомонади — з розчинів препаратів із групи амфотензидів і четвертичних аммонієвих сполучень. Основний відсоток мікробної контамінації робочих розчинів дезінфікуючих препаратів мав місце в випадках тривалого, до 2–5 міс, їх застосування в стаціонарі.

Аналіз 11 внутрішньобільничних вибухів сальмонеллезів показав, що 9 з них були обумовлені стійкими до різних груп дезінфектантів штамами *S. typhimurium*. Цілевий підбір і зміна дезінфектанта дозволили в короткі терміни купувати вибухи. З числа дезрезистентних штамів *S. typhimurium*, виділених від хворих і об'єктів оточуючого середовища, 18,2 % характеризувалися стійкістю до двох дезінфікуючих препаратів; 10,5 % — до трьох і 6,5 % — до чотирьох. Це свідчить про необхідність постійного моніторингу за дезрезистентністю возбудителів ВБІ.

Однак слід відзначити, що використовувані для цих цілей методи не адекватні поставленій задачі. Общеприйняті методики ґрунтуються на визначенні мінімальної інгібувальної концентрації, забезпечуючої бактериостатичний ефект при температурі 37 °С, в той час як дезінфікуючі засоби застосовують в мікробіцидних концентраціях, забезпечуючи гибель мікроорганізмів в короткі терміни при кімнатній температурі. Крім того, в них не враховують фізико-хімічні властивості дезінфікуючих засобів (поверхневе натягнення дезінфікуючих розчинів, фумігаційну здатність і др.). Не регламентують застосування нейтралізаторів діючих речовин після закінчення дії дезпрепарату на мікроорганізми. З урахуванням викладеного нами розроблена нова методика опре-

делення стійкості мікроорганізмів до дезінфікуючих засобів.

Широкий діапазон відмінностей в стійкості мікробів до дезінфектантів є основою для диференціації способів і засобів обеззараження при контамінації цих або інших об'єктів мікробами різних рангів стійкості.

Внедрення в практику медичної дезінфекції великої кількості дезінфікуючих засобів, відрізняються своїми властивостями, зробило актуальною проблему їх оптимального вибору для рішення конкретної дезінфектологічної задачі.

При прийнятті рішення до числа основних факторів слід віднести: належність до знищення види мікроорганізмів, категорію обеззаражуваних об'єктів, режими обробки, споживчі властивості дезінфікуючих засобів, їх ціна. На практиці ця проблема повинна вирішуватися цілеспрямованим вибором дезінфікуючого препарату. Автором [6] була запропонована умовна класифікація дезінфікуючих засобів за призначенням їх застосування: шкірні антисептики; дезінфікуючі засоби для обеззараження виробів медичного призначення; для дезінфекції поверхонь в приміщеннях, приладів, обладнання, предметів догляду за хворими і др.; для обеззараження повітря в приміщеннях.

Слідователно, применительно до лікувально-профілактичного закладу в залежності від характеру оброблюваної поверхні або типу приладів необхідно використовувати різні технології обеззараження і різні дезінфікуючі засоби.

Згідно сучасним уявленням численні дезінфікуючі засоби, дозволені до застосування, в різній ступені відповідають поставленим завданням. Так, наприклад, альдегідні препарати, характеризуючись широким спектром антимікробної активності, в більшій ступені підходять для обеззараження медичних виробів і в меншій — для обробки поверхонь в приміщеннях. Це обставина створює очевидні труднощі для медичних працівників при практичному виборі для цих або інших цілей найбільш прийнятних препаратів. В зв'язі з цим необхідно розробити методичні рекомендації по порівняльній оцінці дезінфікуючих засобів різного призначення для застосування в лікувально-профілактичних закладах; створити єдину систему мікробіологічної оцінки госпітальних штамів з метою прийняття адекватних рішень по специфічній профілактиці внутрішньобільничних інфекцій.

Список литературы

1. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Галкин В.В. Эпидемиологическое значение дезинфекции и стерилизации в системе мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций. Мат. Всероссийск. научн. конф., посвящ. 70-летию НИИ дезинфектологии МЗ РФ. М.: ИТАР-ТАСС, 2003: 191–192.
2. Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Стратегия организации борьбы с внутрибольничными инфекциями в современных условиях. Журн. «РЭТ-инфо» 2003; 2: 18–19.
3. Соколова Н.Ф. Актуальные задачи дезинфекции в целях профилактики внутрибольничных инфекций. Актуальные вопросы совершенствования дезинфекционных и стерилизационных мероприятий. М., 1990: 105–109.
4. Красильников А.П., Гудкова Е.И. Антисептики и дезинфектанты как факторы развития ятрогенных (внутрибольничных) инфекций. Журн. микробиол. 1994; 2: 119–126.
5. Справочник по антисептике. Под ред. А.П.Красильникова. Минск, 1995: 284–295.
6. Федорова Л.С. Научно-методические основы совершенствования и оптимизации выбора дезинфицирующих средств. Мат. Всероссийск. научн. конф., посвящ. 70-летию НИИ дезинфектологии МЗ РФ. М.: ИТАР-ТАСС, 2003: 44–48.

ДЕЗІНФЕКТОЛОГІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ В СИСТЕМІ ЗАХОДІВ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ВНУТРІШНЬО-ЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ

С.В. Корженевський, О.В. Дехтяр, С.Ф. Стеценко

Розглядаються сучасні підходи до неспецифічної профілактики внутрішньолікарняних інфекцій. Обґрунтовані адекватні дезінфектологічні технології.

Ключові слова: внутрішньолікарняні інфекції, дезінфектанти, госпітальні штами.

DISINFECTOLOGICAL TECHNOLOGIES IN SYSTEM OF ACTIONS ON PREVENTIVE MAINTENANCE OF INTRAHOSPITAL INFECTIONS

S.V. Korzhenevsky, A.V. Dechtyar, S.F. Stetsenko

In article modern approaches to non-specific preventive maintenance of intrahospital infections are considered. Adequateness disinfectological technologies are proved.

Key words: intrahospital infections, disinfectants, hospital strains.

КАНДИДЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ТРАДИЦИОННО НЕ СВЯЗЫВАЕМЫХ С МИКОЗАМИ

*Ю.Л. Криворутченко, В.В. Жебровский, М.О. Кирсанова,
Аль Ола Мухаммед, О.М. Мясникова, Н.С. Лукоянова,
Н.В. Павлова, Е.Б. Чемоданов, Э.М. Кулинич*

*Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

Изучено три группы больных: с хирургической, терапевтической и стоматологической патологией, на наличие в патологических очагах микозной и бактериальной микрофлоры. Показано присутствие грибковой флоры, в первую очередь *Candida*, в большинстве патологических материалов, полученных от больных всех категорий.

Ключевые слова: микозы, *Candida*, хирургия, патология желудка, околозубные очаги инфекции.

В последние десятилетия неуклонно увеличивается число устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Растет количество людей, страдающих иммунодефицитами различной природы. Эти процессы в значительной степени определяют регистрируемый во многих регионах мира рост числа заболеваний, в развитии которых главную или существенную роль играют патогенные и условно-патогенные грибы. Считается, что кандидамикозы играют главную роль в патологии людей, вызываемой грибами [1–4].

Врачи различных специальностей все чаще сталкиваются с проблемой недостаточно четкого определения критериев, позволяющих отнести выявленную у больного патологию к микозам или же считать обнаружение грибов у пациента малосущественным, сопутствующим основной патологии фактором. Результатом этого, по-видимому, является недооценка вклада грибковой инфекции в развитие ряда заболеваний и их осложнений. Указанная недооценка имеет в своей основе традиционные взгляды, отводящие грибам слишком скромную патогенетическую роль [5, 6].

В исследовании была предпринята попытка выявить присутствие грибковой флоры, в первую очередь кандид, в патологических материалах, полученных от больных таких категорий, у которых микозы диагностируются относительно редко.

Материал и методы. Были изучены больные с хирургической, терапевтической и стоматологической патологией.

У хирургических больных (16 чел.) исследовали кровь, раневой транссудат и смыв из брюшной полости пациентов старшей возрастной группы (48–75 лет). Оперированы по поводу рака желудка — 1, толстого кишечника — 3, язвенной болезни двенадцатиперстной

кишки — 2, кисты поджелудочной железы — 1, болезни Крона — 1 и грыж живота — 8 пациентов. Материал забирали на разных этапах операций: кровь — через 30 мин от начала операции, в конце операции, через 9 ч и через сутки от начала операции; раневой транссудат — в начале операции после разреза кожи (подкожная клетчатка), при вскрытии брюшной полости, из раны в зоне пораженной ткани, перед наложением шва, во время наложения шва; смыв из брюшной полости — через 24 ч и через 48 ч от начала операции.

У терапевтических больных (11 чел.) с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки изучали желудочный сок.

У стоматологических пациентов (110 чел.) материал для исследований (кистогранулёмы, гранулёмы и кисты, полученные после удаления зубов) забирали из околозубных очагов инфекции. Исследовали также турунды из корневых каналов.

Во всех 3 случаях выделение и идентификация бактериальной и грибковой микрофлоры проводилась по стандартным методикам [7].

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные в результате исследования пациентов всех трех групп, представлены в таблице.

Наличие грибов в материалах, полученных от больных различных категорий

Характер микрофлоры	% больных, из материалов которых получены культуры грибов		
	хирургич.	терапевт.	стомат.
Общая микозная	62,5	72,7	62,7
<i>Candida</i> spp.	37,5	72,7	62,7
<i>C. albicans</i>	18,8	36,4	59,0

В группе хирургических больных во время операции дрожжеподобные грибы были выделены у 10 из 16 пациентов из двух или более проб, полученных из брюшной полости во время операции, причем у 5 из них имел место бактериально-грибковый микст. Бактериальная микрофлора была представлена бактериями рода *Nocardia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, видом *E. coli*. Еще у двух больных грибы определялись лишь однократно в жидкости, выделявшейся по дренажным трубкам из брюшной полости в послеоперационном периоде. На этом основании их не учитывали как инфицированных грибковой флорой. У трех человек из числа 10 инфицированных грибы присутствовали как в операционной ране, так и в крови. У двух из них были найдены *S. famata*, у третьего — *S. krusei*. Еще у трех пациентов была выявлена *S. albicans*. У четырех пациентов грибы не удалось идентифицировать из-за потери культур в процессе лабораторного исследования.

У терапевтических больных с хронической патологией желудка и двенадцатиперстной кишки грибы были обнаружены в желудочном соке 8 из 11 пациентов. У всех этих больных были найдены кандиды. *S. albicans* были обнаружены у четырех больных. У шести человек были высеяны кандиды, не ферментирующие глюкозу, лактозу, мальтозу

Список литературы

1. *Petri M.G., Konig J., Moecke H.P. et al.* Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 317–325.
2. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Кандидоз. М.: Триада-Х, 2001. 472 с.
3. *Schaechter M., Medoff G., Eisenstein B.I.* Mechanisms of microbial disease. Williams and Wilkins, 1993. 973 p.
4. *Васильева Е.И., Соколова В.И.* К проблеме грибковой инфекции: Успехи медицинской микологии. Под ред. Ю.В. Сергеева. М., 2003; 2: 284.
5. *Бажукова Т.А., Лебедева О.В., Анисимова Е.Н. и др.* Роль грибов рода *Candida* в развитии гнойно-септических инфекций у новорожденных: Успехи медицинской микологии. Под ред. Ю.В. Сергеева. М., 2003; 2: 212–213.
6. *Заболотный Д.И., Зарицкая И.С., Вольская О.Г.* Грибковые инфекции верхних дыхательных путей. *Doctor* 2003; 1: 66–71.
7. *Лещенко В.М.* Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. М.: Медицина, 1992. 142 с.

КАНДИДИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ, ЯКІ ТРАДИЦІЙНО НЕ ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ З МІКОЗАМИ

Ю.Л. Криворутченко, В.В. Жебровський, М.А. Кірсанова, Аль Ола Мухаммед, О.Н. М'ясникова, Н.С. Лукоянова, Н.В. Павлова, Є.Б. Чемоданов, Е.М. Кулінич

Вивчено три групи пацієнтів: з хірургічною, терапевтичною та стоматологічною патологією, наявність у патологічних вогнищах мікозної та бактеріальної мікрофлори. Показана присутність грибкової флори, у першу чергу *Candida*, в більшості патологічних матеріалів, отриманих від хворих усіх вивчених категорій.

Ключові слова: мікози, *Candida*, хірургія, патологія шлунка, зубні вогнища інфекції.

CANDIDA AT DISEASES WHICH NO ASSOCIATED WITH MYCOSES TRADITIONALLY

Yu.L. Krivorutchenko, V.V. Zhebrovsky, M.A. Kirsanova, Al Ola Muchammed, O.N. Miasnikova, N.S. Lukojanova, N.V. Pavlova, Ye.B. Chemodanov, E.M. Kulnich

The fungal and bacterial microflora isolated from pathological focuses of patients from three groups with surgical, therapeutic and stomatological pathology have been studied. The fungal flora (mostly *Candida* species) was found in most of clinical samples from patients of all the groups.

Key words: *mycoses, Candida, surgery, pathology of stomach, odontogenic focuses of infection.*

РОЛЬ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСІВ У ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

І.Л. Маричев

*Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського
АМН України, м. Київ*

Встановлений взаємозв'язок рівня інфікованості цитомегаловірусами та питомої ваги активованих форм з формуванням акушерської патології у вагітних. Визначений алгоритм лабораторних діагностичних досліджень сироватки та плазми крові з метою встановлення груп ризику серед вагітних і породіль.

Ключові слова: цитомегаловірус, інфекція, діагностика, вагітність.

По даним МОЗ, із вродженими захворюваннями щорічно народжується 4–6 % дітей. В патогенезі вроджених захворювань однією з головних причин є внутрішньоутробні вірусні інфекції, які зустрічаються, по даним англійських і американських авторів, в 10–20 випадках на 1000 новонароджених [1–2].

Достатньо згадати про такі інфекції, як краснуха, грип, гепатит та ін., при яких спостерігається найбільш часте невиношування вагітності, ріст перинатальної захворюваності і смертності, народження дітей з вадами розвитку. Але реальна погроза інфікування в перинатальному і неонатальному періодах існує тільки в умовах активації інфекційного агента. Вагітність — один із факторів, що викликає зміни в імунній системі, у зв'язку з чим створюються умови для активації персистентної інфекції і збільшується вірогідність внутрішньоутробного інфікування плоду [3, 4].

Особливе місце серед збудників вірусних інфекцій внаслідок значного поширення в людській популяції (від 65 до 94 %) займають представники родини герпес-вірусів — вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейн–Барр (ВЕБ), вірус варицелла-зостер (ВВЗ) та ін. Особливістю цих інфекцій є їх передача не тільки по «вертикалі» (від матері плоду), але й по «горизонталі» (статевим шляхом). Збудники цих інфекцій мають здатність тривалий час персистувати в організмі хазяїна, формувати хронічні вогнища інфекції з періодичною активацією при відсутності стійкого імунітету.

Більшість герпетичних уражень діагностується на основі клінічних даних, і у деяких хворих клінічні прояви можуть виглядати як первинні. У таких випадках важко визначити, чи страждають ці хворі первинним захворюванням чи у них рецидив захворювання. При цьому специфічні антитіла у сироватці крові визначаються у високих титрах (1:3200 і вище). Титри специфічних антитіл при безсимптомній формі інфекції нижче (1:800–1:1600), ніж при клінічних проявах захворю-

вання. Не викликаючи особливих порушень здоров'я, герпес-віруси можуть проникати через плаценту в плід і викликати важкі ураження плоду і новонародженого. Материнський імунітет не в змозі попередити реактивацію персистентної інфекції в період вагітності, а також трансмісію герпес-вірусів до плоду.

ЦМВ викликає субклінічні або незначні клінічні прояви у людини, які не мають специфічної симптоматики. Активація ЦМВ відбувається, як правило, під час вагітності або при зниженні захисних властивостей організму [1].

При інфікуванні ЦМВ вагітної жінки ризик ураження плоду трансплацентарним шляхом досить високий. Внутрішньоутробні інфікування ЦМВ є найбільш частими серед інших інфекцій і зустрічаються у 0,4–2,3 % новонароджених [5, 6].

Імовірність інфікування плоду збільшується з терміном вагітності, хоча ризик ураження плоду тим більший, чим раніше була інфікована вагітна чи спостерігалась активація ЦМВ-інфекції. Переважна більшість дітей із вродженою ЦМВ-інфекцією при народженні не мають клінічних ознак інфекції. Більшість з них нормально розвиваються, але спостереження показали, що у 10–13 % дітей в подальшому відмічаються симптоми незначних неврологічних порушень [7].

Існує також припущення, що хоча ЦМВ-інфекції і не є безпосереднім причинним фактором звичного невиношування, але у випадках реактивації вірусу під час вагітності є однією з причин, що ускладнюють її перебіг. Таким чином, в ряді випадків ЦМВ-інфекція може стати причиною передчасного переривання вагітності [6].

Діагноз ЦМВ-інфекції у вагітних може бути визначений при виявленні специфічних включень ЦМВ у клітинах (вони мають вигляд «совиних очей»), які можна знайти лише у 3–6 % в осаді слини та сечі. Тому лише пильні та багаторазові дослідження можуть дати позитивний результат.

Лабораторна діагностика при персистентних інфекціях є основним прийомом встановлення інфікування матері і прогностичним критерієм можливого інфікування новонародженого. У зв'язку з тим, що клінічна діагностика вроджених вірусних інфекцій достатньо складна із-за частого субклінічного протікання інфекції у матері, особливого значення набувають сучасні чутливі і специфічні методи, які включають серологічні, молекулярно-біологічні і цитологічні дослідження [4, 5].

Методи серологічної діагностики найбільш часто і широко використовуються для оцінки інфікованості матері в різні терміни вагітності, а також для визначення специфічних антитіл безпосередньо в сироватці плоду та новонародженого [5]. При обстеженні визначається титр специфічних антитіл класу IgM або збільшення низькоавідних антитіл класу IgG, які свідчать про первинну інфекцію.

Випадки виявлення у новонародженого імуноглобулінів IgA та IgM свідчать про реакцію на інфекцію, у той час як виявлення IgG не є інформативним і може бути наслідком їх пасивного переносу через неушкоджену плаценту з організму матері.

Метою дослідження було встановлення зв'язку носійства цитомегаловірусу та формування репродуктивної патології у жінок.

Матеріал та методи. Досліджені сироватка та плазма крові 177 вагітних віком від 17 до 34 років на II триместрі. Визначення маркерів інфікування (специфічні антитіла IgG та IgM до ЦМВ) проводилось методом імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням комерційних тест-систем «Біосервіс» (Росія),

ЦМВ наведені у таблиці. При обстеженні вагітних на серологічні маркери (специфічні антитіла IgG до CMV-вірусу герпесу 4-го типу) встановлено, що середній показник інфікованості жінок обох груп становить 67,23 %. Визначена частота інфікованості вагітних 2-ї групи у 1,43 раза менша, ніж у вагітних 1-ї групи. У відповідності до встановлених меж (1:400) рівня «здорового носійства» специфічних антитіл до CMV частота виявлення підвищеного рівня (вище 1:800) до CMV у 1-й групі вагітних становила 59,02 %, у 2-й — 25,87 %.

При використанні ПЛР виявлено, що середній показник позитивних результатів для вагітних 1-ї групи з вмістом антитіл на рівні «здорового носійства» становив 20 %, а для жінок цієї ж групи з підвищеним рівнем антитіл — 25 %. У вагітних 2-ї групи було одержано в ПЛР лише два позитивних результати (13,33 %) — у вагітних з високим рівнем специфічних антитіл до CMV.

Таким чином, одержані результати по визначенню інфікованості CMV вагітних свідчать про те, що існує певний зв'язок між частотою визначення серологічних маркерів CMV, показником «позитивних знахідок» в ПЛР і перебігом вагітності. Спільність біологічних властивостей збудників CMV та ВПГ, схожість патогенезу захворювання обумовлюють необхідність використання єдиної тактики лабораторного дослідження для визначення факту інфікованості чи активації CMV з підтвердженням позитивних серологічних реакцій в ПЛР та повторним серологічним дослідженням з інтервалом у 2 тижні.

Рівень інфікованості вагітних ЦМВ

Група вагітних	n	Кількість серопозитивних, абс. ч. (%)	Кількість інфікованих, абс. ч. (%)		
			ІФА		ПЛР
			титр	CMV	
1-ша – з обтяженим анамнезом	75	61 (81,33)	до 1:400	25 (40,98)	5 (20)
			>1:800	36 (59,02)	9 (25)
2-га – без ускладнень	102	58 (56,86)	до 1:400	43 (74,13)	0
			>1:800	15 (25,87)	2 (13,33)

«BioRad» (Франція), «Ордженікс» (Ізраїль). Молекулярно-біологічні дослідження проводились методом ПЛР із використанням наборів «Амплісенс» (Росія).

Із числа вагітних були виділені дві групи: 1-ша група (75 жінок) — вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (викидні, передчасні пологи, мертвонароджені і т. д.) та 2-га група (102 жінки) — вагітні, у яких не спостерігались ускладнення вагітності.

Результати та їх обговорення. Одержані дані по визначенню інфікованості вагітних

Висновки

При обстеженні вагітних і жінок з обтяженим анамнезом на маркери ЦМВ-інфекції встановлено, що у більшості активація інфекції є імовірною причиною виникнення перинатальної патології. Вагітність сприяє активації персистентної інфекції. Негативний вплив інфекції підсилюється супресивним ефектом при вагітності. Для підтвердження активації ЦМВ-інфекції необхідним є сумісне використання серологічних і молекулярно-біологічних досліджень.

Список літератури

1. *Паращук Ю.С., Авраменко Н.В.* Влияние цитомегаловирусной инфекции на репродуктивную функцию женщин. Педиатр., акуш. и гинекол. 2000; 5: 106–108.
2. *Прилуцкий А.С., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Островский И.М.* Мониторинг цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин и детей в центре клинической иммунологии и аллергологии. Мат. науч.-практ. конф. «Герпетические инфекции — клиника, лечение, диагностика», Киев, 15–16 окт., 2002. К., 2002: 58.
3. *Царгородцева Е.Е.* Внутриутробное инфицирование у беременных с ВЗРП. Пробл. беременности 2001; 3: 38–41.
4. *Alanen A., Hukkanen V.* Herpes simplex virus DNA in amniotic fluid without neonatal infection. Clin. Infect. Diseases 2000; 30, 2: 363–367.
5. *Панкратова Т.С.* Актуальность проблемы внутриутробной инфекции и ИФА-диагностика. Новое в ИФА-диагностике: Сб. матер. III конф. «ДИА-плюс». Суздаль, 1992: 17–24.
6. *Сидельникова В.М., Дадалян Л.Г., Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Акуш. и гинекол. 1995; 4: 7–9.
7. *Гилберт Г.Л.* Восходящая передача специфических инфекций матери в перинатальном периоде: Клиническая патология беременности и новорожденного. М., 1986.

РОЛЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ***И.Л. Маричев***

Установлена взаимосвязь уровня инфицированности цитомегаловирусами и удельного веса активированных форм с формированием акушерской патологии у беременных. Определен алгоритм лабораторных диагностических исследований сыворотки и плазмы крови с целью установления групп риска среди беременных и рожениц.

Ключевые слова: цитомегаловирусы, инфекция, диагностика, беременность.

CYTOMEGALOVIRUS AND PERINATAL PATHOLOGY***I.L. Marichev***

It is established correlation between level cytomegalovirus infection and activated forms with forming of obstetric pathology by pregnant. It is defined algorithm of laboratory diagnostic serum and blood plasma by way to establish groups of risk among pregnant and women giving birth.

Key words: herpesvirus, infection, diagnosis, pregnancy.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ЛИПИН» ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю.В. Одиноц, В.Г. Чернуский, И.Л. Дикий

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные об ингаляционном использовании липосомального препарата «Липин» в комплексном лечении 114 детей, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте 3–14 лет. Показано влияние липина на этиологические факторы в развитии этого заболевания и продемонстрированы его преимущества перед другими препаратами, используемыми в лечении бронхиальной астмы.

Ключевые слова: липосомы, лечение, бронхиальная астма, микробиоценоз, микрофлора бронхиального секрета, колонизационная резистентность.

Проблемы современной фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) у детей во многом сводятся к созданию эффективных лекарственных форм, обеспечивающих доставку препаратов в бронхолегочную систему, не затрагивая другие органы и системы [1, 2].

В настоящее время нет ни одного антибактериального препарата, который мог бы эффективно использоваться в комплексной терапии БА у детей, не вызывая побочных эффектов, приводящих к развитию дисбиотических процессов в бронхолегочной системе, и уже на новой этиологической основе вызывать рецидив заболевания.

Перспективным направлением в решении проблемы этиотропной терапии БА у детей является использование в качестве лекарственных форм фосфатидилхолиновых липосом (липина), представляющих собой ограниченные объемы, возникающие путем самосборки амфифильных липидных комплексов, в которые могут быть включены лекарственные препараты [3].

К преимуществам липосом как лекарственной формы относятся:

возможность включения малорастворимых и токсичных веществ;

особая совокупность биологических свойств, характерных для функций клеточных мембран;

определенная фармакодинамика в организме с последовательным распределением и накоплением в органах и тканях, в том числе и в бронхолегочной системе;

биологическая совместимость с ферментами и иммунологическими системами организма;

адгезивность;

особый характер взаимодействия с клетками в виде эндоцитоза или прямого слияния с их мембранами и др. [4, 5].

Взаимодействие липосом с клетками во многом объясняет их способность преодолевать некоторые анатомо-физиологические барьеры организма и обеспечивать направленный транспорт в патологический очаг. Ни одна из других лекарственных форм подобной биологической способностью не обладает.

Липосомы представляют собой замкнутые бислоиные везикулы, мембраны которых состоят из упорядоченно расположенных фосфолипидов. Такое строение липосом позволяет взаимодействовать с мембранными структурами соматических клеток органов и систем, а также с бактериальными клетками. Липосомы значительно снижают явления отека и альтерации бронхолегочных структур при воспалительных процессах и способны подавлять рост условно-патогенной микрофлоры, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных противовоспалительных и антимикробных средств [2, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение антимикробных свойств липина на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, выделенные из бронхолегочного секрета детей с БА.

Материал и методы. Для оценки антибактериальных свойств липина (фосфатидилхолина) на микроорганизмы, представленные *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*, которые выделены из бронхолегочного секрета от 114 детей в возрасте от 3 до 11 лет с БА, и определения динамики роста исследуемых культур и МПК липосом проведена серия опытов с применением метода серийных разведений липосомальных суспензий в жидкой питательной среде. При этом концентрация липидов в ряду пробирок составляла 25,0; 12,5;

6,2; 3,1; 1,5 и 0 (контроль) мкг/мл. В качестве питательных сред использовали 0,15 М раствор хлорида натрия. В каждую пробирку с питательной средой и взвесью фосфатидилхолиновых липосом вносили исследуемую суспензию выделенных из бронхолегочного секрета бактериальных клеток с концентрацией 1 млрд микробных тел/мл из расчета 0,1 мл суспензии на 1 мл среды инкубации. Инкубацию смеси проводили в термостате ТС-80М2 при 37 °С. По истечении срока инкубации (18, 24, 48 и 72 ч) высевали исследуемую суспензию штрихом на сектор поверхности МПА. Степень роста бактериальных культур оценивали по пятибалльной шкале через 18–24 ч инкубации при 37 °С. МПК определяли через 24 ч инкубации.

Результаты и их обсуждение. На протяжении всего периода инкубации исследуемых культур *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *P. mirabilis* в 0,15 М растворе натрия хлорида, несмотря на отсутствие питательных веществ, наблюдался обильный рост колоний после посева на твердую питательную среду.

Через 18 ч инкубации культур *P. aeruginosa*, *E. coli* и *S. aureus* с суспензией липосом отсутствие роста отмечалось при концентрациях липосомальной суспензии 25,0; 12,5 и 6,2 мкг/мл. Продление сроков инкубации до 24 ч позволило уменьшить бактерицидную концентрацию липосом для *Staphylococcus aureus* до 3,1 мкг/мл, для других тестовых культур этот показатель остался без изменений. Через 48 ч совместной инкубации липосом с бактериальными клетками было отмечено дальнейшее уменьшение бактерицидной концентрации липосомальной суспензии до 1,5 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* и до 3,1 мкг/мл для *P. aeruginosa* и *E. coli*. К концу периода наблюдения для всех исследуемых микроорганизмов бактерицидной оказалась минимальная использованная концентрация липосом (до 1,5 мкг/мл).

Несколько иным был результат липосом с культурой *P. mirabilis*, выделенной из бронхолегочного секрета детей с БА. Так, отсутствие бактериального роста было отмечено при концентрациях исследуемого препарата 25,0; 12,5; 6,2 и 3,1 мкг/мл уже через 18 ч их совместной инкубации.

При использовании в качестве среды инкубации 20%-ного раствора плазмы крови здорового ребенка бактерицидный эффект липосом применительно к *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* оказался менее выраженным. Так, через 18 ч взаимодействия бактерицидной для этих культур оказалась только концентрация препарата 25,0 мкг/мл. При продолжении сроков инкубации до 48 ч уменьшение бактерицидной концентрации до 12,5 мкг/мл бы-

ло зарегистрировано только для культуры *S. aureus*, а для остальных культур этот показатель остался прежним. В конце периода наблюдений эти показатели также не изменились.

Несмотря на то, что суспензия *P. mirabilis* в 0,15 М растворе натрия хлорида оказалась более чувствительной к действию липосом, чем другие микроорганизмы, в 20%-ном растворе плазмы крови здорового ребенка бактерицидный эффект проявлялся в более поздние сроки. Отсутствие роста этой культуры было отмечено только через 24 ч инкубации при концентрации препарата 25,0 мкг/мл. При продлении сроков инкубации уменьшение бактерицидной концентрации липосом также не наблюдалось.

Мы предположили, что бактерицидный эффект липосом может быть связан, с одной стороны, со свойствами используемых липидов, с другой — с их упорядоченным расположением в составе бислоистой липосомальной мембраны. Для подтверждения данного предположения была проведена серия опытов, в которых в качестве препарата использовали эмульгированную смесь фосфатидилхолина и холинестерина в том же молярном соотношении. Условия проведения опытов оставались прежними. Исследования показали, что в отличие от липосом суспензия нелипосомальных форм липидов в изотоническом растворе хлорида натрия оказывала бактерицидное действие на клетки *S. aureus* в концентрациях 25,0; 12,5 и 6,2 мкг/мл только через 48 ч инкубации. При меньших сроках инкубации отмечалось лишь слабое подавление роста этой культуры. На клетки используемых грамотрицательных палочек липиды в нелипосомальной форме на протяжении всего периода наблюдения бактерицидного действия не оказывали. Только к концу третьих суток отмечалось умеренное подавление роста бактериальных культур при концентрации липидов в суспензии 25,0 мкг/мл. При добавлении плазмы крови здорового ребенка в среду инкубации липиды подавляющего действия на рост всех используемых бактериальных культур вообще не оказывали.

Снижение бактерицидного эффекта липосом после добавления в среду инкубации плазмы крови может быть связано как с действием компонентов плазмы на мембраны липосом, так и с воздействием на метаболизм бактериальных клеток. В первом случае изменение свойств липосомальных мембран может быть следствием сорбционной активности липосом по отношению к белковым компонентам плазмы крови здорового ребенка и продуктам их деградации. К тому же компоненты плазмы вызывают резкое увеличение про-

нищаемости липосом, что приводит к их разрушению. Во втором случае добавление в среду инкубации питательных веществ, содержащихся в плазме, также может оказывать благоприятное действие на скорость репродукции исследуемых микроорганизмов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что липин (фосфатидилхолин) оказывал прямое антибактериальное действие на основные виды условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из бронхолегочного секрета детей, больных БА.

При ингаляционном применении липина в дозе 5–10 мкг/кг через ультразвуковой ингалятор 3 раза в день в течение 8–10 дней наступало клиническое улучшение в виде снятия бронхоспазма, исчезновения сухих свистящих хрипов, экспираторной одышки, нормализации частоты дыхания, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания.

При проведении бактериологических исследований бронхолегочного секрета у детей, больных БА, отмечено единичное присутствие колоний грамположительных и грамотрицательных бактерий, не проявляющих ферментной активности.

Механизм бактерицидного действия липина может реализоваться путем взаимодействия липосом с клеточными рецепторами,

последующим изменением метаболизма бактериальных клеток в результате воздействия на них продуктов окисления липосомальных липидов и их цитотоксического действия на клетки микроорганизмов.

Выводы

1. Липин (фосфатидилхолин) оказывает прямое бактерицидное действие на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, выделенные из бронхолегочного секрета детей, больных бронхиальной астмой.

2. Выраженность бактерицидного эффекта находится в прямой зависимости от дозы используемого препарата и времени его воздействия на микроорганизмы.

3. В генезе бактерицидного действия липосом существенное значение имеет упорядоченная структура липосомальных мембран, поскольку использование липидов того же состава в нелипосомальной форме значительно снижает бактерицидный эффект.

4. Ингаляционное применение липосомального препарата липина в дозе 5–10 мг/кг массы тела на одну ингаляцию 3 раза в день в течение 8–10 дней вызывает бактерицидное действие по отношению к условно-патогенным и патогенным организмам в бронхолегочной системе у детей, больных бронхиальной астмой.

Список литературы

1. Просолова Н.И., Агранат В.З., Балюра А.В. Применение липосом в лечении бронхиальной астмы. Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. М., 1995: 105.
2. Новикова Р.И., Черный В.И., Стефанов А.В., Ахлмова Ю.И. Липосомы в комплексном лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом. Тер. архив 1993; 3: 40–43.
3. Корбинский Г.Д. Липосомы — транспортеры лекарств (Новое в жизни, науке и технике. Сер. «Медицина»). М., 1998; 2: 27–32.
4. Технологические основы получения и перспективы клинического применения липосом: Метод. рекомендации. Сост. И.Л. Дикий, Л.С. Стрельников, В.И. Чуешов и др. Р МК МЗ УССР, 1989. 25 с.
5. Березовская Л.Н., Грязнов Н.С. Проблемы создания липосомальных лекарственных форм антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 1990; 10: 31–35.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ЛІПІН» ПРИ ІНГАЛЯЦІЙНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ю.В. Одинець, В.Г. Чернуський, І.Л. Дикий

Представлені дані про інгаляційне використання ліпосомального препарату «Ліпін» у комплексному лікуванні 114 дітей, що страждають на бронхіальну астму, у віці 3–14 років. Показано вплив ліпину на етіологічні фактори розвитку цього захворювання, а також продемонстрована його перевага над іншими засобами, що використовуються в лікуванні бронхіальної астми.

Ключові слова: ліпосоми, лікування, бронхіальна астма, мікробіоценоз, мікрофлора бронхіального секрету, колонізаційна резистентність.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF LIPOSOMAL FORM «LIPIN» AT TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Yu.V. Odynets, V.G. Chernuskiy, I.L. Dikiy

Data about the inhalational use of liposomal form «Lipin» in complex treatment of 114 children suffering from bronchial asthma aged 3–14 years have been produced. It was shown the influence of «Lipin» on etiological factors of development of the disease and there were presented its advantages over other forms of medications used in the treatment of bronchial asthma.

Key words: liposomes, treatment, bronchial asthma, microbiocenosis, microflora of bronchial secret, colonizational resistance.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ СЕРОДИАГНОСТИКА ЭПШТЕЙН-БАРР-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СУБФЕБРИЛИТЕТОМ И ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Л.А. Панченко, Н.В. Павленко, Е.А. Радченко,
Ю.П. Мостовый, Н.Г. Попова, В.В. Казмирчук*

*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

При иммуноферментном исследовании сывороток крови 36 больных, страдающих длительным (более трех месяцев) субфебрилитетом и лимфаденопатией невыясненной природы, в 52,8 % случаев выявлена EBV-инфекция: у 1/3 из них установлена затянувшаяся стадия реконвалесценции, у 2/3 — хроническая форма заболевания.

Ключевые слова: Эпштейн-Барр вирус (EBV), герпес-вирус 4-го типа (HHV-4), иммуноферментный анализ.

В инфекционной патологии человека все большее значение приобретает Эпштейн-Барр-вирусная инфекция (EBV-инфекция) или герпес-вирус человека 4-го типа (HHV-4) [1]. В связи с широким распространением во всем мире и высокой инфицированностью (более 95 %) взрослого населения EBV имеет и другое неофициальное название — «вирус каждого человека» (от англ. «every body's virus») [2].

Первоначально после открытия EBV (1964) считалось, что он вызывает только инфекционный мононуклеоз (ИМ), протекающий с лихорадкой, болью в горле и лимфаденопатией. Наиболее часто ИМ встречается в юношеском возрасте и у молодых взрослых, у которых первичное заболевание обычно протекает асимптоматически или в виде легкой и средней тяжести [3]. Это обстоятельство, а также высокий уровень серопозитивных лиц среди здоровых взрослых объясняют безуспешность поиска в течение многих лет этиологического агента ИМ, клиническая картина заболевания которого была описана еще в конце XIX ст. русским клиницистом Н.Ф. Филатовым [4].

После первичной EBV-инфекции обычно устанавливается характерная для всех герпес-вирусов латентная (бессимптомная) форма инфекции, во время которой вирус под влиянием различных провоцирующих факторов может активизироваться и вызвать клинически выраженное заболевание. Чаще активизация вируса происходит на фоне нарушения иммунного статуса организма [3].

Важной особенностью EBV является его способность к иммортализации В-лимфоцитов, то есть способность вызывать их неопределенно долгое деление и превращать в лимфобластоид-

ные клетки с передачей приобретенных новых свойств последующим поколениям клеток. Результатом этого является развитие лимфопролиферативных заболеваний (лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, лимфом у HIV-инфицированных лиц и др.) [1–3].

Таким образом, высокая степень асимптоматического хронического носительства EBV и его онкогенный потенциал ввиду способности к индуцированию злокачественной трансформации В-лимфоцитов крови определяют актуальность проведения более широких исследований по выявлению EBV-инфекций.

В настоящее время для диагностики EBV-инфекции используется ряд методов, позволяющих выявлять антигены или геном вируса, а также специфические к нему антитела в сыворотке крови больных. Среди диагностических тестов наибольшее распространение получил метод иммуноферментного анализа (ИФА), направленный, чаще всего, на выявление специфических антител — маркеров острой и реконвалесцентной инфекции. Для их выявления используются очищенные рекомбинантные антигены вируса. Ввиду отсутствия отечественных тест-систем для диагностики используются зарубежные (США, Франция), а также российского производства. Дороговизна зарубежных диагностических наборов позволяет осуществлять лабораторную диагностику EBV-заболеваний только в крайне ограниченном объеме. Недавно сотрудниками отдела молекулярной биологии вирусов Института микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины (г. Киев) было сообщено о разработке отечественной тест-системы «ИФА-Ат ВЭБ-стрип», в кото-

рой использован экстракт лимфобластоидных клеток В95-8, трансформированных EBV и хронически продуцирующих его антигены [5, 6]. Испытание тест-системы показало, что по специфичности и чувствительности она не уступает зарубежным аналогам. Но пока только предстоит ее промышленный выпуск, и только в перспективе можно будет надеяться на широкое использование отечественных наборов в диагностических целях и проведение исследований по изучению уровня циркуляции EBV среди населения Украины.

Целью настоящего исследования была специфическая серодиагностика EBV-инфекции у лиц с длительным субфебрилитетом и лимфаденопатией неясной этиологии.

Материал и методы. Исследованию были подвергнуты сыворотки крови больных, страдающих длительным субфебрилитетом ($t=37,0-37,5^{\circ}\text{C}$ в течение трех и более месяцев), а также лимфаденопатией, природу которой выяснить не удалось.

Для установления перенесенной EBV-инфекции была использована диагностическая тест-система «Векто-ВЭБ-NA-IgG-стрип» производства «Вектор-Бест» (Россия), предназначенная для выявления IgG к ядерному антигену (EBNA-1, р 72).

Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра путем измерения оптической плотности (ОП) на длине волны 450 нм. Учет производили, если среднее значение ОП отрицательной контрольной сыворотки ($\text{ОП}_{\text{ср}} \text{K}^{-}$) не превышало 0,200 оптических единиц (о.е.), а среднее значение ОП положительной контрольной сыворотки ($\text{ОП}_{\text{ср}} \text{K}^{+}$) в три и более раза превышало $\text{ОП}_{\text{ср}} \text{K}^{-}$. Положительной считали сыворотку крови, если ее значение ОП было равным или превышало ОП критическое ($\text{ОП}_{\text{крит}}$). $\text{ОП}_{\text{крит}}$ определяли по формуле $\text{ОП}_{\text{крит}} = \text{ОП}_{\text{ср}} \text{K}^{-} + 0,1$.

Для установления роли EBV при длительном субфебрилитете и лимфаденопатии было обследовано 36 больных, из них 11 детей в возрасте 7–12 лет и 25 взрослых в возрасте 25–40 лет.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что у 22 больных (6 детей и 16 взрослых) в течение длительного времени (более трех месяцев) температура была $37,0-37,5^{\circ}\text{C}$. Обычно она повышалась в утренние часы и реже в полдень. Каких-либо других признаков заболевания, кроме недомогания и слабости, больные не отмечали. У двух взрослых лиц были увеличены только лимфатические узлы (у одного — подмышечные и у другого — паховые), у 12 больных (5 детей и 7 взрослых) субфебрилитет сочетался с лимфаденопатией. В основном были увеличены в отдельности или вместе передние и задние

шейные лимфоузлы, подчелюстные, которые не были спаяны между собой, кожей и подлежащими тканями, в большинстве безболезненные или слегка болезненные. Ни у одного из наблюдаемых больных не было отмечено каких-либо изменений в крови. Печень и селезенка увеличены не были. Реакция Пауль-Буннеля на наличие гетерофильных антител, основанная на способности сывороток крови больных агглютинировать бараньи эритроциты, как известно, служила в течение долгого времени основным лабораторным тестом подтверждения клинического диагноза острого ИМ. Ни у одного пациента с изложенными жалобами она не была поставлена ввиду отсутствия характерных для острого ИМ симптомов. При этом была учтена не только нецелесообразность постановки данного теста, но и его ненадежность, особенно при EBV-инфекции у детей [3]. Кроме того, отмечено до 30 % ложноположительных результатов реакции при некоторых других инфекциях и ряде заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Поэтому для установления перенесенной в прошлом EBV-инфекции был использован иммуноферментный тест по обнаружению IgG к ядерному антигену EBNA-1, р 72.

Результаты иммуноферментной детекции IgG к ядерному EBV-антигену, который является маркером ранее перенесенной EBV-инфекции, у больных с длительным субфебрилитетом и лимфаденопатией неясной этиологии представлены в таблице.

Как видно из приведенных в таблице данных, у 4 из 11 детей (36,4 %) в возрасте от 7 до 12 лет, страдающих длительным субфебрилитетом и лимфаденопатией, были обнаружены IgG к EBNA-1, р 72, в том числе у трех в величинах ОП, превышающих в два и более раза показатель ОП контроля.

У 15 из 25 взрослых больных (60,0 %) в основном с длительной субфебрильной температурой (10 из 16 больных) или сочетаемой с лимфаденопатией (3 из 7 больных) также были обнаружены IgG к ядерному EBV-антигену, в том числе у 10 больных с высокими показателями ОП.

Учитывая возможность развития не только острых, но и подострых форм заболевания, а также хронического течения с неярко выраженными клиническими и гематологическими особенностями, часто даже с отсутствием наиболее значимых признаков, мы рекомендуем для уточнения этиологического диагноза заболевания шире использовать определение маркеров EBV-инфекции у больных с длительным субфебрилитетом и лимфаденопатией.

Анализ результатов иммуноферментного исследования 36 сывороток крови больных, страдающих в течение длительного времени

Обнаружение IgG к ядерному белку (EBNA-1, р 72) в сыворотках крови больных, страдающих длительным субфебрилитетом и лимфаденопатией неясной этиологии

Контингент и количество обследованных больных	Обнаружены IgG к EBNA-1, р 72, абс. ч.	В т. ч. с превышением ОП* по сравнению с ОП _{кр} К в число раз		
		1,5	2	>2
Дети 7–12 лет:				
с субфебрилитетом (n=6)	0			
сочетание субфебрилитета с лимфаденопатией (n=5)	4	1	2	1
Всего 11	4 (36,4 %)	1	2	1
Взрослые:				
с субфебрилитетом (n=16)	10	3	5	2
с лимфаденопатией (n=2)	2	1	1	
сочетание субфебрилитета с лимфаденопатией (n=7)	3	1	1	1
Всего 25	15 (60,0 %)	5	7	3

* ОП — оптическая плотность.

(более трех месяцев) субфебрилитетом и лимфаденопатией неустановленной этиологии, позволяет считать что в 52,8 % случаев они были вызваны EBV.

Количественный уровень IgG к ядерному EBV-антигену может рассматриваться как показатель затянувшейся стадии реконвалесценции при ОП исследуемой сыворотки, в 1,5 раза превышающей показатель ОП контрольной сыворотки. При более высоких показателях ОП (в 2 и более раза превышающих ОП отрицательной сыворотки) имеет место хроническое течение заболевания, вызванного персистирующим с периодической активизацией герпес-вирусом 4-го типа.

Выводы

1. При иммуноферментном исследовании сывороток крови больных с длительным (более трех месяцев) субфебрилитетом и лимфаденопатией неустановленной природы у 19 из 36 (52,8 %) обнаружены IgG к ядерному EBV-антигену.

Список литературы

1. Sandstrom E., Witley R.J. The increasing importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and Human herpesvirus types 6, 7 and 8. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting. IHMF International Herpes Management Forum, 17–19 November 1995: 1–12.
2. Andersson J. An overview of Epstein-Barr virus from discovery to future direction for treatment and prevention. Herpes 7: 2000; 3: 76–82.
3. Vinnie G.B. Mononucleoses and Epstein-Barr virus infection. Medicine specialties, 2002 April 3. P. 85–90.
4. Филатов Н.Ф. Лекции об острых инфекционных заболеваниях у детей. М., 1908. 540 с.
5. Загородня С.Д. Розробка специфічних компонентів імуноферментної тест-системи для визначення антитіл до вірусу Епштейн-Барр та характеристика її параметрів. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2003. 20 с.
6. Держпатент України 40966 А. Тест-система для виявлення антитіл проти вірусу Епштейн-Барр «ИФА-Ат ВЕБ-стрип». Загородня С.Д., Дяченко Н.С., Нестерова Н.В. та ін. 15.08.2001. Бюл. № 7.

СПЕЦИФІЧНА СЕРОДІАГНОСТИКА ЕПШТЕЙН-БАРР-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ З ТРИВАЛИМ СУБФЕБРИЛИТЕТОМ І ЛІМФАДЕНОПАТІЄЮ НЕЯСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ***Л.О. Панченко, Н.В. Павленко, О.О. Радченко, Ю.П. Мостовий, Н.Г. Попова, В.В. Казмірчук***

При імуноферментному дослідженні сироваток крові 36 хворих, що страждають тривалим (більше трьох місяців) субфебрилітетом і лімфаденопатією нез'ясованої природи, у 52,8 % випадків виявлена EBV-інфекція: у 1/3 з них встановлена тривала стадія реконвалесценції, у 2/3 — хронічна форма захворювання.

Ключові слова: *Епштейн-Барр вірус (EBV), герпес-вірус 4-го типу (HHV-4), імуноферментний аналіз.*

SPECIFIC SEROLOGICAL DIAGNOSTIC OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION AT THE PATIENTS WITH PROTRACTED SUBFEBRILE CONDITION AND LYMPHADENOPATHY WITH UNCLEAR ETIOLOGY***L.A. Panchenko, N.V. Pavlenko, E.A. Radchenko, Yu.P. Mostovyi, N.G. Popova, V.V. Kazmirchuk***

At immunoenzyme research of serums of a blood for 36 patients suffering by protracted (more than 3 months) subfebrile condition and lymphadenopathy with unclear etiology, in 52,8 % of cases the EBV-infection was detected. For 1/3 of them the protracted stage of a reconvalescence, and for 2/3 patients — the chronic form of disease were determined.

Key words: *Epstein-Barr virus, Human Herpesvirus type 4 (HHV-4), immunoenzyme test.*

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ХРАНЕНИЯ ВИРУСОВ В УСЛОВИЯХ УМЕРЕННО НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР НА ИХ УЛЬТРАСТРУКТУРУ И БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

М.Ю. Стегний

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Путем сравнительного изучения биологической активности, морфологии и ультраструктуры вирусов парагриппа и диареи крупного рогатого скота, подвергавшихся замораживанию, долгосрочно и кратковременно хранившихся при -18°C , показано, что длительное хранение исследованных вирусных суспензий не обеспечивает сохранности их биологической активности и ультраструктуры на исходном уровне. Поэтому данный режим консервирования может использоваться для временной, непродолжительной стабилизации вирусного материала.

Ключевые слова: *вирусы парагриппа, вирусы диареи, хранение, умеренно-низкие температуры.*

Анализ существующих средств и методов длительного сохранения биологического материала показывает, что для хранения коллещионных штаммов микроорганизмов и штаммов, используемых в биотехнологии промышленного производства вакцин, антигенов, диагностических препаратов, все чаще применяют низкотемпературное консервирование ($-165, -196^{\circ}\text{C}$) [1, 2] и лиофилизацию [2, 3]. В то же время для сохранения вирусов и вирусосодержащего материала до сих пор очень широко используют умеренно низкие температуры ($-18 \dots -20^{\circ}\text{C}$) [4].

Целью данной работы было выяснение эффективности хранения вирусных суспензий парагриппа-3 (ПГ-3) и диареи (ВД) крупного рогатого скота при умеренно низких температурах путем сравнительного изучения биологической активности, морфологии и ультраструктуры вирусов, подвергавшихся замораживанию, долгосрочно и кратковременно хранившихся при температуре -18°C .

Материал и методы. Исследовали 7 образцов вируса ПГ-3, производственные штаммы М-87, ЗКСМ и эталонный SF-4; 3 образца ВД, эталонные штаммы «Орегон С24-V», эпизотический «УНДІЕВ-25».

Вирусы были предоставлены Украинским НИИ экспериментальной и клинической ветеринарной медицины УААН. Вирусосодержащий материал, полученный после полного разрушения перевиваемых клеточных культур трахеи телят, почки овцы, коронарных сосудов телят, замораживали и хранили в холодильнике при температуре -18°C . Перевиваемые культуры клеток выращивали в питательной среде следующего состава: по 45 % среды Игла и 199 с добавлением 10 % инактиви-

рованной сыворотки крупного рогатого скота. В поддерживающую среду после заражения клеточных культур сыворотку крови не вносили. Время хранения вирусного материала при -18°C составляло от 3 мес до 11 лет. Восстановление биологической активности вирусов изучали по цитопатическому действию (ЦПД) путем их культивирования в течение одного пассажа на чувствительных перевиваемых клеточных культурах. Инфекционную активность вирусных суспензий определяли методом титрования по ЦПД вирусов на все названные выше перевиваемые клеточные культуры.

Электронно-микроскопические исследования проводили на микроскопе ПЭМ-125К методами негативного контрастирования и тонких срезов. При этом размороженный вирусосодержащий материал концентрировали, очищали от клеточного детрита центрифугированием на RSF6 при 50 c^{-1} в течение 10 мин. Затем полученные вирусные супернатанты осаждали на ультрацентрифуге MSE при $+4^{\circ}\text{C}$ и 1300 c^{-1} в течение одного часа.

Для приготовления препаратов вируса методом негативного контрастирования полученные в результате ультрацентрифугирования осадки ресуспендировали в небольшом объеме дистиллированной воды, наносили на сеточки с формваровой пленкой, контрастировали уранилацетатом по стандартной методике [5] с последующим просмотром в электронном микроскопе. В случае приготовления препаратов методом тонких срезов полученные после ультрацентрифугирования осадки не ресуспендировали, а подвергали двойной фиксации глутаральдегидом и четырехокисью осмия с последующей проводкой по стандартной методике [5].

Результаты и их обсуждение. Данные по выявлению инфекционной активности исследованных штаммов вирусов представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, инфекционная активность не была обнаружена у производственных штаммов М-87 вируса парагриппа, хранившихся в течение 14 и 15 лет в условиях умеренно низких температур. Не наблюдалось цитопатических изменений в первом пассаже вируса на клеточной культуре почки овцы у штамма ЗКСМ, который находился в данных условиях 11 лет. Признаки ЦПД были обнаружены после проведения 15 пассажей вируса на упомянутой культуре клеток. При этом титр инфекционной активности данного штамма составил $10^{-3.5}$ по сравнению с исходным 10^{-4} . Эталонный штамм SF-4 также инактивировался в процессе хранения. Попытка восстановить этот штамм оказалась успешной лишь после проведения 18 пассажей на клеточной культуре коронарных сосудов теленка. В данном случае титр инфекционной активности восстановленного штамма составил 10^{-2} .

Значения титров инфекционной активности штаммов вирусов с выявленной инфекционной активностью представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что хранение вирусов ПГ-3 при -18°C в течение года ведет к снижению их инфекционной активности на 85 c^{-1} по сравнению с исходной. Титр инфекционной активности при десятикратных разведениях вируса показал нулевые значения. ЦПД вируса на клеточную культуру выявляется только в случае высокой множественности ее заражения большим объемом вирусосодержащих суспензий, хранившихся при умеренно-низких температурах.

Электронно-микроскопическим исследованиям подвергались все образцы вирусосодержащего материала с выявленной инфекционной активностью. Однако обнаружить вирусные частицы удалось только в образцах, которые хранились в данных условиях в течение 3 мес. На электронограммах вируса ПГ-3 (рис. 1, а и б) видны полиморфные вирионы в форме неправильных сфер диам. от 130 до 240 нм. Эти вирусные частицы имеют липопротеидную обо-

Таблица 1. Результаты выявления инфекционной активности вирусов, хранившихся при -18°C

Название вируса	Название штамма	Дата замораживания	Продолжительность хранения, лет	Выявление инфекц. активности
ПГ-3	М-87	10.03.87	15	-
		04.09.87	14	-
		05.02.01	1	+
		02.04.01	1	+
	ЗКСМ	08.06.89	11	-
		21.03.03	0,25	+
ВД	SF-4	05.11.82	8,70	-
		«Oregon C-24V»	29.12.02	0,25
	УНДІЕВ-25	08.02.92	10	+
		06.02.92	10	+

Примечание. (+) — выявлена; (-) — не выявлена.

Таблица 2. Сравнительная оценка титров инфекционной активности в образцах с выявленной инфекционностью после хранения при -18°C

Название вируса	Название штамма	Продолжительность хранения, годы	Исходная инфекц. активность, $\lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$	Инфекц. активность, $\lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$
ПГ-3	М-87	1	$5,0 \pm 0,2$	0
		1	$5,0 \pm 0,2$	0
	ЗКСМ	0,25	$4,0 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$
ВД	«Oregon C-24V»	0,25	$7,0 \pm 0,2$	$6,33 \pm 0,3$
		10	$7,0 \pm 0,2$	$4,33 \pm 0,3$
	«УНДІЕВ-25»	10	$6,0 \pm 0,2$	$3,77 \pm 0,3$

Примечание. $\text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$ — тканевая цитопатическая доза вируса, вызывающая цитопатический эффект у 50 % культур клеток.

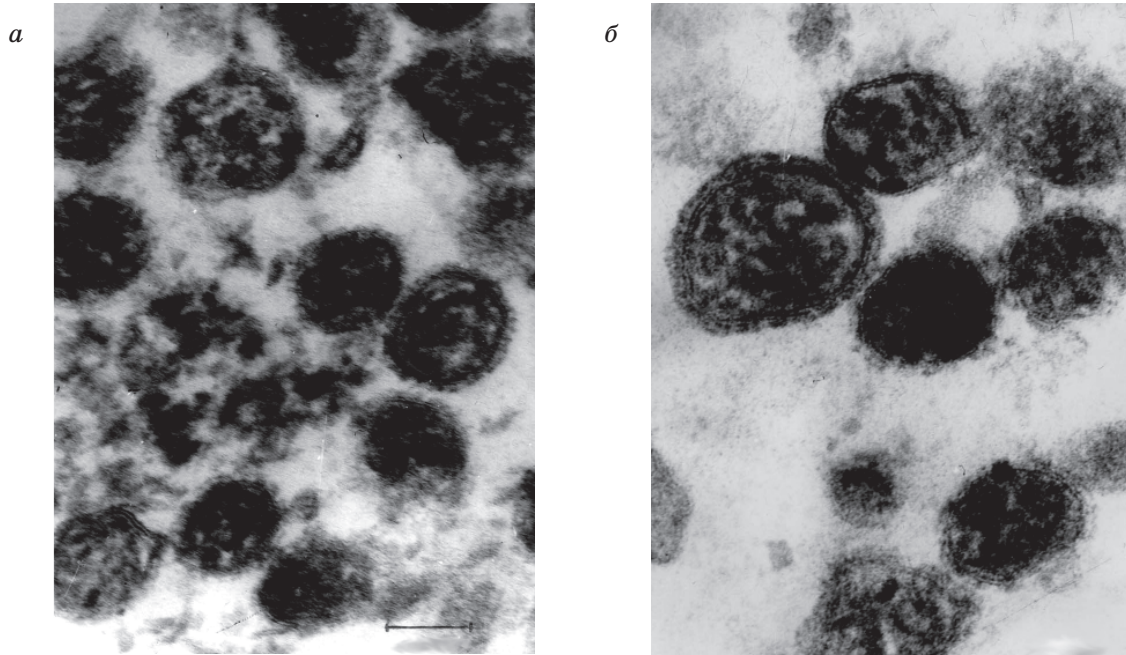


Рис. 1. Электронограмма (тонкий срез) вируса ПГ-3:

a — вирионы имеют форму неправильных сфер размером 130–170 нм; хорошо видны пепломеры на липопротеидной оболочке вирионов, наблюдаются и разрушенные вирусные частицы; *б* — полиморфные вирионы размером 150–240 нм. Кроме цельных вирионов, наблюдаются вирионы с повреждениями липопротеидной оболочки

лочку с хорошо заметными пепломерами. Кроме цельных вирионов, на электронограммах ясно определяются вирионы с поврежденной липопротеидной оболочкой.

На электронограммах вируса диареи (рис. 2, *a* и *б*) обнаруживаются вирусные частицы меньших, чем вирусные частицы ПГ-3, размеров

(40–70 нм). Они имеют сферическую форму, некоторые расположены в виде агрегатов (скоплений). Заметных повреждений липопротеидной оболочки вирионов не выявлено.

Подводя итоги, отмечаем корреляцию снижения инфекционной активности при увеличении сроков хранения вирусных суспензий.

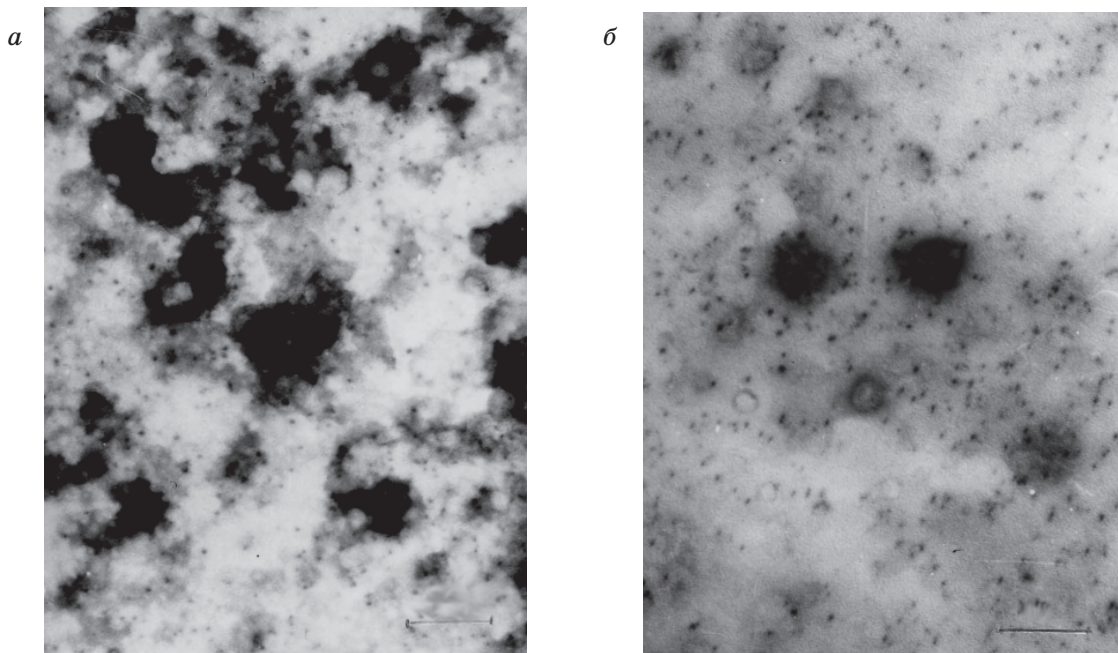


Рис. 2. Электронограмма вируса диареи размером 40–70 нм:

a — вирусные частицы; *б* — вирусные скопления

В вирусном материале ПГ-3 и ВД, хранившемся от одного года и более, не удалось обнаружить структурно обособленных вирионов при электронно-микроскопических исследованиях.

На электронограммах вирусов ПГ-3 обнаружены повреждения суперкапсидных оболочек вирионов, что указывает на большую хрупкость этой структуры и меньшую ее криоустойчивость по сравнению с вирусом диареи.

Выводы

Длительное хранение исследованных вирусных суспензий при -18°C не обеспечивает сохранности их биологической активности и ультраструктуры на исходном уровне. Поэтому данный режим консервирования может использоваться для временной, непродолжительной стабилизации вирусного материала.

Список литературы

1. Актуальные проблемы криобиологии. Под общ. ред. Н.С. Пушкаря и А.М. Белоуса. К.: Наук. думка, 1981. 608 с.
2. Белоус А.М., Грищенко В.И. Криобиология. К.: Наук. думка, 1994. 432 с.
3. Рахимова Е.Л., Иваница В.А. Влияние различных способов хранения микобактерий на их жизнеспособность. Микробиол. журн. 2001; 63, 6: 3–7.
4. Ляски З. Диагностика вирусных болезней животных. Пер. с польск. Т.Г. Орловой и Я.С. Ляндсберга; Под ред. В.Н. Сюрин. М.: Колос, 1980: 139–141.
5. Karl Habel, Norman P. Salzman. Fundamental Techniques in Virology. Методы вирусологии и молекулярной биологии. Пер. с англ. Л.Б. Меклера. М.: Мир, 1972: 410–426.

ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВІРУСІВ В УМОВАХ ПОМІРНО НИЗЬКИХ ТЕМПЕРАТУР НА ЇХ УЛЬТРАСТРУКТУРУ І БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ

М.Ю. Стегній

Шляхом порівняльного вивчення біологічної активності, морфології й ультраструктури вірусів парагрипу і діареї великої рогатої худоби, що піддавалися заморожуванню, довгостроково і короткочасно зберігалися при -18°C , показано, що тривале збереження досліджених вірусних суспензій не забезпечує схоронності їхньої біологічної активності й ультраструктури на вихідному рівні. Тому даний режим консервування може використовуватися для тимчасової, нетривалої стабілізації вірусного матеріалу.

Ключові слова: віруси парагрипу, віруси діареї, збереження, помірно низькі температури.

INFLUENCE OF DURATION OF STORAGE IN CONDITIONS OF MODERATE-LOW TEMPERATURES ON ULTRA STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF VIRUSES

М.Yu. Stegnyy

By comparative study of biological activity, morphology and ultra structure of viruses parainfluenza and diarrhea of large horned cattle exposed to freezing, a long time and a little time stored at -18°C is shown, that the long storage investigated virus suspensions does not provide safeties of their biological activity and ultra structures at an initial level. Therefore given regimen of preservation can be used for temporary, short stabilization of a virus material.

Key words: virus parainfluenza, virus diarrhea, storage, moderate-low temperatures.

ГЕНОТИПУВАННЯ ГОСПІТАЛЬНИХ ШТАМІВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUBSP. AUREUS ЗА ДОПОМОГОЮ АНАЛІЗУ ПОЛІМОРФІЗМУ ДОВЖИНИ ФРАГМЕНТІВ РЕСТРИКЦІЇ ХРОМОСОМНОЇ ДНК

О.М. Тимченко

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Проведено епідеміологічне, внутрішньовидове типування 17 штамів *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* — збудників госпітальних інфекцій методом аналізу поліморфізму довжини фрагментів рестрикції хромосомної ДНК. При здійсненні *Sma* I-ендонуклеазної рестрикції хромосомної ДНК стафілококів виявлено 5 типів фінгерпринтів. Показано, що метод генотипування має ряд переваг перед традиційними методами фенотипування і може бути використаний в практиці боротьби з інфекційними захворюваннями.

Ключові слова: *Staphylococcus aureus*, метод генотипування, рестрикція хромосомної ДНК, фінгерпринти, патерни.

Боротьба із госпітальними інфекціями залишається актуальною проблемою охорони здоров'я. Гнійно-запальні захворювання стафілококової етіології є класичним прикладом госпітальних інфекцій [1–3]. У сучасній системі епідеміологічного нагляду важливе місце відведено мікробіологічному моніторингу з проведенням ідентифікації та внутрішньовидового типування штамів збудника госпітальних стафілококів — *Staphylococcus* spp. Для цього з середини 1980-х років все активніше застосовуються методи генотипування, які ґрунтуються на визначенні прямих або опосередкованих способом відмінностей в первинній структурі геному мікроорганізмів (визначення плазмідного профілю, реботипування, ПЛР-типування, фінгерпринтинг на основі гібридизації нуклеїнових кислот та ін.) [4, 5]. Найбільш доступним за простотою, універсальністю, дискримінантністю та відтворюваністю результату для широкого прикладного застосування визнано метод аналізу поліморфізму довжини фрагментів рестрикції хромосомної ДНК (АПДФР ХрДНК), якому більшість дослідників відводять роль «золотого стандарту» при епідеміологічному, внутрішньовидовому типуванні мікроорганізмів різних таксономічних груп, у тому числі і стафілококів [6, 7].

В даній роботі представлені результати епідеміологічного, внутрішньовидового типування з використанням методу АПДФР ХрДНК 17 штамів *S. aureus* subsp. *aureus* (далі *S. aureus*), ізольованих від хворих і медичних працівників Лозівської районної лікарні (Харківська обл.) під час спалаху госпітальної інфекції в січні 1998 р.

Матеріал і методи. Досліджено 17 госпітальних штамів *S. aureus*, які за своїм походженням розподілені на три групи: 9 культур (№ 543, 548, 553, 555, 568, 569, 579, 581, 658) ізольовані в пологовому відділенні, 5 (№ 733, 743, 744, 751, 758) — у відділенні анестезії і реанімації, 3 (№ 276, 291, 295) — у ЛОР-відділенні Лозівської районної лікарні. Як еталонний використовували штамп *S. aureus* АТСС 25923, отриманий із музею мікроорганізмів Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України.

Типування культур проводили методом АПДФР ХрДНК із використанням пульс-електрофорезу за допомогою приладу «ПУЛЬС-ГЕФ 1» [8].

Для виділення і ендонуклеазної рестрикції хромосоми бактерій застосовували техніку розщеплення великих молекул ДНК в агарозних блоках [9–11]. Приготування блок-вставок із ДНК хромосоми *S. aureus* виконували в модифікованому автором варіанті [10–13]. Для цього клітини із 50 мл ЛВ-бульйонної культури стафілококів у логарифмічній фазі росту шляхом центрифугування (при 85 с^{-1} протягом 5 хв) відмивали в ТЕН-буфері (ТЕН-буфер включає 10 мМ трис-ОН із рН=7,5; 0,15 М NaCl; 0,1 М ЕДТА з рН=7,6), суспендували в 10 мл ЕС-буфера (ЕС-буфер включає 6 мМ трис-НСІ із рН=7,6; 1 М NaCl; 100 мМ ЕДТА з рН=7,5; 0,5 % (об'єм/об'єм) бридже-58 фірми «Sigma Chemical Co»; 0,2 % (маса/об'єм) дезоксихолату фірми «Sigma Chemical Co»; 0,5 % лаурилсаркозину натрію фірми «Ciba-Geigy»). 1,5 мл підігрітої до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензії змішували з аналогічним об'ємом 2% -вої низькоплавкої агарози INCERT фірми

ФМС Со (виготовленої на ЕС-буфері та охолодженої до 50 °С). За допомогою гребінок для електрофорезу фірми «Диа-М» готували агарозні блоки розміром 10x5x1 мм [10–13]. Агарозні блоки (по 10–12) кожного штаму *S. aureus* окремо вносили в 10 мл ЕС-буфера з 30 Од. акт./мл лізостафіну і 50 мкг/мл РНКазі А. Інкубували при $t=37^{\circ}\text{C}$ впродовж 10–14 год, повільно перемішуючи на шейкері. Розчин ЕС зливали, додавали 10 мл ESP-буфера (ESP-буфер включає 0,5 М ЕДТА з рН=9,3; 1 % лаурилсаркозину натрію, 1 мг/мл протеїнази К фірми «Sigma Chemical Co»), інкубували при 50 °С протягом двох діб, періодично перемішуючи суміш шляхом перевертання пробірок. Залишки протеїназної активності інактивували, замінюючи ESP на свіжоприготований ТЕ-буфер із 174 мкг/мл фенілметилсульфоніл-фториду (ФМСФ) фірми «Sigma Chemical Co», перемішували на шейкері при 18–22 °С. Буфер змінювали через дві години двічі. Далі блоки відмивали від реагентів у 10 мл ТЕ-буфера, змінювали його тричі впродовж 6–18 год. Зберігали блоки в ТЕ-буфері при 4 °С.

Обробку рестриктазами проводили в пробірках Еппендорф в об'ємі, вдвічі перевищуючому об'єму агарозних блоків: 2 агарозних блоки — 100 мкл; десятикратний буфер для рестрикції — 20 мкл; розчин альбуміну сироватки бика (20 мг/мл) — 1 мкл; бідистильована вода і ендонуклеаза (20 Од. акт.) — 79 мкл; загальний об'єм суміші — 200 мкл.

Ендонуклеазне переварювання хромосомної ДНК проводили при 37 °С впродовж однієї години. Повноту ферментативного розщеплення перевіряли методом пробного електрофорезу. На цей період пробірки із рестрикційною сумішшю ставили на лід. Тривале зберігання агарозних блоків із розщепленою ДНК проводили, як викладено вище.

Для електрофорезу використовували 1% -ву агарозу, виготовлену на 0,5 х трис-боратному буфері з бромістим етидієм (кінцева концентрація 0,5 мкг/мл). На доріжку завантажували 1/6–1/2 блока і заливали 0,5% -вою низькоплавкою агарозою. Умови електрофорезу: напруга поля 10 В/см, тривалість пульсу складала 5 с у першу годину, далі — 30 с. Тривалість проведення електрофорезу 28–36 год. В якості реперних використовували стандартні олігонуклеотиди ендонуклеазного Hind III переварювання ДНК фага λ [14]. Результати експерименту візуалізували на транслюмінаторі (хемоскопі) в ультрафіолетових променях. Документування результату в протоколі досліджень здійснювали у формі запису переліку розміру рестрикційних фрагментів ДНК та у формі схем (комп'ютерних діаграм) електрофоретичних профілів, побудованих на основі їх фотографій (рисунок).

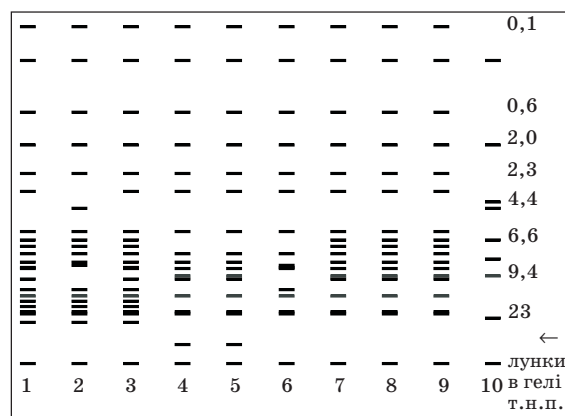


Схема ПЕФ-фрагментів *Sma* I-ендонуклеазної рестрикції ДНК хромосоми штамів *S. aureus*: 1 — № 276; 2 — 291; 3 — 295; 4 — 543; 5 — 555; 6 — 579; 7 — 733; 8 — 743; 9 — 751; 10 — фрагмент *Hind* III-ендонуклеазної рестрикції ДНК фага λ

Результати та їх обговорення. Профілі електрофорезу (ПЕФ, фінгерпринти, патерни) фрагментів *Sma* I-ендонуклеазної рестрикції ДНК хромосоми досліджених 17 культур стафілококів згрупували у 5 різних типів фінгерпринтів з 15–21 візуалізованими на треках фрагментами ДНК з розмірами від 320 до 0,1 тис. нуклеотидних пар (т.н.п.) (рисунок). При цьому 11 фрагментів (із розмірами від 200 до 0,1 т.н.п.) були ідентифіковані у треках усіх тестованих штамів, тому вони можуть бути характеристиками відповідного загальновидового або ще вищого таксономічного рангу. Поліморфізм інших «необов'язкових» 4–10 фрагментів може використовуватись в якості генетичних ознак для внутрішньовидової (підвидової) диференціації штамів *S. aureus*, ізольованих в Лозівській районній лікарні.

Розпізнавальними особливостями фінгерпринтів групи культур із ЛОР-відділення від фінгерпринтів штамів іншого походження була наявність фрагментів з розмірами близько 250, 60, 40 і 14 т.н.п. та відсутність мінорного фрагмента розміром 9,3 т.н.п. Чітко виявлені відмінності у результатах АПДФР ХрДНК між культурами № 276, 295, з одного боку, і № 291 — з іншого. В останнього були відсутні фрагменти з розмірами близько 11; 8,5; 7,5 і 1,8 т.н.п., а візуалізувались оригінальні фрагменти з розмірами близько 7 та 2,1 т.н.п.

Штами із пологового відділення теж характеризувались гетерогенністю профілів рестрикційних фрагментів на треках. ПЕФ більшої частини цих культур (№ 543, 548, 553, 555, 581) відрізнялись від усіх інших наявністю фрагментів розміром близько 320 т.н.п. Інші культури цього ж походження (№ 569, 579) мали відмінності ПЕФ у формі візуалізованих фрагментів з розмірами 11; 7,5

та 7 т.н.п., відсутності мінорного фрагмента розміром 9,3 т.н.п. і фрагмента розміром близько 7 т.н.п.

Для всіх культур *S. aureus*, ізольованих у відділенні анестезії і реанімації, був характерний єдиний тип фінгерпринту. Від ПЕФ-штамів із ЛОР- і пологового відділення він відрізнявся відсутністю мажорних фрагментів з розмірами близько 320 і 250 т.н.п. Крім того, ідентифікуюче значення мають фрагменти з розмірами близько 60, 40, 11, 9,3, 4,3 та 4,1 т.н.п. Саме присутність їх у поєднанні з іншими фрагментами в фінгерпринтах цих штамів робить їх генотипи оригінальними при порівнянні з аналогічними характеристиками культур іншого походження.

Повторне проведення АПДФР ХрДНК після зберігання культур в лабораторних умовах впродовж трьох місяців виявило деяку зміну фінгерпринтів (відмінність полягала не в зміні кількості фрагментів на треках, а в зміні розміру «потужності» в останніх) у двох (11,8 %) культур (№ 581, 758). При цьому інші фрагменти електрофоретичного профілю зберігали своє попередньо визначене місце на треку. Це не дозволило констатувати спонтанне виникнення нового (зміну попереднього) генотипу. Відтворюваність результатів, отриманих методом АПДФР ХрДНК, залишається не досить з'ясованим питанням для фахівців [15, 16]. Теоретично очевидно, що навіть подвійні (спонтанні, або індуковані) мутації, зміна плазмідного профілю, а тим більш значні рекомбінації, які зачіпають сайти специфічної ендонуклеазної рестрикції, можуть призвести до зміни фінгерпринтів. Однак, наскільки таке явище зможе вплинути на результати тестування всього пулу клітин бактерій без проведення попередньої селекції мутантів, залишається недослідженим.

Висновки

Результати внутрішньовидового типування методом АПДФР ХрДНК культур *S. au-*

reus, ізольованих у період ускладнення епідемічної ситуації з захворюваності госпітальними стафілококовими інфекціями в Лозівській районній лікарні в січні 1998 р., не дозволяють зробити висновок про формування і циркуляцію єдиного (домінуючого) для цього лікувального закладу внутрішньогоспітального штаму. Виділені із різних профільних відділень (ЛОР-, пологового, анестезії і реанімації) культури стафілококів представляють собою окремі (різні) клони, які «закріпились» в екобіологічних ареалах циркуляції, кордони яких фактично визначаються функціонально-територіальним принципом діяльності підрозділів лікувального закладу. Проти епідемічний бар'єрний режим у відділеннях (і між ними) не є абсолютним.

Обсяги (інтенсивність) змін ПДФР ХрДНК, на відміну від результатів фенотипування цієї ж групи штамів *S. aureus*, після зберігання культур в лабораторних умовах впродовж трьох місяців не дозволили констатувати спонтанне виникнення нового (зміну попереднього) фінгерпринту. Відтворюваність результатів, отриманих методом АПДФР ХрДНК, залишається актуальним питанням.

Використання методів внутрішньовидового типування мікроорганізмів на основі молекулярно-генетичних технологій дозволяє отримати цінну інформацію для вирішення широкого кола питань «молекулярної епідеміології». На прикладі епідеміологічного, внутрішньовидового типування госпітальних штамів стафілококів показана висока розрізняльна ефективність (дискримінантність, чутливість, специфічність) АПДФР ХрДНК. Подальше удосконалення цього методу полягає в комп'ютеризації процесу сканування гелів, програмного аналізу результатів і створенні національного банку даних фінгерпринтів для всіх мікроорганізмів з метою утворення електронної мережі для їх швидкого порівняння і встановлення джерела інфекції.

Список літератури

1. *Ахматов М.А., Сидикова К.А.* Стафилококковые инфекции. (Микробиология, эпидемиология, специфическое лечение и профилактика). Ташкент: Медицина, 1982. 135 с.
2. *Внутрибольничные инфекции.* Пер. с англ. проф. Б.А. Годованого; Под ред. Р.П. Венцела. М.: Медицина, 1990. 656 с.
3. *Яфаев Р.Х., Зуева Л.П.* Эпидемиология внутрибольничной инфекции. Л.: Медицина, 1989. 166 с.
4. *Шагинян И.А.* Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций. *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия* 2000; 2, 3: 82–95.
5. *Шагинян И.А., Першина М.Ю.* Генетические маркеры в эпидемиологии бактериальных инфекций. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1997; 4: 54–59.
6. *Demiani G., Telecco S., Comincini S. et al.* Comparison of an improved RAPD fingerprinting with different typing methods for discriminating clinical isolates of *Staphylococcus* spp. *Eur. J. Epidemiol.* 1996; 12, 2: 163–169.
7. *Тимченко Е.Н., Волянський Ю.Л., Похил С.И.* Анализ рестрикционного картирования ДНК как метод современного эпидемиологического типирования возбудителей инфекционных заболеваний. *Вестн. проблем биол. и медицины* 1997; 32: 78–86.
8. *Похил С., Савин Р.* Применение прибора «ПУЛЬС-ГЭФ 1» для проведения гель-электрофореза в пульсирующем поле. *Укр. журн. мед. техніки і технології* 1997; 3–4: 71–75.

9. *Anand R.* Pulsed field gel electrophoresis: a technique for fractionating large DNA molecules. *Trends Genet.* 1986; 2, 11: 278–283.
10. *Бантинг Г., Кантор Ч., Коллинз Ф. и др.* Анализ генома. Методы. Пер. с англ. А.В. Рудина, Т.Л. Ивановой, С.А. Бушпры; Под ред. К. Дейвиса. М.: Мир, 1990. 246 с.
11. *Smith C.L., Cantor C.R.* Purification, specific fragmentation, and separation of large DNA molecules. *Methods Enzymol.* 1987; 155: 449–467.
12. *Weiss A.S.* Analysis of large DNA fragments. *Search.* 1987; 28, 6: 302–303.
13. *Goering R.V., Duensing T.D.* Rapid field inversion gel electrophoresis in combination with an rRNA gene probe in the epidemiological evaluation of *Staphylococci*. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28, 3: 426–429.
14. *Мазин А.В., Кузнецов К.Д., Краев А.С. и др.* Методы молекулярной генетики и геномной инженерии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1990. 248 с.
15. *Cookson B.D., Apiricio P., Deplano A. et al.* Inter-centre comparison of pulsed-field gel electrophoresis for the typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Microbiol.* 1996; 44: 179–184.
16. *Branger C., Gardye C., Lambert-Zechovsky N.* Persistence of *Staphylococcus aureus* strains among cystic fibrosis patients over extended periods of time. *J. Med. Microbiol.* 1996; 45: 294–301.
17. *Тимченко О.М.* Фено- та генотипування шпитальних штамів *Staphylococcus aureus*. Вісник СумДУ 2001; 32, 4: 143–147.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUBSP. AUREUS МЕТОДОМ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА ДЛИНЫ ФРАГМЕНТОВ РЕСТРИКЦИИ ХРОМОСОМНОЙ ДНК (АПДФР ХРДНК)

Е.Н. Тимченко

Проведено епидемиологическое, внутривидовое типирование 17 штаммов *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* — возбудителей госпитальных инфекций методом анализа полиморфизма длины фрагментов рестрикции хромосомной ДНК. При осуществлении *Sma* I-эндонуклеазной рестрикции хромосомной ДНК стафилококков выявлено 5 типов фингерпринтов. Показано, что метод генотипирования имеет ряд преимуществ перед традиционными методами фенотипирования и может быть использован в практике борьбы с инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, метод генотипирования, рестрикция хромосомной ДНК, фингерпринты, паттерны.

USE OF ANALYSIS OF CHROMOSOMAL DNA RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISMS (RFLPS) OF GENOTYPING HOSPITAL STRAINS STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUBSP. AUREUS

О.Н. Timchenko

Epidemiological intraspecific typing of 17 strains of *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* — agents of infectious diseases by analysis of chromosomal restriction fragment length polymorphisms. *Staphylococci* give 5 types fingerprints with *Sma* I endonuclease-digestion chromosomal DNA. It was shown that this genotyping technique has a number of advantages compared to traditional phenotypic techniques and may be used in practice of fighting against infectious diseases.

Key words: *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, genotyping, restriction of chromosomal DNA, fingerprints, patterns.

СПОСОБЫ ХРАНЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, СОДЕРЖАЩЕГО ВИРУС ГРИППА

А.А. Цуцаева, А.Я. Цыганенко, И.А. Желтякова, Н.В. Павленко

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
Харьковский государственный медицинский университет*

Выполнено сравнительное изучение эффективности использования низких температур для хранения патологического материала, обеспечивающих надежное сохранение исходных свойств вируса гриппа. Установлено, что криоконсервирование является надежным способом хранения патологического материала без изменения свойств возбудителя неограниченный промежуток времени. В секционном материале достоверно увеличивается количество свободного вируса, который определяется в реакции гемагглютинации.

Ключевые слова: криоконсервирование, патологический материал, вирус гриппа, титр вируса.

Разработка надежных способов долгосрочного хранения возбудителей различных заболеваний в составе патологического материала является актуальной проблемой. Эта проблема обостряется в эпидпериоды, когда необходимо не только выделить возбудители, но и правильно их идентифицировать, определить родовую, видовую и типовую принадлежность, штаммоспецифичность, чувствительность к антибиотикам и другим лекарственным веществам. Проведение качественной и комплексной диагностики заболеваний возможно только в условиях специализированных, оснащенных необходимым оборудованием и реактивами лабораториях.

Сказанное в первую очередь относится к заболеваниям вирусной этиологии, таким как СПИД, вирусные гепатиты, респираторные и гриппозные инфекции.

Материалом для исследований при вирусных заболеваниях является кровь, спинно-мозговая жидкость, соскобы и смывы со слизистой оболочки носоглотки, секционный материал. В этих биологических объектах вирусы инактивируются быстрее всего, что делает материал непригодным для использования с диагностической целью [1].

Известным способом сохранения патологического вирусосодержащего материала является его погружение в стерильный 40–80% -ный раствор глицерина или раствор Хенкса с добавлением антибиотиков и хранение при температуре +4 °С [2]. Недостатками этого способа являются ограничение сроков хранения (до 7 дней); наличие определенных сред и то, что при хранении патологического материала, содержащего вирус гриппа при гипотермии, титр вируса достоверно падает уже через 24 ч хранения.

Другим, применяемым на данный момент способом является помещение патологическо-

го вирусосодержащего материала в морозильную камеру бытового холодильника и хранение его при температуре –20 °С. Секционный материал предварительно помещается в стерильные флаконы, содержащие 5,0 см³ фосфатно-буферного раствора (рН 7,2–7,4) с добавлением антибиотиков [2]. Недостатками этого способа является ограничение сроков хранения (до 3 недель) и то, что при хранении патологического вирусосодержащего материала при умеренно низких температурах титр вируса достоверно падает на 5–11-е сутки.

Целью данной работы явилась разработка методов долгосрочного хранения патологического и секционного материала, полученного от экспериментальных животных, зараженных вирусом гриппа, штамм А/Victoria.

Материал и методы. Опыты проводились на мышках-самцах линии Balb/C, массой 18–20 г, которые заражались вирусом гриппа, штамм А/Victoria, в дозе LD 100/10.

Животным были разбиты на две группы. Животным 1-й (контрольной) группы в количестве 80 особей был введен физиологический раствор; 2-й (опытной) группы (10 особей) — вирус гриппа. Материал вводился интраназально по 0,025 мл в каждую ноздрю.

На 3-и сутки инфекционного процесса животные умерщвлялись с помощью эфира и последующей декапитацией.

Объектом исследований служили смыв из носоглотки и секционный материал (слизистая носоглотки, трахея и легкие). Наличие вируса и его титр определяли с помощью реакций гемагглютинации и гемадсорбции. Из трахеи, легких и слизистой носоглотки готовили гистологические препараты, которые окрашивали гематоксилин-эозином.

Смыв из носоглотки осуществляли физиологическим раствором в объеме 1 мл на одну

носоглотку. Ткань легких, трахеи, слизистой носоглотки измельчали ножницами и растирали в ступке со стерильным песком. Из растертого материала готовили суспензию клеток на физиологическом растворе и центрифугировали 20 мин при 33 с^{-1} . Вирус определяли в надосадочной жидкости [3].

В реакции гемагглютинации использовали 1% -ную взвесь эритроцитов человека группы 0 (1). Эритроциты предварительно трехкратно отмывали в физиологическом растворе.

Постановка реакции гемагглютинации (РГА): в лунках планшета готовили последовательные двукратные разведения исследуемого материала. В опыт включали и две контрольные лунки с физиологическим раствором. После добавления эритроцитов смесь в лунках перемешивали и инкубировали 45 мин при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ [3].

Постановка реакции гемадсорбции (РГ) проводилась по общепринятой методике [3] в модификации.

Исследуемый материал, растертый в ступке, переносили в пробирку, добавляли 0,5 мл 1% -ной взвеси эритроцитов человека. Пробирки инкубировали при температуре $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, встряхивали, добавляли 2 мл физиологического раствора, вновь встряхивали, надосадочную жидкость отбирали пипеткой, а из осадка готовили мазок-отпечаток, который окрашивали по Романовскому–Гимзе.

Часть выделенного материала оставили на хранение в условиях гипотермии ($+4, 0, -20\text{ }^{\circ}\text{C}$), другую часть криоконсервировали путем быстрого погружения в жидкий азот и хранили при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Материал отогревали при температуре $40-41\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Результаты. Вирусная инфекция у мышей сопровождалась развитием ринита, который проявлялся обильными, серозно-слизистыми выделениями из носа.

При гистологическом исследовании в слизистой носоглотки определялась выраженная сосудистая реакция, мононуклеарная инфильтрация подслизистого слоя и десквамация эпителия. В легких наблюдались некроз ткани, мононуклеарная инфильтрация в межальвеолярное пространство, кровоизлияния. В ряде альвеол наблюдалась десквамация эпителиальных клеток. В просвете сосудов, наряду с эритроцитами, определялись мононуклеарные клетки и нейтрофилы. В бронхиолах обнаруживались отек и десквамация эпителия, выход эритроцитов и ядерных клеток крови в просвет эпителия. Все эти данные подтверждают развитие гриппозной инфекции (рис. 1).

При исследовании нативного патологического материала на наличие вируса гриппа А было установлено, что титр вируса в смыве из

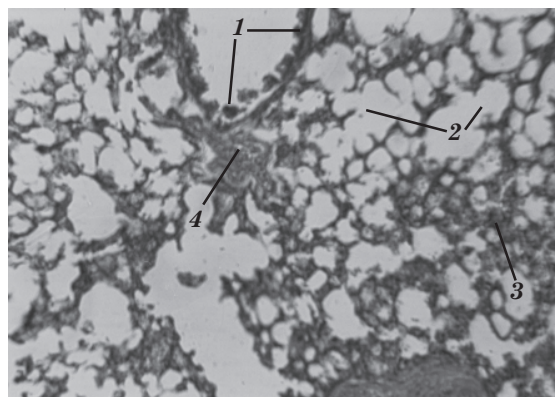


Рис. 1. Срез ткани легких, пораженных вирусом гриппа, $\times 100$:

1 — десквамация эпителия бронха; 2 — разрыв альвеол; 3 — кровоизлияния; 4 — бронх, заполненный кровью

носоглотки и ткани легких составлял $1:32$. Количество пораженных вирусом клеток в ткани легких — 25 %.

Титр вируса в смыве из носоглотки достоверно снижался в 4 раза уже через 24 ч хранения при $+4$ и $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ титр вируса достоверно падал в 16 раз на 3-и сутки хранения. На 11-е сутки вирус уже не определялся в материале, хранившемся при названной температуре.

Криоконсервирование, независимо от режимов охлаждения, и хранение смыва из носоглотки при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ не вызывало изменений титра вируса на протяжении срока наблюдения (1 год), рис. 2.

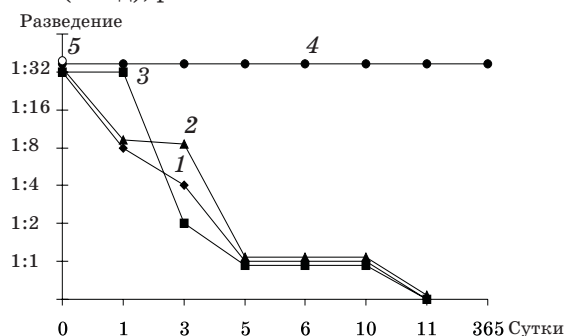


Рис. 2. Динамика изменения титра вируса в смыве из носоглотки в зависимости от температуры и сроков хранения:

1 — $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2 — 0 ; 3 — -20 ; 4 — -196 ; 5 — нативн. материал

В ткани легких, хранившихся при $+4$ и $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, титр вируса достоверно не изменялся в течение 8 суток, а затем резко падал, и на 16-е сутки вирус в материале уже не определялся.

Хранение материала при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не вызвало достоверных изменений титра вируса в течение 16 суток. Затем титр достоверно падал, и к 24-м суткам вирус в материале не определялся.

При криоконсервировании ткани легких путем быстрого погружения в жидкий азот титр вируса резко возрастал в 4 раза и достоверно не изменялся на протяжении одного года хранения (рис. 3).

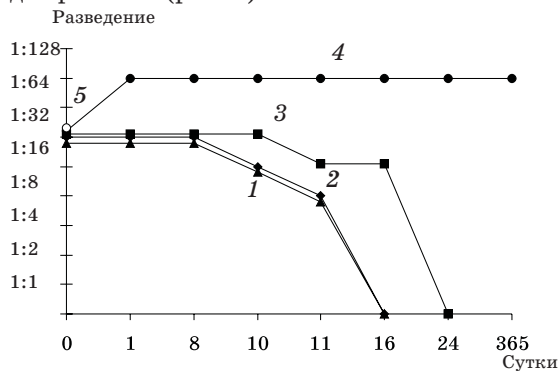


Рис. 3. Динамика изменения титра вируса в образцах легких в зависимости от температуры и сроков хранения: 1 — +4 °С; 2 — 0; 3 — -20; 4 — -196; 5 — нативн. материал

В реакции гемадсорбции количество клеток, зараженных вирусом гриппа, в нативном материале составляло 25 %, а через 24 ч хранения при +4 и 0 °С их количество достоверно снижалось. На 11-е сутки определялись лишь единичные пораженные вирусом клетки.

При хранении ткани легких при -20 °С количество зараженных вирусом клеток достоверно не изменялось в течение 7 суток, на 8-е сутки оно достоверно снижалось, и на 24-е сутки за-

раженные вирусом клетки не определялись. Количество зараженных вирусом клеток ткани легких после криоконсервирования и в процессе хранения достоверно не изменялось в течение года (рис. 4).

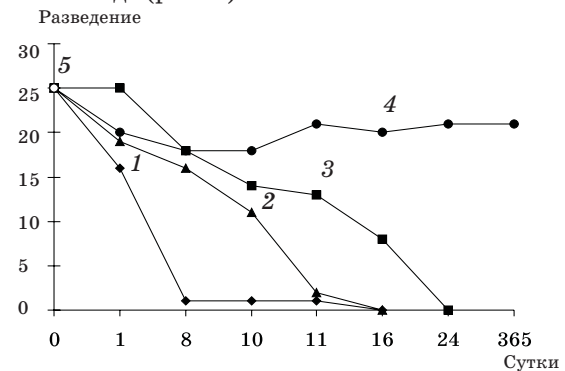


Рис. 4. Динамика изменения количества зараженных вирусом клеток в ткани легких в зависимости от температуры и сроков хранения: 1 — +4 °С; 2 — 0; 3 — -20; 4 — -196; 5 — нативн. материал

Таким образом, криоконсервирование патологического материала, содержащего вирус гриппа, путем быстрого погружения в жидкий азот и его хранение при температуре -196 °С является эффективным методом долгосрочного хранения вируса в патологическом материале без изменения его исходных свойств на протяжении неограниченного периода времени (1 год наблюдений). При этом достоверно повышается титр вируса в секционном материале.

Список литературы

1. Никитин Е.Е., Звягин И.В. Замораживание и высушивание биологических препаратов. М.: Колос, 1971: 65–69.
2. Шуйский Н.М., Соловьева Т.И., Позовой М.М. Сб. лекций по ветеринарной вирусологии. НПФ «Агрофарм». Воронеж: ВГАУ, 2001: 142.
3. Сюрин В.Н., Белоусова Р.В., Фомина Н.В. Ветеринарная вирусология. М.: Колос, 1984. 376 с.

СПОСІБ ЗБЕРІГАННЯ ПАТОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ, ЩО МІСТИТЬ ВІРУС ГРИПУ

А.О. Цуцаєва, А.Я. Циганенко, І.О. Желтякова, Н.В. Павленко

Виконано порівняльне вивчення ефективності використання низьких температур для зберігання патологічного матеріалу, які забезпечують надійну схоронність вихідних властивостей вірусу грипу. Встановлено, що криоконсервування є надійним способом зберігання патологічного матеріалу без зміни властивостей збудника необмежений термін часу. В секційному матеріалі вірогідно збільшується кількість вільного вірусу, який визначається в реакції гемаглютинації.

Ключові слова: криоконсервування, патологічний матеріал, вірус грипу, титр вірусу.

METHODS OF PRESERVATION OF PATHOLOGICAL MATERIAL CONTAIN VIRUS INFLUENZA

А.А. Tsutsaeva, А.Я. Tsyganenko, І.А. Zheltyakova, N.V. Pavlenko

It was investigated the efficacy of the using low temperature for storage the influenza viruses in the pathological materials. It was established that cryopreservation was the reliable method of the long storage viruses in the pathological materials without change. Their initial properties with the increase the extracellular number viruses.

Key words: cryopreservation, pathological materials, influenza viruses, number viruses.

ВИВЧЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ПЕРОКСИДУ ВОДНЮ БАКТЕРІЯМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЛЮДИНИ

*А.В. Шарун, Г.М. Кременчуцький, І.П. Кошова,
О.А. Коростолева, С.Г. Кулишенко, Л.Г. Юргель*

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчено мікробний пейзаж слизової оболонки ротової порожнини 60 практично здорових людей чотирьох вікових категорій: діти 0–5 та 5–10 років, а також дорослі 20–25 та 30–35 років. Виділено 14 штамів бактерій, що продукують пероксид водню. Вивчені їхні морфологічні та культуральні властивості. Визначена концентрація продукуемого ними пероксиду водню в рідкому поживному середовищі в динаміці. Визначен відсоток висіваємості бактерій — продуцентів пероксиду водню.

Ключові слова: *бактерії-продуценти, пероксид водню, ротова порожнина.*

Бактеріотерапія та бактеріопрфілактика інфекцій різної етіології набувають все більшу актуальність у зв'язку з розумінням ролі нормальної мікрофлори для організму людини в процесах забезпечення неспецифічної резистентності до інфекцій, у формуванні імунних відповідей, антагоністичної ролі нормофлори, участі біоасоціантів людини у регулюванні метаболічних процесів, а також у зв'язку з їх антидотною, антиоксидантною, антиканцерогенною роллю в макроорганізмі [1–3].

Сьогодні, коли важливість обмеження антибіотичної терапії стала зрозумілою, увага привертається до представників нормальної мікрофлори, а саме до бактерій-антагоністів, бактерицидна дія яких пов'язана з продукцією перекису водню [3–6]. Під визначенням «нормальна мікрофлора» дослідники мають на увазі ті мікробні угруповання, які виявляються у здорових людей [1, 7].

Представники мікрофлори порожнини рота поділяються на три групи: перша — бактерії ацидофільні, які здатні розвиватися в кислому середовищі (молочнокислі стрептококи, лактобацили, актиноміцети, лептотрихії та корінебактерії); друга група — протеолітичні мікроорганізми, які продукують протеїнази (пептострептококи, ристели, фузіформи, вібріони, вейлонели, нейссерії, спірохети); третя — дріжджоподібні гриби, дифтероїди, стафілококи [8].

Одною з ознак нормальної мікрофлори є наявність антагоністичних властивостей її до патогенних бактерій у поєднанні з нешкідливістю для людини [4, 7, 9]. І.І. Мечников вважав, що природа використовує конкуренцію «безвинних» мікробів, щоб завадити поселенню патогенних мікробів.

В роботах інших дослідників показано, що чітку межу між представниками нормальної мікрофлори та умовно-патогенними бактеріями

ми встановити дуже непросто. Продукти розпаду мікроорганізмів часто сприяють утворенню аглютининів, опсонинів, імуноглобулінів класів А, G, M, а також стимулюють процеси фагоцитозу. Неспецифічна резистентність підвищується через здатність багатьох представників аутофлори синтезувати різні вітаміни та біологічно активні речовини. Нормальна мікрофлора може також підвищувати і специфічну резистентність макроорганізму через наявність спільних антигенів [7].

В порожнині рота міститься найбільша кількість видів бактерій у порівнянні з іншими порожнинами, включаючи шлунково-кишковий тракт. За даними різних авторів, у ротовій порожнині кількість видів бактерій, включаючи анаеробні, коливається від 100 до 160. Однак більшість даних свідчить про те, що незалежно від числа і стану обстежуваних факультативні і анаеробні стрептококи, вейлонели, факультативні й анаеробні дифтероїди складають близько 80 % усієї мікрофлори порожнини рота. Факультативні стрептококи з вейлонелами складають більшу частину флори слини, в яку вони потрапляють головним чином зі слизової оболонки язика. В пляшках і гінгівальний щілині кількість дифтероїдів і грампозитивних паличок (бактероїди, фузобактерії, вібріони) збільшується [9, 10].

Слід зазначити, що питання, пов'язані з характерною мікрофлорою людини по її розподілу на нешкідливу, умовно-патогенну та патогенну, вимагають подальшого вивчення.

Мікробні ценози порожнини рота є об'єктом вивчення протягом багатьох років, але незважаючи на це, в літературі містяться суперечливі дані як у відношенні видового складу, так і постійності мікробних угруповань.

Метою даного дослідження є вивчення антагоністичних властивостей, зумовлених продукцією пероксиду водню бактеріями, виділе-

ними з ротової порожнини людини, які є представниками нормальної мікрофлори.

Матеріал і методи. З ротових порожнин 60 практично здорових людей (дві групи дітей по 15 осіб: 0–5 та 5–10 років, та дві групи дорослих осіб: 20–25 та 30–35 років) стерильними ватними тампонами було взято матеріал, який засівався на ряд поживних середовищ, а саме у цукровий бульйон, на кров'яний агар, сироватковий агар, на жовточно-сольовий агар Чистовича, напіврідкий агар (Гароцці) та середовище Сабуро. Здатність до продукції пероксиду водню виділеними з ротових порожнин людей бактеріями вивчалась за допомогою індикаторного середовища з каліййодо-крохмальною системою [11]. Концентрація продукуюмого пероксиду водню визначалась йодометричним методом. Результати досліджень були статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. З ротових порожнин усіх обстежених здорових людей було виділено 14 штамів бактерій — продуцентів пероксиду водню. Всі вони виявилися грампозитивними мікроорганізмами: 11 штамів — коки, 3 штами — кокобактерії. Біль-

шість з них представники роду *Streptococcus*, група *viridans*.

Видовий та кількісний склад мікрофлори ротової порожнини осіб, у яких бралися бактеріологічні посіви, наведено в табл. 1.

Наступними дослідженнями за допомогою індикаторного середовища з каліййодо-крохмальною системою було встановлено, що 14 штамів бактерій, виділених з ротових порожнин людей, здатні продукувати пероксид водню. Концентрація продукуюваного ними пероксиду водню, що вивчалась за допомогою йодометричного методу, наведена в табл. 2.

Висівання з ротової порожнини бактерій — продуцентів пероксиду водню по вікових категоріях досліджуваних було наступним:

Вік, років	Кількість виділених штамів, абс. ч. (%)
0–5	3 (15–20)
5–10	4 (28–33)
20–25	6 (35–40)
30–35	1 (2–7)

Отже, високий процент висівання з ротової порожнини людей бактерій — продуцентів пероксиду водню змушує привернути увагу до

Таблиця 1. Видовий та кількісний склад мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини обстежених

Мікроорганізми	Кількість штамів, абс. ч. (%), у осіб віком, років			
	0–5	5–10	20–25	30–35
Гр+ факультат коки				
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (13,3)	1 (6,6)	2 (13,3)	4 (26,6)
<i>Streptococcus gr. viridans</i>	4 (26,6)	6 (40)	7 (46,6)	2 (13,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (6,6)	2 (13,3)	1 (6,6)	2 (13,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (26,6)	3 (20)	6 (40)	2 (13,3)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 (20)	2 (13,3)	2 (13,3)	5 (13,3)
Гр+ анаеробні коки				
<i>Peptostreptococcus</i>	1 (6,6)	2 (13,3)	1 (6,6)	1 (6,6)
Гр+ факультат палички				
<i>Lactobacillus</i>	2 (13,3)	2 (13,3)	1 (6,6)	2 (13,3)
<i>Bacillus</i>	1 (6,6)	1 (6,6)	2 (13,3)	1 (6,6)
Гр+ анаеробні палички				
<i>Actinomyces</i>	1 (6,6)	1 (6,6)	2	2 (13,3)
<i>Leptotrichia</i>	1 (6,6)	0 (0)	1 (6,6)	0 (0)
Гр- анаеробні палички				
<i>Bacteroides</i>	2 (13,3)	1 (6,6)	1 (6,6)	3 (20)
Гр- анаеробні коки				
<i>Veilonella</i>	1 (6,6)	1 (6,6)	0 (0)	1 (6,6)
Дріжджоподібні гриби				
<i>Candida</i>	1 (6,6)	1 (6,6)	1 (6,6)	2 (13,3)

Таблиця 2. Концентрація пероксиду водню, продукованого бактеріями, виділеними з ротової порожнини

Штами	Концентрація пероксиду водню, мг/мл, при терміні інкубації, год			Штами	Концентрація пероксиду водню, мг/мл, при терміні інкубації, год		
	24	48	72		24	48	72
11	–	0,0030	–	28	–	0,0034	–
15	–	0,0035	–	33	0,0051	0,0021	0,0063
16	–	0,0028	–	51	0,0019	0,0025	0,0033
22	–	0,0028	–	52	0,0068	0,0046	0,0042
25	–	0,0026	–	55	0,0034	0,0036	0,0034
26	–	0,0036	–	57	–	0,0057	–
27	–	0,0038	–	61	0,0051	0,0051	0,0085

цієї групи бактерій та оцінити їх вплив на мікробіоценоз ротової порожнини. Продукція пероксиду водню дає можливість при-

пустити, що ця група бактерій має високі антагоністичні властивості, які будуть вивчатися далі.

Список літератури

1. Грачева Н.М., Гаврилов А.Ф., Щербаков И.Т. Эффективность коротких курсов лечения бактериальными препаратами у больных с острыми кишечными инфекциями. Новые лекарственные препараты: Экспресс-информ. 1990; 5: 9–16.
2. Гайдей В.Р. Застосування біоспорину та біфіколу у комплексній терапії ЧХД. Педіатр., акуш. та гінекол. 1996; 4: 26.
3. Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K. et al. The normal vaginal flora, H2O2-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. Clin. Infect. Dis. 1993; 16 (Supp T 4): 27381.
4. Кременчуцкий Г.Н., Самойленко И.И. Действие перекиси водорода, продуцируемой Aerococcus viridans, на E. coli, B. subtilis. Журн. микробиол. 1987; 49: 91.
5. Williams R. E., Hirsch A., Cowan S.T. Aerococcus — a new bacterial genus. J. Gen. Microbiol. 1953; 8: 475–480.
6. Barnard J.P., Stinson M.W. Influence of environmental conditions on hydrogen peroxide formation by Streptococcus gordonii. Infect. Immun. 1999; 67: 655–864.
7. Горбунова М.Л. Бактерии — продуценты H2O2, обитающие в организме человека: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Днепропетровск, 1970. 40 с.
8. Бажора Ю.И., Тимошевский В.Н., Протченко П.З., Головченко А.Н. Упрощенный метод МВТ-теста. Лаб. дело 1981; 4: 198–200.
9. Yoshio Uehara, Ken Kikuchi, Tomohiko Nakamura. H2O2 produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns. Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 1408–1413.
10. Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. et al. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington Am. Society Microbiology 1995: 274.
11. Кременчуцкий Г.М. Поживне середовище для виявлення H₂O₂, продукуємої мікроорганізмами. Актуальні питання інфекційної патології. Дніпропетровськ, 1983: 18.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА БАКТЕРИЯМИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЧЕЛОВЕКА

А.В. Шарун, Г.М. Кременчуцкий, И.П. Кошова, О.А. Коростолева, С.Г. Кулишенко, Л.Г. Юргель

Изучен микробный пейзаж слизистой оболочки ротовой полости 60 практически здоровых людей четырех возрастных категорий: дети 0–5 и 5–10 лет, а также две группы взрослых: 20–25 и 30–35 лет. Выделено 14 штаммов бактерий, продуцирующих пероксид водорода. Изучены их морфологические и культуральные свойства. Определена концентрация продуцируемого ими пероксида водорода в жидкой питательной среде в динамике. Определен процент высеваемости изучаемых бактерий — продуцентов пероксида водорода.

Ключевые слова: бактерии-продуценты, пероксид водорода, ротовая полость.

RESEARCH OF PRODUCTION OF HYDROGEN PEROXIDE BY BACTERIA OF MOUTH OF MAN

A.V. Sharun, G.M. Kremenchytskyi, I.P. Koshova, O.A. Korostoleva, S.G. Kulishenko, L.G. Yurgel

It has been investigated the microbes landscape of a mucous membrane of a mouth practically healthy 60 patients of four age categories: children 0–5 and 5–10 years, and adults 20–25 and 30–35 years. It is allocated 14 species the bacteria producing peroxide hydrogen. During research are investigated morphological and cultural properties allocated species. Concentration produced by them peroxide hydrogen in a liquid nutrient medium in dynamics is determined. The interest allocation investigated bacteria-producers peroxide hydrogen is determined.

Key words: bacteria-producing, hydrogen peroxide, oral cavity.

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ TORCH-ГРУППЫ И АНТИТЕЛ К НИМ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

А.П. Боровик

Одесский государственный медицинский университет

Изучали инфицированность возбудителями TORCH-группы (цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, вирусами краснухи и гепатита В, хламидиями, микоплазмами и токсоплазмами) органов и тканей плодов и погибших детей первого месяца жизни. Выявлены значительная инфицированность этими возбудителями (чаще несколькими), а также некоторые тенденции участия изучаемой группы инфекций в формировании врожденных пороков развития и инфекционной патологии плода.

Ключевые слова: *инфицированность, возбудители TORCH-группы, врожденные пороки развития, инфекционная патология плода.*

Репродуктивные потери, обусловленные внутриутробным инфицированием плода, составляют от 10 до 40 %, причем среди причин внутриутробного инфицирования существенное место занимают инфекционные заболевания TORCH-группы [1–3]. Регистрируемая в настоящее время высокая частота внутриутробного инфицирования лишь частично может быть связана с применением более чувствительных методов диагностики. Поскольку инфицированность женщин фертильного возраста возбудителями изучаемой группы высокая и, как следствие, увеличена частота осложнений течения беременности, есть основания предполагать истинное увеличение роли этой патологии при репродуктивных потерях [4–6].

Целью настоящего исследования было изучение возможного участия основных воз-

будителей инфекций TORCH-группы — хламидий (ХЛ), микоплазм (М), токсоплазм (Т), вирусов простого герпеса (ВПГ1/2), краснухи (КР), цитомегаловируса (ЦМВ), гепатита В (ГВ) в репродуктивных потерях.

Материал и методы. Был исследован патологоанатомический материал в 109 случаях репродуктивных потерь: 5 — самопроизвольные аборт на ранних этапах, 11 — поздние самопроизвольные аборт, 34 — прерывания беременности в сроках гестации от 21 до 28 недель по медицинским показаниям (пороки развития и антенатальная гибель плода), 21 — мертворождение, 29 — ранняя детская смертность доношенных и недоношенных детей; 9 — детская смертность детей до одного года.

В 80 случаях репродуктивных потерь было проведено комплексное исследование на

Результаты выявления антигенов инфекций TORCH-группы и антител к ним

Поражения	ЦМВ		ВПГ1/2	Хламидии		Микоплазмы	
	IgM	IgG	IgG	IgA	IgG	IgM	IgG
Врожденные пороки развития							
ЦНС		26,3±10,1	47,4±11,5	5,3±5,1	31,6±10,7	5,3±5,1	10,5±7,0
ССС*		37,5±17,1	75,0±15,3		12,5±8,7		
ЖКТ		50,0±20,4	83,3±19,2				
ДС		40,0±15,5	50,0±15,8		30,0±14,5		
УГС**		27,3±13,4	45,4±15,0				
Инф. поражение органов							
пневмония	5,3±5,3	52,6±11,5	68,4±10,7	5,3±5,1	31,6±10,7	5,3±5,1	5,3±5,1
менингит/энцефалит	10,0±9,5	70,0±14,5	50,0±15,8		20,0±12,6		
гепатит	12,5±11,7	50,0±11,7	75,0±15,3		12,5±11,7	12,5±11,7	12,5±11,7

Примечание. * Сердечно-сосудистая система; ** урогенитальная.

наличие в крови погибших детей и плодов антител IgM и IgG к ЦМВ, ВПГ 1/2, вирусу краснухи, микоплазмам, токсоплазмам, сог-антигену вируса гепатита В (HBsAg), IgA и IgG к хламидиям и HBs антигена. Кроме того, изучали наличие антигенов — хламидийного и вируса простого герпеса, в тканях плодов и погибших детей. В 29 случаях определяли только антигены в тканях. Антиген вируса простого герпеса определяли в образцах тканей мозга, плаценты, сосудов, крови и в пуле, состоящем из тканей печени, селезенки и почек. Хламидийный антиген определяли в двух пулах, состоящих из тканей печени, почек, селезенки (пул 1) и из тканей легкого и трахеи (пул 2), а также в тканях плаценты и сосудов.

Результаты исследований. Полученные данные представлены на рис. 1, 2 и в таблице.

Выявлена значительная серопозитивность к антигенам инфекций TORCH-группы, в большей степени к вирусным инфекциям (ЦМВ — 43,0 %, ВПГ1/2 — 66,2 %, краснухе — 45,4 %) и хламидиям — 30,4 %. Выявляемость антиге-

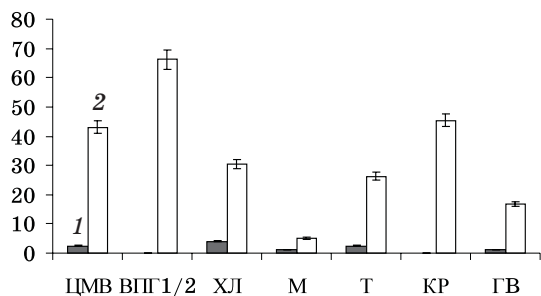


Рис. 1. Процент выявления в крови антител к возбудителям TORCH-группы: 1 — для IgM (кроме хламидий); 2 — для IgG; ЦМВ — цитомегаловируса, ВПГ1/2 — вируса простого герпеса, ХЛ — хламидий, М — микоплазм, Т — токсоплазм, КР — краснухи, ГВ — гепатита В

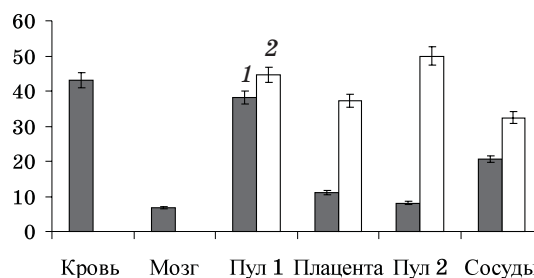


Рис. 2. Процент выявления антигенов инфекций TORCH-группы ВПГ1/2 (1) и ХЛ (2) в исследуемых тканях

нов в органах и тканях составила 60,6 % для ВПГ1/2 и 61,5 % для хламидийного. Оба антигена выявлялись в пуле из тканей печени, почек и селезенки в 38,2 % для ВПГ и 44,6 % для хламидийного, в 43 % случаев ВПГ антиген определялся в крови, а хламидийный — в 50 % в пуле тканей легкого и трахеи.

В 80 случаях репродуктивных потерь проводилось определение ВПГ и хламидийного антигенов и антител к ним. ВПГ-антиген выявлялся в 55 случаях (68,75 %). Из них в 37 случаях (67,3 %) обнаружение антигена сопровождалось выявлением противогерпетических антител IgG в крови детей/плодов. В 18 случаях (32,7 %) выявлялся только антиген, причем в 15 — в одном из органов и в 3 — в двух органах (83,3 и 16,7 % соответственно). Антитела при отсутствии антигена регистрировались в 16 случаях (20 %). Хламидийный антиген обнаружен в 54 случаях (67,5 %), антитела к хламидиям в диагностическом титре регистрировались в 24 случаях, при этом в 8 — это были антитела IgA или IgG в высоких титрах. Совпадение выявления хламидийного антигена и антител к хламидиям в диагностическом значении составило 22 случая (91,7 %). Однако в

при различных патологоанатомических диагнозах, ($M \pm m$) %

Токсоплазмы		Краснуха IgG	Гепатит В		Антигены			
IgM	IgG		HBs	aHBcS	ВПГ в крови	ВПГ в тканях	ХЛ в тканях	
5,3±5,1	5,3±5,1	36,8±11,1	21,0±9,4	21,0±9,4	27,3±9,5	45,4±10,6	50,0±10,7	
		38,0±17,1	25,0±15,3	13,0±8,7	50,0±14,5	36,4±14,5	63,6±14,5	
6,7±15,2	33,3±19,2	66,7±19,2	33,3±19,2	16,7±15,2	66,7±18,7	28,6±17,1	57,1±18,7	
10,0±9,5	10,0±9,5	50,0±15,8	20,0±12,6	10,0±9,5	20,0±10,0	23,1±11,7	53,8±13,8	
		27,3±13,4	36,4±14,5	18,2±11,6	45,4±13,5	23,1±11,7	53,8±13,8	
		26,3±10,1	57,9±11,3	10,5±7,0	15,8±8,4	42,1±8,5	50,0±9,4	67,8±8,8
		30,0±14,5	50,0±15,8			20,0±8,8	46,7±12,9	40,0±12,6
		25,0±11,7	37,5±17,1	12,5±11,7	12,5±11,7	50,0±11,4	26,7±11,4	60,0±12,6

32 случаях (59,3 %) при регистрации антигена антитела в крови не определялись.

В 72,3 % случаев хламидийный антиген был найден в двух и более органах или в обоих пулах, что подтверждается выявлением противохламидийных антител в сыворотке крови. Если определялся только антиген, то чаще в одном или двух органах. Важно также отметить, что наиболее показательным для обнаружения обоих антигенов был пул из тканей печени, почек и селезенки, а также кровь для ВПГ антигена и пул легкие + трахея для хламидийного антигена.

По нашим данным, наиболее часто регистрировались поздние аборт по медицинским показаниям в связи с нахождением пороков развития и/или внутриутробным инфицированием плода. В структуре врожденных аномалий пороки ЦНС (гидроцефалия, анэнцефалия) занимают первое место (19,3 %). При этом наблюдается серопозитивность к ВПГ1/2 и выявление ВПГ-антигена в тканях (47,4 и 45,4 %), высокая частота выявления хламидийного антигена и антител, в том числе антител IgA в 5,3 %, регистрируются острые формы микоплазменной и токсоплазменной инфекций. Пороки развития желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы сопровождаются выявлением IgM антител к токсоплазмам и микоплазмам в 6,7 и 10 %, высокой серопозитивностью к краснухе и цитомегаловирусу (в том числе и в высоких титрах), а также сочетанным выявлением в большом проценте случаев ВПГ-антигена и антител в крови. Однако из-за малого количества исследований сделать достоверные выводы о роли той или иной инфекции в формировании врожденных пороков развития пока не представляется возможным (таблица).

При изучении инфекционной патологии, которая явилась причиной гибели плода/ребенка, чаще регистрировались пневмонии, менингоэнцефалиты, гепатиты (28,7; 13,8; 14,7 % соответственно). Диагноз пневмонии сопровождался серологическими находками антигенов и антител к ВПГ1/2 и хламидиям, в том числе в 5,3 % выявлением острых форм хламидиоза и микоплазмоза и в 57,9 % случаев серопозитивности к вирусу краснухи. При воспалительных поражениях ЦНС в 70 % случаев регистрируется серопозитивность IgG к цитомегаловирусу, а в 10 % — острая форма цитомегаловирусной инфекции. В одном случае инфекционной патологии печени был выявлен острый фетальный гепатит, обусловленный вирусом гепатита В. Еще в 15 случаях межлочечного гепатита определена высокая

инфицированность ВПГ1/2 (антитела IgG в 75 % и ВПГ-антиген в 50 % случаев в крови) и высокая частота выявления хламидийного антигена.

Особенностью возбудителей внутриутробных инфекций в современных условиях являются их частые ассоциации — вирус-вирусная, вирусно-микробная, вирусно-протозойная и др. Так, в исследуемом материале наиболее часто встречаются ассоциации двух (ВПГ1/2 и хламидий) и трех (ВПГ1/2, краснухи и хламидий) возбудителей — в 27,5 и 31,3 % соответственно. Инфицированность четырьмя, пятью и шестью возбудителями составила 16,3; 11,3 и 3,8 %. Крайне редко встречается инфицированность одним из возбудителей TORCH-группы — в 2,5 % случаев для ЦМВ и ВПГ1/2 и 1,3 % — для хламидий.

Выводы

1. При репродуктивных потерях выявлена значительная серопозитивность к антигенам инфекций TORCH-группы у плодов и погибших детей, в большей степени к вирусным инфекциям (ВПГ1/2 — 66,2 %, краснухе — 45,4 %, ЦМВ — 43,0 %, гепатиту В — 16,88 %) и хламидиям, микоплазмам, токсоплазмам — 30,4; 5,1; 26,3 % соответственно. Острые инфекции (согласно выявлению IgM и IgA) составили: ЦМВ — 2,6 %, хламидии — 3,9 %, микоплазмы — 1,3 %, токсоплазмы — 2,5 %.

2. Выявляемость антигенов в органах и тканях составила 60,6 % для ВПГ1/2 и 61,5 % для хламидийного. Наиболее информативным для выявления обоих антигенов был пул из тканей печени, почек и селезенки (в 38,2 % для ВПГ1/2 и 44,6 % для хламидийного), а также кровь для ВПГ-антигена (43 %) и пул (легкие + трахея) для хламидийного антигена (50 %).

3. При анализе параллельного определения антигенов (ВПГ и хламидийного) и антител к ним в 67,3 % обнаружения ВПГ-антигена и 91,2 % — хламидийного подтверждено наличием антител в диагностическом титре. При этом антигены определялись в нескольких органах или пулах. Если выявлялся только антиген в тканях, то чаще только в одном или двух органах, что свидетельствует либо о ложноположительных реакциях, либо о незрелости гуморального ответа плода.

4. Инфицированность тканей плодов и погибших детей только одним из изучаемых возбудителей TORCH-группы встречается редко — в 2,5 % случаев для ЦМВ и ВПГ1/2 и 1,3 % — для хламидий. Наиболее часто встречаются ассоциации двух (ВПГ1/2 и хламидий) и трех (ВПГ1/2, краснухи и хламидий) возбудителей — в 27,5 и 31,3 % соответственно.

Список литературы

1. *Барашиев Ю.И.* Перинатальная медицина и инвалидность с детства. Акуш. и гинекол. 1991; 1: 12–18.
2. *Баскаков П.М., Глазков И.С., Романенко Т.Г.* Особливості перебігу і наслідків вагітності та пологів при загостренні латентних форм асоційованих генітальної герпесвірусної і цитомегаловірусної інфекцій. Одеськ. мед. журн. 2003; 5: 44–46.
3. *Ткачева И.И., Тареева Т.Г., Федотова А.В. и др.* Рациональные методы профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний матери, плода и новорожденного при акушерской и экстрагенитальной патологии. Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов 1999; 3: 25–28.
4. *Боровик А.П., Писковацкий П.М., Протченко П.З.* Изучение серопозитивности к инфекциям TORCH-группы у женщин различных возрастных групп. Сб. работ научн.-практич. конф. «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии». Одесса, 2003: 13–15.
5. *Трубина Л.М., Кольцова Г.Г., Тишечкина В.А. та ін.* TORCH-інфекції у вагітних (клініка, діагностика, лікування, профілактика): Метод. рекомендації. Одеса, 1998: 3–5.
6. *Цхай В.Б., Прахин Е.И., Даценко А.В. и др.* Особенности перинатального периода при внутриутробном инфицировании. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 6: 14–17.

ВИЯВЛЕННЯ АНТИГЕНІВ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ TORCH-ГРУПИ Й АНТИТІЛ ДО НИХ У ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ ПРИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТАХ

А.П. Боровик

Вивчали інфікованість збудниками TORCH-групи (цитомегаловірусом, вірусом простого герпесу, вірусами краснухи і гепатиту В, хламідіями, мікоплазмами і токсоплазмами) органів і тканин плодів і загиблих дітей першого місяця життя. Виявлена значна інфікованість цими збудниками (частіше декількома), а також деякі тенденції участі досліджуваної групи інфекцій у формуванні уроджених вад розвитку та інфекційної патології плоду.

Ключові слова: *інфікованість, збудники TORCH-групи, уроджені пороки розвитку, інфекційна патологія плоду.*

REVEALING OF ANTIGENS OF TORCH-GROUP CAUSATIVE AGENTS AND ANTIBODIES TO THEM IN PATHOLOGOANATOMICAL MATERIAL IN REPRODUCTIONAL LOSTS

A.P. Borovik

Levels of contamination by causative agents of TORCH-group (cytomegalovirus, herpes simplex virus, rubella virus, hepatitis B virus, chlamidia, mycoplasmas, toxoplasmas) of organs and tissues of fetus and lost children of first month of the life were studied. There were showed considerable levels of contamination by these causative agents (frequently — by some of them) and also some tendencies of participation of investigated group in the formation of congenital malformation and infectious pathology of fetus.

Key words: *contamination level, causative agents of TORCH-group, congenital malformation, infectious pathology of fetus.*

СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко

Харьковский государственный медицинский университет

Развитие острого инфекционного воспаления у крыс сопровождалось повышением содержания гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ) колониестимулирующих факторов в периферической крови. Значительное увеличение содержания Г-КСФ происходило с 7-х до 21-х суток, с максимумом на 7–14-е, а ГМ-КСФ — на 7–14-е сутки, с пиком на 14-е. На 28-е сутки содержание Г-КСФ и ГМ-КСФ возвращается к исходному, вероятно, в связи с завершением воспаления, нормализацией их продукции и расходования.

Ключевые слова: воспаление, гемопоэз, колониестимулирующие факторы.

Ранее нами было изучено содержание гемопоэтических колониестимулирующих факторов (КСФ) — гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ) — в периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления, начиная с 6-го часа по 28-е сутки [1]. Существенное значение имеет исследование содержания КСФ в подробной динамике при инфекционном воспалении, представляющем первоочередной интерес для клиники, и сравнение его с таковым при карагиненовом (хронизирующемся) воспалении.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови крыс в динамике острого инфекционного воспаления.

Материал и методы. Опыты поставлены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали внутримышечным введением 2 млрд микробных тел *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС 25923, в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [2].

В динамике воспаления, начиная с 6-го часа и до 28-х суток, исследовали содержание Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови иммуноферментным методом с помощью соответствующих тест-систем производства Peninsula, США, и ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, на иммуноферментном фотозлектрическом анализаторе АИФ-Ц-01С ПО «Витязь», Россия.

Результаты статистически обработали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

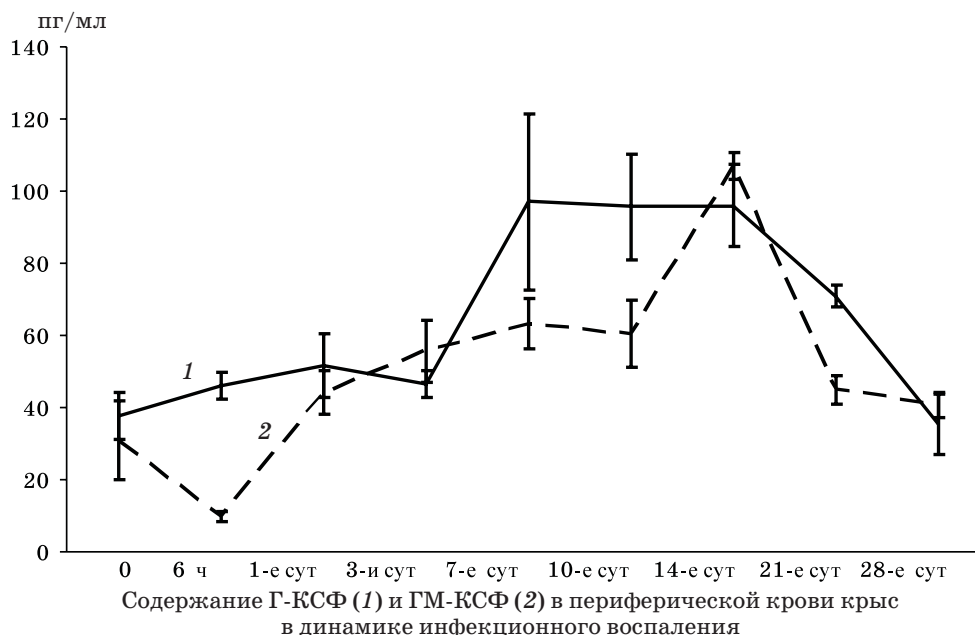
Результаты и их обсуждение. Содержание Г-КСФ имело тенденцию к повышению к 6-му часу, 1-м и 3-м суткам соответственно в 1,2; 1,4 и 1,2 раза в сравнении с контролем. На 7, 10,

14 и 21-е сутки происходило достоверное увеличение содержания Г-КСФ соответственно в 2,6; 2,5; 2,6 и 1,9 раза в сравнении с исходным; к 28-м суткам содержание Г-КСФ существенно не отличалась от контроля (рисунок).

Содержание ГМ-КСФ к 6-му часу имело тенденцию к уменьшению в 3,1 раза в сравнении с контролем, на 1-е и 3-и сутки — к повышению в 1,4 и 1,8 раза. Достоверное увеличение содержания происходило к 7-м и 14-м суткам, превышая исходное соответственно в 2,0 и 3,5 раза. На 21-е и 28-е сутки оно заметно снижалось, достоверно не отличаясь от контроля (рисунок).

Таким образом, как и следовало ожидать, развитие острого инфекционного воспаления сопровождалось повышением содержания Г-КСФ и ГМ-КСФ в периферической крови. При этом значительное увеличение содержания Г-КСФ происходило с 7-х до 21-х суток, с максимумом на 7–14-е, а ГМ-КСФ — на 7–14-е сутки, с пиком на 14-е.

Как указывалось [1], содержание КСФ в периферической крови при воспалении, очевидно, отражает соотношение их продукции активированными воспалительными клетками и расходования на пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников и стимуляцию зрелых лейкоцитов путем связывания со специфическими рецепторами на этих клетках. При остром инфекционном воспалении в 1-ю неделю, видимо, в связи с интенсивным расходованием КСФ отмечается лишь тенденция к повышению их содержания в крови, а на 2–3-й неделе отмечается значительное повышение в связи со снижением потребления. В пользу этого свидетельствует также тот факт, что пик со-



держания Г-КСФ наблюдается на 7-е сутки, а ГМ-КСФ — на 14-е, усиленный гранулоцитопозз стихает раньше, чем моноцитопозз. На 28-е сутки содержание Г-КСФ и ГМ-КСФ возвращается к исходному, вероятно, в связи с завершением воспаления, нормализацией их продукции и расходования. В то же время при карагиненовом асептическом воспалении у крыс увеличение содержания Г-КСФ наблюдалось в более поздние сроки воспаления — с 10-х по 28-е сутки, а ГМ-КСФ — только в ранние сроки — с 6-го часа по 7-е сутки, с пиком на 1-е сутки, что, видимо, обусловлено хронизацией процесса, продолжающимся расходованием ГМ-КСФ [1].

Цитокины (в том числе КСФ), представляющие собой общую для организма систему гомеостатической регуляции клеточных функций низкомолекулярными пептидами, продуцируются многими клетками организма. В физиологических условиях их спектр в крови сравнительно узок, а регуляторное действие ограничено специфическими ингибиторами. Как правило, цитокины синтезируются под влиянием индуцирующего фактора кратковременно и локально. Действуя обычно паракринным или аутокринным образом, они необычайно активны, многофункциональны, имеют множество типов клеток-мишеней и перекрывающихся другими цитокинами регуляторных активностей и действуют по принципу сети, индуцируя или ингибируя друг друга. Наиболее активно синтез цитокинов индуцируют микробы и их антигены [3].

На интенсивность продукции КСФ оказывает регулирующее влияние вегетативная нервная система. Так, введение α - и β - адреноблокаторов значительно уменьшает уро-

вень КСФ в крови. Стимулируют гемопоэз Т-лимфоциты. Действие на организм возбуждающих факторов вызывает миграцию лимфоцитов в костный мозг и активацию ими колониеобразующих клеток (КОК).

Высокие концентрации Г-КСФ стимулируют пролиферацию и дальнейшую дифференциацию унипотентных клеток-предшественников гранулоцитарного, моноцитарного и других рядов. Г-КСФ регулирует функцию не только КОК, но и зрелых клеток крови, стимулирует бактерицидную, фагоцитарную и цитотоксическую активность этих клеток [4–6]. ГМ-КСФ усиливает фагоцитарную активность, метаболизм, миграцию в ткани зрелых нейтрофилов и моноцитов-макрофагов.

Спектр действия КСФ на нейтрофилы очень широк. Благодаря своему влиянию на гемопоэтическую функцию, они стимулируют рост и дифференцировку ранних и поздних гранулоцитарных предшественников, формирование нейтрофильных колоний в культуре клеток костного мозга, способствуют мобилизации нейтрофилов из костного мозга и их выживанию, тем самым увеличивая пул циркулирующих нейтрофилов. ГМ-КСФ повышает также цитолитическую активность нейтрофилов в отношении опухолевых клеток за счет усиления экспрессии адгезивных молекул. Локальная продукция цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО, ГМ-КСФ клетками системы мононуклеарных фагоцитов создает тот цитокиновый фон, который наряду с инфекционным агентом вызывает каскад реакций, обуславливающих миграцию нейтрофилов из кровяного русла и формирование очага острого воспаления [3].

Г-КСФ укорачивает время созревания нейтрофилов с 1-го до 5-го дня, что ведет к быст-

рому виходу зрілих нейтрофілів из костно-го мозга в периферическую кровь. Нейтрофилы, образовавшиеся под влиянием Г-КСФ, имеют обычную продолжительность жизни и повышенную способность к хемотаксису посредством усиления связывания образуемого бактериями вещества N-формилметионил-лейцилфенилаланил [5].

В физиологических условиях ГМ-КСФ в сыворотке крови человека определяется не

всегда, но уровни ГМ-КСФ и Г-КСФ в ней резко повышаются во время инфекции. Из сказанного следует, что фундаментальной функцией этих КСФ является не только усиление пролиферации и дифференциации колониеобразующих клеток, но и мобилизация и активации зрелых клеток гранулоцитарно-макрофагальных линий, обеспечивающих защиту организма хозяина от инфекции при повреждении ткани.

Список литературы

1. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Содержание гемопоэтических колониестимулирующих факторов в периферической крови крыс при карагиненовом асептическом воспалении. Эксперим. і кліні. медицина 2004; 1: 13–15.
2. Чернух А.М. Инфекционный очаг воспаления. М.: Медицина, 1965. 323 с.
3. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативные взаимодействия моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованные моно- и нейтрофилокинами. Иммунология 2000; 5: 11–16.
4. Zwierzina H. GM — CSF State of the art and future perspectives. Eur. J. Cancer. 1999; 3: 51.
5. Weisbart R.H., Golde D.W. Physiology of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors in host defense. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1989; 3: 401–409.
6. Gasson J.S. Molecular physiology of granulocyte — macrophage colony-stimulating factors. Blood 1991; 77: 1131–1145.

ВМІСТ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, О.М. Шевченко

Розвиток гострого інфекційного запалення супроводжувався підвищенням вмісту гранулоцитарного (Г-КСФ) і гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ) колониестимулюючих факторів у периферичній крові. При цьому значне підвищення вмісту Г-КСФ відбувалося з 7-ї по 21-шу добу, з максимумом на 7–14-ту, а ГМ-КСФ — на 7–14-ту добу, з піком на 14-ту. На 28-му добу вміст Г-КСФ та ГМ-КСФ повертається до вихідного, мабуть, у зв'язку з завершенням запалення, нормалізацією їх продукції та витрат.

Ключові слова: запалення; гемопоез, колониестимулюючі фактори.

HAEMOPOIETIC COLONY-STIMULATING FACTOR CONTENTS IN PERIPHERAL BLOOD AT INFECTIOUS INFLAMMATION IN RATS

N.A. Klimenko, A.N. Shevchenko

The development of infectious inflammation in rats is accompanied by increase of G-CSF and GM-CSF contents in peripheral blood. At the same time considerable increase of G-CSF is observed from 7th to 21st day with maximum from 7th to 14th day. Increase of GM-CSF content is observed from 7th to 14th day with peak on 14th day. The contents of G-CSF and GM-CSF returned to initial values on 28th day, that is probably connected with inflammation completion and normalization of CSF production and consumption.

Key words: inflammation, haemopoiesis, colony-stimulating factors.

ПОДГОТОВКА КАДРОВ И ПРОБЛЕМА БОРЬБЫ С ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Н.С. Морозова, Г.И. Карманова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обсуждается вопрос о необходимости выделения в современных условиях отдельной специальности врача по профилактике внутрибольничных инфекций.

Ключевые слова: дипломная и последипломная подготовка, внутрибольничные инфекции.

Возникновение внутрибольничных инфекций (ВБИ) у пациентов и медперсонала является серьезной медицинской, социальной, экономической и правовой проблемой здравоохранения. Обсуждается эта проблема с эпидемиологических, микробиологических, дезинфектологических и других позиций. Вместе с тем нельзя исключить, что высокий уровень заболеваемости, летальности и больших социально-экономических потерь общества от ВБИ определяется недостаточным уровнем знаний и навыков медработников всех рангов в этой области [1].

Причины слабой компетентности медицинского персонала в области ВБИ разноплановые. Но главные из них — неудовлетворительная дипломная и последипломная подготовка врачей и медицинских сестер. Виной тому, по всей видимости, является консервативность существующей системы высшего и среднего образования в условиях быстрого развития и усложнения медицинских лечебных и диагностических манипуляций, увеличения оперативности и агрессивности медицинских вмешательств, обилия новых антибактериальных препаратов, в том числе дезинфектантов и антисептиков [2, 3].

В учебных программах и учебниках, имеющих отношение к данной проблеме, вопросы ВБИ, как правило, рассматриваются фрагментарно, а нередко и с устаревших позиций. Такое же положение и в системе переподготовки врачей и средних медицинских работников.

Обычный путь совершенствования — заимствование знаний, умений и навыков молодыми специалистами от опытных — здесь не срабатывает, поскольку опытные врачи в силу сложившейся системы столь же мало компетентны в вопросах борьбы с ВБИ.

Однако эту проблему еще с древних времен ставили на первое место, выделив специальную группу болезней, связанных с врачебными вмешательствами, — ятрогений. В отчете Совещания Европейского бюро ВОЗ (Женева, 1984) указывалось, что «внутрибольничные инфекции имеют большое значение, но врачи и другой больничный персонал редко получают полноценную подготовку по этому предмету».

Авторы «Руководства по профилактике внутрибольничных инфекций» подчеркива-

ют, что средства, потраченные на все формы подготовки медицинского персонала по проблеме ВБИ на всех этапах его работы, это эффективно потраченные деньги [4].

Следовательно, логичен вывод, что одной из главных мер снижения ВБИ является повышение уровня компетентности по данной проблеме медицинских работников всех уровней.

Система больниц в настоящее время представляет собой пример уникальной социальной среды, где на относительно небольшой территории в течение продолжительного времени живет миллионный, ослабленный контингент, имеющий разнообразную соматическую и инфекционную патологию с острым и хроническим течением. К тому же на этой ограниченной территории работает значительное число медицинских работников. Среди этих постоянных и временных контингентов ЖПУ имеется большое количество источников инфекции. Поэтому при современной системе мер борьбы с ВБИ имеются все предпосылки для сохранения и накопления в стационаре госпитальных возбудителей и высок уровень вероятности заселения ими госпитализированных контингентов и медицинского персонала.

В процессе развития научных представлений о больничных стационарах, позволивших вскрыть новые закономерности относительно проблемы ВБИ, произошел объективный процесс выделения новых разделов медицинских наук: госпитальная эпидемиология, клиническая микробиология, иммунология.

Госпитальная эпидемиология как направление медицинской науки и отрасль практического здравоохранения призвана изучать причины возникновения и особенности распространения ВБИ, характер и формы их проявлений, формировать основные принципы профилактических мероприятий. На современном этапе уже достаточно хорошо известно, что эпидемиологические закономерности ВБИ, обусловленные характером и свойствами возбудителей, многообразием путей и факторов передачи инфекционного агента, особенностью поражаемых контингентов, существенно отличаются от таковых у «классических» инфекционных заболеваний [5].

Ведущими вопросами клинической микробиологии являются этиология и мониторинг за возбудителями ВБИ. Необходимые микробиологические данные касаются вида и свойств возбудителей, их персистенции во внешней среде в различных условиях и по отношению к различным антибактериальным препаратам. В этой ситуации существенное место отводится неспецифической профилактике, эффективность которой не может быть обеспечена без рационального использования методов и средств дезинфекции и стерилизации. Как показывает повседневная практика, воздействие на второе звено классической триады эпидпроцесса стало ведущим в проблеме борьбы с ВБИ, особенно в период активации искусственного механизма передачи инфекции [6, 7].

Дезинфектологические технологии в этих условиях должны иметь четкое обоснование характера, объемов и режимов проведения на основе эпидемиологических и микробиологических данных. Иными словами, для каждого стационара должна разрабатываться методика формирования профилактических и противоэпидемических мероприятий: своя политика применения антибиотиков, антисептиков и дезинфектантов, а также эпидемиологически безопасные диагностические и лечебные алгоритмы и др. Все это под силу только профессионалу — врачу-специалисту по профилактике ВБИ, который должен обладать организационными навыками, глубокими знаниями эпидемиологии госпитальных и классических инфекций, владеть современными дезин-

фектологическими технологиями и методами их адекватной реализации, основательно знать методы микробиологической и иммунологической диагностики, основы коммунальной гигиены в условиях ЛПУ и др. То есть подготовка врача-специалиста по профилактике ВБИ должна носить интегральный характер и базироваться на многопрофильности знаний, умений и навыков по названным дисциплинам. Отсутствие отдельной специальности врача по профилактике ВБИ не позволяет решать эти вопросы на уровне дипломной и последипломной подготовки специалистов данного профиля. Большая ответственность, объем проблем, принимаемых решений требуют придания этой штатной категории специалистов официального статуса с первичной подготовкой (специализацией) по профилактике ВБИ. Введение в настоящее время в штаты ЛПУ должностей «госпитальный эпидемиолог» не позволяет с высокой эффективностью решать вопросы профилактики ВБИ, поскольку данные специалисты прошли подготовку по общей эпидемиологии и особенностям ее при «классических» инфекциях.

По мнению авторов [1], характер и специфика профессиональной деятельности врача-специалиста по профилактике ВБИ настоятельно требует выделения данной дисциплины в отдельную специальность врача-профилактика.

Такой подход к решению проблемы безусловно оправдан, поскольку данные специалисты должны иметь специализированную подготовку как в вузе, так и на уровне последипломного обучения и сертификации.

Список литературы

1. Акимкин В.Г., Черкасский В.Л., Семина Н.А. и др. Проблемы специализации и сертификации госпитальных эпидемиологов. Тез. докладов II Рос. науч.-практ. конф. М., 1999: 16–17.
2. Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Стратегия организации борьбы с внутрибольничными инфекциями в современных условиях. Журн. «РЭТ-инфо» 2003; 2: 18–19.
3. Красильников А.П. Подготовка медицинских кадров. Профилактика внутрибольничных инфекций: Руководство для врачей. М., 1993: 142–149.
4. Castle M., Ajemian E. Hospital Infection Control. Principles and Practice. Jahn Wiley Si Sons, USA, 1987. 326 p.
5. Покровский В.И., Семина Н.А., Ковалева Е.П., Галкин В.В. Актуальные вопросы внутрибольничных инфекций. Тез. докл. II Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 1999: 190–191.
6. Пантелеева Л.Г. Современные дезинфицирующие средства для профилактики внутрибольничных инфекций. Мат. VIII Всерос. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002: 45–46.
7. Соколова Н.Ф. Актуальные задачи дезинфекции в целях профилактики внутрибольничных инфекций: Актуальные вопросы совершенствования дезинфекционных и стерилизационных мероприятий. М., 1990: 105–109.

ПІДГОТОВКА КАДРІВ І ПРОБЛЕМА БОРОТЬБИ З ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Н.С. Морозова, Г.І. Карманова

Обговорюється питання про необхідність виділення в сучасних умовах окремої спеціальності лікаря з профілактики внутрішньолікарняних інфекцій.

Ключові слова: *дипломна та післядипломна підготовка, внутрішньолікарняні інфекції.*

STAFF EDUCATION IN PROBLEM OF STRUGGLE AGAINST INTRAHOSPITAL INFECTIONS

N.S. Morozova, G.I. Karmanova

The question on necessity of allocation in modern conditions of a separate speciality of the doctor on preventive maintenance of intrahospital infections are discussed.

Key words: *degree and postgraduate education, intrahospital infections.*

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ГІГІЄНА

ЗМІНИ НАПРУЖЕНОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КОРУ У ДІТЕЙ З ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ А

Т.О. Чумаченко, О.М. Карабан, В.І. Макарова

Харківський державний медичний університет

Вивчався активний штучний протикоровий імунітет у дітей, хворих і перехворілих на вірусний гепатит А, в динаміці інфекційного процесу. Показано, що під впливом інфекційного процесу, зумовленого вірусним гепатитом А, знижуються титри протикорових антитіл у сироватках крові раніше щеплених дітей. Через 6–12 місяців після перенесеного вірусного гепатиту А рівень напруженості протикорового імунітету відновлюється. Протягом року після перенесеного гепатиту А діти можуть бути залучені до епідемічного процесу кору, протягом цього терміну їх не можна включати в контингенти, що підлягають плановому серологічному обстеженню при вивченні популяційного імунітету проти кору.
Ключові слова: *поствакцинальний коровий імунітет, імунологічний моніторинг, група ризику.*

Широке застосування живої корової вакцини в практиці охорони здоров'я привело до суттєвого зниження захворюваності на кір. У 1998 р. Європейське регіональне бюро ВООЗ визначило мету — до 2007 р. або раніше ліквідувати кір в регіоні, до 2010 р. ліквідація цієї інфекції повинна бути сертифікована в кожній країні [1]. Вакцинація приведе до зниження частки сприйнятливих до кору осіб, створить певний імунний прошарок, що, у свою чергу, буде сприяти припиненню циркуляції збудника в популяції. Але на сьогодні все частіше реєструються випадки захворювання серед раніше щеплених дітей [2, 3], що вимагає вивчення причин втрати штучного імунітету проти вірусу кору.

Для контролю за станом протикорового популяційного імунітету необхідно здійснювати імунологічний моніторинг у межах епідеміологічного нагляду за коровою інфекцією. Особливу увагу слід зосередити на вивченні умов, які сприяють формуванню та збереженню раніше набутого активного штучного імунітету, а також факторів, які негативно впливають на імуногенез. Однією з причин, що пригнічують активний імунітет, є хвороби як інфекційної, так і неінфекційної природи [3, 4].

В інфекційній патології людини одне з провідних місць зараз займає вірусний гепатит А (ВГА). За даними ВООЗ, щорічно у світі інфікується та хворіє на гепатит А понад 1,5 млн осіб. Пік захворюваності припадає на ранній дитячий та дошкільний вік, тобто на той вік, коли дітям проводять щеплення проти кору [5–7]. Тому вивчення стану протикорового післявакцинального імунітету у дітей, хворих і перехворілих на ВГА, є доцільним і необхідним.

Метою даного дослідження було вивчення змін напруженості штучного специфічного імунітету проти вірусу кору у дітей, хворих і перехворілих на ВГА, в динаміці інфекційного процесу.

Матеріал і методи. Стан штучного протикорового імунітету визначали за допомогою реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) з комерційним еритроцитарним діагностиком. Всього досліджено 1042 сироватки крові: 142 — отримані від здорових дітей (контрольна група), 901 — отримана в динаміці інфекційного процесу від дітей, хворих і перехворілих на ВГА (групи спостережень). Усі діти, які підлягали обстеженню, раніше були щеплені живою коровою вакциною згідно з календарем щеплень.

Під час прийому до стаціонара специфічні антитіла проти кору досліджені у 389 хворих, при виписуванні — у 204, через 1,0–1,5 міс — у 197, через 6 міс — у 60, через 12 міс — у 51 дитини. За віком діти були розподілені на три групи: 1-ша — 111 дітей віком 3–6 років, 2-га — 127 дітей віком 7–10 років, 3-тя — 151 дитина віком 11–14 років. Оцінювали також титри антитіл у залежності від терміну госпіталізації: у 253 дітей, які поступили до стаціонара на 1-му тижні, і у 136 дітей, які поступили на 2-му тижні захворювання.

Для оцінки напруженості специфічного імунітету проти вірусу кору у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу ВГА були досліджені сироватки крові 254 дітей з легкою формою інфекції, 68 — з ВГА середньої тяжкості та 2 дітей з тяжкою формою ВГА.

Результати та їх обговорення. Результати вивчення стану протикорового штучного іму-

нітету у здорових, хворих і перехворілих на ВГА дітей у динаміці інфекційного процесу наведено на рис. 1.

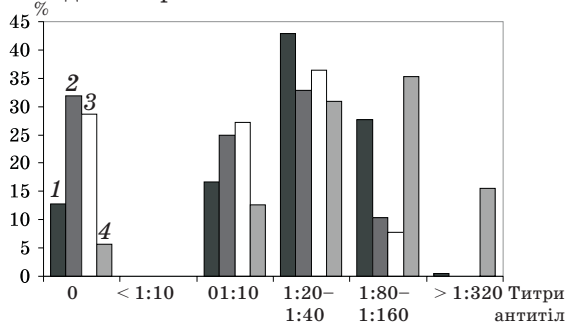


Рис. 1. Стан протикорового імунітету у здорових, хворих і перехворілих на ВГА дітей: 1 — на початку хвороби; 2 — період видужання; 3 — через 1,0–1,5 міс після видужання; 4 — здорові діти

Аналіз стану протикорового імунітету здорових дітей виявив, що питома вага сприйнятливих до кору дітей коливалась від 8,09 % серед 3–6-річних до 2,17 % серед 7–10-річних, загалом частка незахищених 3–14 років складала 5,63 %.

При вивченні напруженості протикорового імунітету у дітей, хворих на ВГА, встановлено, що під час прийому до стаціонара в 1-й групі хворих виявлено 18 серонегативних осіб (16,22 %), у 93 дітей (83,78 %) титри антитіл дорівнювали 1:10 і більше. В 2-й групі виявлено 12 серонегативних дітей (9,45 %), у 115 (90,55 %) титри антитіл перевищували 1:10. У 3-й групі було 17 серонегативних дітей (11,2 %), а у 134 (88,80 %) — протикорові антитіла визначались у титрах 1:10 і вище.

Аналіз результатів вивчення стану протикорового імунітету в залежності від терміну госпіталізації від початку захворювання показав, що антитіла проти вірусу кору не виявлялись у 28 (5,46 %) дітей, що поступили до стаціонару на 1-му, і у 19 (8,1 %) осіб, що поступили до стаціонару на 2-му тижні захворювання. Отримані дані свідчать, що вже на початку хвороби спостерігається пригнічуюча дія збудника ВГА на стан протикорового імунітету, з прогресуванням вірусного гепатиту А штучний імунітет проти кору знижується.

При виписуванні із стаціонару в 1-й групі дітей виявлено 13 (28,9 %) серонегативних осіб, у 10 реконвалесцентів (22,2 %) титри антитіл проти вірусу кору склали 1:10, у 22 дітей (48,87 %) протикорові антитіла визначались у титрах 1:20 і вище. Отже, імунний захист проти кору в період одужання відзначений у 71,1 % дітей 3–6 років.

У 2-й групі кількість дітей, які не мали сероконверсії до вірусу кору, складала 22 (32,4 %) дітей, у яких визначались антитіла в титрах

1:10 — 18 (26,5 %), 1:20 і вище — 28 дітей (41,2 %). Таким чином, серед дітей 7–10 років імунний захист проти кору виявлений в 67,7 % випадків.

У 3-й групі кількість серонегативних проти кору дітей досягла 30 (32,9 %); дітей, у яких визначались антитіла в титрах 1:10, було 23 (25,3 %), 1:20 і вище — 38 (42 %), тобто імунний захист проти кору відзначений в 67,3 % випадків. Розбіжності титрів антитіл між групами спостережень і контрольною були вірогідними ($p < 0,05$). Результати досліджень вказують, що порушення гомеостазу організму при тривалому інфекційному процесі, спричиненому ВГА, та зміни в імунологічній реактивності під впливом, з одного боку, інфекції, з другого — лікування приводять до зниження протикорового активного штучного імунітету аж до його повної втрати.

Спостереження за хворими на ВГА показали, що через 1,0–1,5 міс після виписування зі стаціонара в 1-й групі було 14 серонегативних осіб (26,4 %), у 12 дітей (22,6 %) рівні протикорових антитіл визначались у титрах 1:10, у 27 дітей — у титрах 1:20 і вище (50,9 %).

У 2-й групі кількість дітей з негативною сероконверсією складала 21 (29,6 %), антитіла проти кору в титрах 1:10 виявлено в сироватках крові 23 осіб (32,4 %), а в титрах 1:20 і вище — у 25 (35,2 %).

У 3-й групі антитіла проти кору не були виявлені у 24 дітей (29,3 %), у 21 дитини відзначались антитіла в титрах 1:10 (25,6 %), у 37 осіб — в титрах 1:20 і вище (45,12 %). Розбіжності титрів антитіл у групах спостережень і контрольній вірогідні ($p < 0,05$).

У середньому через 1,0–1,5 міс після перенесеного ВГА кількість серонегативних осіб досягала 28,6 % проти 12,9 % сприйнятливих серед дітей, хворих на ВГА, які поступали до стаціонара на початку хвороби.

Таким чином, наведені результати свідчать про те, що через 1,0–1,5 міс після перенесеного ВГА імунітет повністю не відновлюється і титри антитіл у реконвалесцентів залишаються у 4–5 разів нижчими, ніж у здорових дітей.

Через 6 міс після виписування з інфекційного стаціонара з 62 обстежених дітей 12 (19,4 %) визнано серонегативними до корового вірусу, а через 12 міс титри антитіл не досягали захисного рівня лише у 9,8 % з 51 обстеженої дитини, тобто поствакцинальний імунітет у більшості перехворілих може відновлюватись до захисного рівня без специфічної імунної корекції.

Проведено аналіз напруженості імунітету проти кору в залежності від ступеня тяжкості вірусного гепатиту (рис. 2). Оскільки кількість дітей з тяжкою формою ВГА була не-

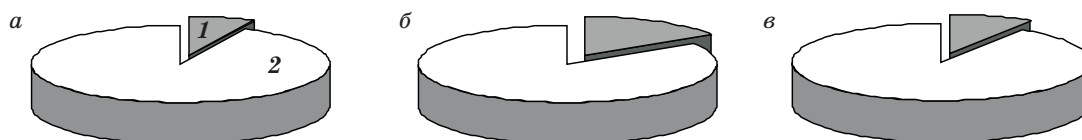


Рис. 2. Стан протикорового імунітету у дітей ВГА легкого ступеня тяжкості (а), середнього (б) і всього (в): 1 — <1:10; 2 — >1:10

значною (2 дитини), результати досліджень сироваток крові цих дітей в аналіз не включалися. Виявлено збільшення кількості серонегативних осіб серед хворих з ВГА середньої тяжкості захворювання. Розбіжності з контрольною групою були вірогідні ($p < 0,01$).

Слід підкреслити, що при комплексному вивченні стану напруженості протикорового імунітету у дітей, хворих і перехворілих на ВГА, у динаміці інфекційного процесу з урахуванням ступеня тяжкості хвороби та термінів госпіталізації від початку хвороби отримані дані, які свідчать про пригнічення протикорового імунітету під впливом вірусу гепатиту В, що необхідно мати на увазі при проведенні імунопрофілактики кору та при здійсненні епідеміологічного нагляду за цією інфекцією.

Список літератури

1. Таточенко В.К. Цели Всемирной организации здравоохранения по вакцинопрофилактике кори и краснухи. Журн. микробиол. 2000; 3: 51–54.
2. Чистенко Г.Н., Бандацкая М.И. Корь: прошлое, настоящее, перспективы глобальной ликвидации. Белорус. мед. журн. 2002; 1: .
3. Доан С.І., Дербак М.А., Омельченко Л.І. та ін. Стан імунітету проти поліомієліту і кору в осіб з хронічними гепатитами. Дитячі інфекції 2000; 27: 157–161.
4. Карaban О.М. Стан штучного імунітету до кору і правця у дітей під впливом перенесених хвороб та його епідеміологічне значення. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1994. 24 с.
5. Солоніна О.М. Характеристика епідемічного процесу гепатиту А серед дітей різного віку у Львівській області. Дитячі інфекції 2000; 27: 162–168.
6. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты у детей: этиологическая структура, особенности течения и лечение. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1998; 2: 4–8.
7. Шаханіна И.Л., Осипова Л.А. Экономический ущерб от гепатита А в Российской Федерации. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1999; 4: 22–24.

ІЗМЕНЕННЯ НАПРЯЖЕННОСТІ ІММУНІТЕТА К КОРИ У ДІТЕЙ С ВИРУСНИМ ГЕПАТИТОМ А

Т.А. Чумаченко, О.М. Карaban, В.И. Макарова

Изучался активный искусственный противокоревой иммунитет у детей, больных и переболевших вирусным гепатитом А, в динамике инфекционного процесса. Показано, что под влиянием инфекционного процесса, обусловленного вирусным гепатитом А, снижаются титры противокоревых антител в сыворотках крови ранее привитых детей. Через 6–12 месяцев после перенесенного вирусного гепатита А уровень напряженности противокоревой иммунитета восстанавливается. В течение года после перенесенного гепатита А дети могут вовлекаться в эпидемический процесс кори, в течение этого срока их нельзя включать в контингенты, подлежащие плановому серологическому обследованию при изучении популяционного иммунитета к кори.

Ключевые слова: поствакцинальный коревой иммунитет, иммунологический мониторинг, группа риска.

CHANGES OF MEASLES IMMUNITY LEVEL IN CHILDREN WITH HEPATITIS A

T.A. Chumachenko, O.M. Karaban, V.I. Makarova

The measles immunity in children with hepatitis A in dynamics are presented. The titers of measles antibodies in blood serums of vaccinated children were decreased as a result of hepatitis A influencing. In 6–12 months after the case of hepatitis A the level of measly immunity was restored. During the year after the case of hepatitis A the children can be involved to the measles epidemic process, during this term they cannot be examined serologically for study the population measles immunity.

Key words: vaccinated measly immunity, immunological monitoring, group of risk.

ОЦІНКА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІРУСОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТІЧНОЇ ВОДИ

С.І. Доан

*Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського
АМН України, м. Київ*

Представлені дані про забруднення ентеровірусами стічних вод. Існуючі вірусологічні методи недостатньо ефективні щодо виявлення ентеровірусної контамінації об'єктів навколишнього середовища. Необхідна розробка нових методів індикації ентеровірусів.

Ключові слова: ентеровірус, стічна вода, «підчищаюча» імунізація, сезонність.

У сучасний період людство все гостріше відчуває наслідки недбалого ставлення до навколишнього середовища. Природні ресурси, у тому числі й водні, виснажені. Збереження чистоти гідросфери є пріоритетною задачею глобального характеру. При здійсненні водогосподарської політики в нашій країні протягом багатьох десятиліть воду поверхневих водоймищ використовували як господарський ресурс для промислового і сільськогосподарського виробництва, отримання електроенергії, а також скидання забруднюючих речовин стічних вод різного виду, що і зумовило швидке (особливо протягом останніх 20 років) вичерпання екологічного потенціалу природних вод. Тому діяльність багатьох організацій спрямована на відновлення природно-екологічної рівноваги у поверхневих водоймах [1]. Однією із найважливіших проблем у цьому напрямку є постійний моніторинг стічної побутової води щодо мікробного забруднення, у тому числі кишковими вірусами.

Метою роботи було визначення інтенсивності ентеровірусної контамінації стічних вод та її значення для оцінки епідемічної ситуації з ентеровірусних інфекцій (ЕВІ).

Матеріал і методи. Проведено аналіз результатів досліджень практичних вірусологічних лабораторій на ентеровіруси 14089 проб стічної води, відібраних у 27 регіонах України в 1998–2002 рр. Проби відбирали згідно з методичними рекомендаціями [2]. Визначення ентеровірусів проводили на перещеплюваних лініях клітин НEr-2 за загальноновживаною методикою [3]. Надано порівняльну характеристику активності циркуляції різних груп ентеровірусів в областях, де здійснювали «підчищаючу» імунізацію (територія А), та областях, де зазначених заходів не проводили (територія Б).

«Підчищаюча» імунізація проводилася в Україні у 1998 р. у 8 адміністративних регіонах, під час якої всі діти перших двох років життя незалежно від планової ревакцинації отримали дві додаткові дози оральної поліоміє-

літної вакцини з інтервалом в один місяць (1037942 щеплень).

Результати. Встановлено, що частота виділення ентеровірусів із стічної води за період 1998–2002 рр. становила 5,9 %. Найвищі значення цей показник мав у 1998 р. (8,7 %), у 1999 знизився (6 %), найнижчі були у 2000 (3,8 %), а у 2001 та 2002 рр. його значення підвищилось до 5,0 та 5,1 % відповідно. Середньорічна частота ізоляції ентеровірусів у залежності від регіону коливалася у межах 0–27,0 %. Відсутність виділення ентеровірусів за аналізований період доводить недостатню ефективність вірусологічних досліджень у регіоні.

Загалом за вказаний період серед виділених вірусних агентів переважали віруси Коксакі В та ЕСНО, питома вага яких становила відповідно 41,6 та 23,5 %, віруси груп Коксакі А та ентеровіруси типів 68–71 ізолювали в поодиноких випадках (відповідно 1,5 та 2,4 %).

У 1998 р. серед ізолюваних ентеровірусів переважали віруси групи ЕСНО, питома вага яких дорівнювала 45,0 %. У наступні роки частота визначення вказаних вірусів зменшилася у 4–8 разів поряд з суттєвим зростанням ізоляції вірусів групи Коксакі В. Спостерігається заміна епідемічно-актуальної групи вірусів ЕСНО у 1998 р. на віруси Коксакі В, питома вага яких в останні роки переважає над іншими групами вірусів (рис. 1).

У 2002 р. виділені ентеровіруси були представлені поліовірусами, питома вага яких становила 24,9 %, вірусами Коксакі В — 44,3 %, ЕВ типу 68–71 — 17,8 % та цитопатогенних агентів (ЦПА) — 13,0 %. Вузкий серопейзаж циркулюючих ентеровірусів та суттєва перевага одних над іншими, за даними [4], може свідчити про погіршення епідемічної ситуації з ЕВІ.

Несприятливою ознакою є тенденція до зростання частоти виявлення ЦПА, які не вдалося типувати стандартними сироватками, що може свідчити про появу ентеровірусів із зміненними антигенними властивостями, до яких у населення відсутній імунітет.

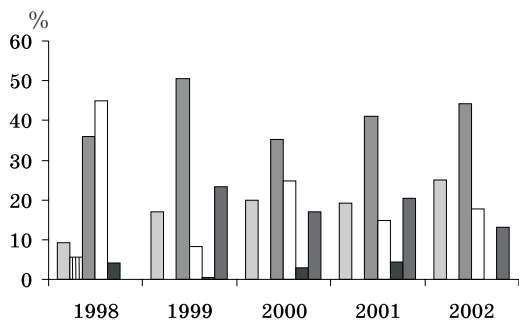


Рис. 1. Динаміка питомої ваги різних груп ентеровірусів, ізольованих із стічної води в Україні у 1998–2002 рр.

Контамінація стічної води ентеровірусами може опосередковано відображати активність епідемічного процесу ЕВІ у тому чи іншому регіоні. У більшості областей має місце одночасна циркуляція ентеровірусів різних груп протягом усього періоду спостереження.

Установлено виражену сезонність циркуляції ентеровірусів (рис. 2).

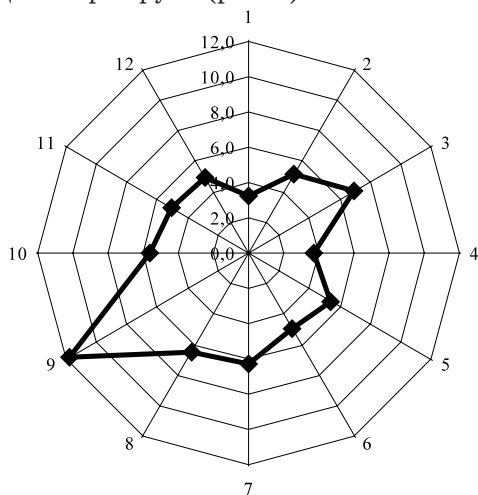


Рис. 2. Сезонність виділення ентеровірусів із стічної води в Україні у 1998–2002 рр.

Загалом найбільша частота виявлення ентеровірусів спостерігалась протягом липня–жовтня зі значним піком у вересні. Крім того, деяке зростання зазначеного показника мало місце в березні, що, на нашу думку, зумовлене відновленням проведення планових щеплень оральною поліомієлітною вакциною після сезонного підйому захворюваності на грип і гострі респіраторні інфекції. Це підтверджується найбільшою частотою виділення вакцинних поліовірусів у зазначений період.

У результаті вивчення помісячної ізоляції ентеровірусів по окремих роках виявлено відсутність сезонності їх виділення лише у 1998 р. Частота їх виявлення у згаданому році була високою (від 9 по 12 %) протягом лютого–жовтня. Найбільш вираженою сезонність була в 1999 та 2000 р.

Щодо різних груп вірусів, то найбільш характерною сезонність є для вірусів Коксакі В і ЦПА. Ізоляція вірусів ЕСНО та ЕВ типів 68–71 відбувалась з однаковою частотою протягом року. На підставі цих даних можна припустити, що частина нетипованих вірусів належить до групи Коксакі В.

У 1998 р. у 8 регіонах України в доповнення до Днів імунізації 1996 р. здійснювали «підчищаючу» імунізацію проти поліомієліту. Зазначені заходи приводять до додаткової контамінації вакцинними поліовірусами стічних вод води відкритих водоймищ. «Підчищаюча» імунізація повинна була забезпечити, поряд із зростанням рівня популяційного імунітету щодо поліомієліту, елімінацію «диких» поліовірусів і сприяти зменшенню циркуляції інших ентеровірусів внаслідок їх витиснення вакцинними поліовірусами. З метою визначення впливу такого заходу на тривалість циркуляції вакцинних поліовірусів і розповсюдження інших ентеровірусів проведено порівняльний аналіз ізоляції вказаних вірусів із стічної води в областях, де здійснено «підчищаючу» імунізацію (територія А), та областях, де такі заходи не проводились (територія Б). Виявлено, що частота ізоляції ентеровірусів на території Б була у 2–4 рази (в залежності від року) вищою порівняно з такою на території А. Останній зазначений показник мав близькі значення (найнижчий показник у 2000 р. — 2,7 %, найвищий у 1999 р. — 3,8 %). На території Б частота ізоляції ентеровірусів коливалася в широких межах: від 4,3 % у 2000 р. до 12,2 % у 1998 р. (рис. 3).

Саме у 1998 р. на вказаних територіях спостерігалась найбільша розбіжність зазначеного показника (майже 4-кратна). На перший погляд, отримані результати співпадають з даними літератури про швидке припинення циркуляції вакцинних поліовірусів (2–3 місяці) після масової імунізації та про витиснення із циркуляції інших ентеровірусів [5–8], що підтвер-

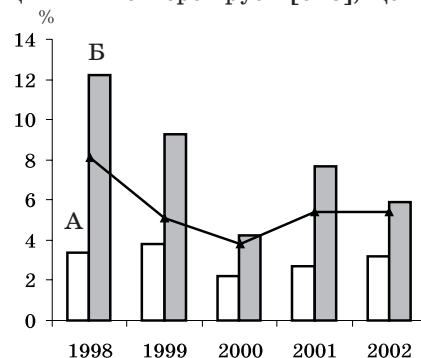


Рис. 3. Порівняльна характеристика частоти ізоляції ентеровірусів в областях, де здійснювали «підчищаючу» імунізацію (територія А), та областях, де її не проводили (територія Б). — середня частота ізоляції ентеровірусів

джується більш низькою частотою ізоляції вірусів Коксакі А, Коксакі В, ЕСНО та ентеровірусів типів 68–71 на території А. Однак насто-рожує те, що навіть у травні (час проведення «підчищаючої» імунізації) та наступні 3 місяці поліовіруси із стічної води на території А не виділяли або виділяли з низькою частотою. Враховуючи сказане, можна говорити про недостатню ефективність ентеровірусних досліджень стічних вод, що здійснюються в окремих регіонах у системі епідагляду за цією інфекцією. Особливо це важливо з позиції визначення поліовірусів у постерадикаційний період. На сьогодні залишаються актуальними питання удосконалення і розробки більш чутливих і в той же час доступних для застосування в практичній службі методів визначення ентеровірусів. З кожним роком все більше країн відмічають значну перевагу молекулярно-генетичних методів досліджень щодо виявлення ентеровірусної контамінації об'єктів довкілля [9, 10]. На нашу думку, в Україні нарізла необхідність широкого впровадження цих методів, перегляду об'єму досліджень, тобто зменшення кількості досліджених проб, підвищення якості дослідження.

Список літератури

1. Bosch A. Human enteric viruses in the water environment: a minireview. *Int. Microbiol.* 1998; 1 (3): 191–196.
2. Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С. Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций. М.: Медицина, 1964. 152 с.
3. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита: Глобальная программа по вакцинации и иммунизации. РПИ. ВОЗ. Женева–Москва, 1998. 45 с.
4. Спыну К.И. Энтеровирусы в окружающей среде и их эпидемическая значимость. Кишинев: Штиинца, 1991. 253 с.
5. Копаниця Л.В., Задорожна В.І., Липатнікова К.І. та ін. Циркуляція ентеровірусів на території України за умов масової імунізації оральною поліомієлітною вакциною. Актуальні питання медичної мікробіології та вірусології. До 100-річчя від дня народження С.С. Дяченка. К., 1998: 103–106.
6. Задорожна В.И., Бондаренко В.И., Синяк Л.И. Энтеровирусы в бытовых сточных водах Украины. *Химия и технология* 1997; 4: 436–440.
7. Глобальная ликвидация полиомиелита. Отчет о третьем совещании Глобальной технической консультативной группы (ТТК), 7–8 июля 1998 г. РПИ. ВОЗ. Женева, 1998: 48.
8. Fine P.E., Carneiro I.A. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 233: 1001–1021.
9. Дьяконова О.В., Поклонская Н.В., Амвросьева Т.В. Новый методологический подход в оценке эпидемиологической безопасности воды в отношении энтеровирусов. *Мед. новости* 2001; 1: 41–42.
10. Li J.W., Wang X.W., Yuan C.Q., Zheng J.L., Jin M., Song N., Shi X.Q., Chao F.H. Detection of enteroviruses and hepatitis A virus in water by consensus primer multiplex RT-PCR. *World. J. Gastroenterol.* 2002; 8 (4): 699–702.

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СТОЧНОЙ ВОДЫ

С.И. Доан

Представлены данные о загрязнении энтеровирусами сточных вод. Существующие вирусологические методы исследований недостаточно эффективны в отношении энтеровирусного загрязнения. Необходима разработка новых методов индикации указанных возбудителей.

Ключевые слова: энтеровирус, сточная вода, «подчищающая» иммунизация, сезонность.

EPIDEMIOLOGICAL EFFICIENCY ESTIMATION OF VIROLOGICAL RESEARCHES OF SEWAGE

S.I. Doan

The data on contamination enteroviruses of sewage are submitted. The existing virological methods researches are insufficiently effective in the relation of enteroviruses pollution sewage. The development of new methods of indication of pathogenic organisms is necessary.

Key words: enteroviruses, sewage, supplementary immunization, season.

Висновки

1. Виявлено, що забрудненість стічної води ентеровірусами за період 1998–2002 рр. становила 3,8–8,7 %.

2. Середньорічна частота ізоляції ентеровірусів у залежності від регіону коливається у межах 0–27,0 %.

3. Зменшення серопейзажу ізольованих ентеровірусів із значною перевагою вірусів групи Коксакі В (44,3 %) та зростання кількості цитопатогенних агентів, що не вдалося типувати діагностичними сироватками, у 2002 р. опосередковано свідчать про погіршення епідемічної ситуації з ентеровірусних інфекцій.

4. Установлено виражену сезонність циркуляції ентеровірусів, що підтверджується найвищими показниками їх ізоляції у липні–жовтні з вираженим піком у вересні.

5. Відсутність виділення ентеровірусів у деяких регіонах протягом 1998–2002 рр. при значній кількості досліджень свідчить про недостатню ефективність вірусологічних досліджень у регіоні і потребує нових підходів до здійснення моніторингу щодо ентеровірусного забруднення стічної води.

РЕЗУЛЬТАТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ПАРОТИТНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ НА ОРГАНІЗМЕНОМУ РІВНІ

І.П. Колеснікова, М.А. Колодій, Л.Я. Манжела

*Харківський державний медичний університет
Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня
Харківська обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня*

Проаналізовано діючу систему епідеміологічного нагляду за паротитною інфекцією на організменому рівні. Вивчено захворюваність на епідемічний паротит з урахуванням статі, віку, груп ризику. Проаналізовано клінічні особливості перебігу епідемічного паротиту у 350 осіб, госпіталізованих в інфекційні стаціонари м. Харкова у 1999–2003 рр. Відмічено переважання легких і середньотяжких форм паротитної інфекції. Ускладнення розвинулися у 40,86 % захворілих і проявлялися найчастіше у вигляді серозного менінгіту, панкреатиту, а у чоловіків — ще й орхіту.

Ключові слова: епідемічний паротит, клінічний перебіг, діти, підлітки, дорослі.

Однією з двох ключових стратегій, які ВООЗ рекомендує для країн Європейського регіону для досягнення ефективного контролю захворюваності на епідемічний паротит, є удосконалення системи епідеміологічного нагляду за паротитною інфекцією [1]. Ефективність епідеміологічного нагляду оцінюється за ступенем впливу на рівень, структуру та динаміку захворюваності населення у співставленні з тими можливостями, які визначаються науковими рекомендаціями [2].

Для правильного планування та проведення протиепідемічної роботи при здійсненні епідеміологічного нагляду слід враховувати рівні його проведення. Епідеміологічний нагляд на організменому рівні дозволяє встановити переважання клінічних форм захворювання, оцінити ступінь їхньої епідеміологічної небезпеки для оточуючих, якість клінічної та лабораторної діагностики, дотримання правил виписування реконвалесцентів, оцінити захворюваність з урахуванням статі, віку, груп ризику та ін. Тому метою роботи було дослідження клінічних особливостей перебігу епідемічного паротиту в сучасних умовах на організменому рівні.

Матеріал і методи. Проведено вивчення історій хвороб 350 хворих на паротитну інфекцію дітей та дорослих, які лікувалися у 1999–2003 рр. в харківських обласній дитячій та клінічній інфекційних лікарнях. При виконанні дослідження застосовано широковживані клініко-статистичні методи: анамнестичний кількісний аналіз та імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою вірогідності одержаних результатів.

Результати. Аналіз історій хвороб свідчить, що серед госпіталізованих захворілих переважали особи чоловічої статі (70,0 %). Це пояснюється більш тяжким перебігом хворо-

бу у чоловіків, що сприяє кращій діагностиці. Вікова структура захворілих на епідемічний паротит дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, була наступною: 7,35 % — віком 3–6 років; 22,06 % — віком 7–10 років і 70,59 % — віком 11–14 років. Серед госпіталізованих хворих на епідемічний паротит старшого віку питома вага підлітків 15–17 та 18–19 років складала відповідно 39,72 та 29,79 %, а питома вага дорослих віком 20–30 та 31–45 років дорівнювала 27,30 та 3,19 % відповідно.

Перебіг паротитної інфекції був у типовій формі, переважно залозистій (91,14 %). Середньотяжку форму перебігу епідемічного паротиту зареєстровано у 41,14 % захворілих, тяжку — у 4,29 %. У більшості госпіталізованих (54,57 %) зареєстровано легкий перебіг паротитної інфекції. Слід зазначити, що всі діти були госпіталізовані за клінічними показаннями; 95,59 % з них спілкувалися з джерелом інфекції в організованих колективах. Переважна більшість госпіталізованих підлітків і дорослих, навпаки, надходила до стаціонара за епідеміологічними показаннями: 34,75 % з них мешкали у казармах Військового університету, Академії пожежної безпеки та Університету внутрішніх справ, а ще 42,19 % — у гуртожитках ПТУ та ВНЗ.

При початковому обстеженні скаржилися на набряк і болочість привушних слинних залоз 96,97 % хворих, а слинних залоз іншої локалізації — 3,03 % захворілих. У багатьох хворих відмічався позитивний симптом Мурсу. Питома вага хворих з право- та лівобічним ураженням привушних слинних залоз складала 18,86 та 26,86 % відповідно і вірогідно не різнилася ($p > 0,05$). У 54,28 % захворілих на епідемічний паротит мало місце двобічне ураження привушних слинних залоз.

У всіх хворих мали місце ознаки загальної інтоксикації. Субфебрильна температура тіла реєструвалася у 41,14 % захворілих на епідемічний паротит осіб, а фебрильна — у 43,14 %. У решти хворих температура тіла не підвищувалася. Ускладнення розвинулися у 40,86 % хворих на паротитну інфекцію. Питома вага хворих на ускладнену форму епідемічного паротиту осіб різної статі вірогідно не різнилася: ускладнення реєструвалися у 37,14 % захворілих жінок і у 42,45 % захворілих чоловіків ($p > 0,05$). Треба зазначити, що хворі, у яких відбулося ускладнення перебігу паротитної інфекції, звернулися по медичну допомогу на 3–7-й день від початку захворювання.

У 14,0 % захворілих на епідемічний паротит реєструвалися ознаки субмаксиліту, у половини з них — з обох боків. Питома вага осіб з право- та лівобічним субмаксилітом була однаковою. Симптоми субмаксиліту з'являлися в перші 4 дні захворювання, причому три чверті осіб з даним ускладненням скаржилися на ознаки запалення піднижньощелепової залози вже на 1–2-й день хвороби.

Ураження нервової системи у вигляді серозного менінгіту проявлялися у 8,86 % госпіталізованих. Тільки у 1,71 % осіб ознаки менінгіту з'явилися вже в 1-й день хвороби. Розвиток менінгіту відбувався переважно на 3-й або на 6-й день захворювання і супроводжувався новим підвищенням температури тіла, головним болем, нудотою, повторним блюванням, ригідністю потиличних м'язів, наявністю симптомів Керніга, Брудзинського, помірним збільшенням клітин у лікворі з переважанням лімфоцитів, незначним підвищенням вмісту білка.

Симптоми панкреатиту відмічалися у 8,86 % осіб і виникали майже завжди на 3-й чи на 6-й день від початку захворювання. Лише у 3 хворих (0,86 %) панкреатит розпочався наприкінці 2-го тижня захворювання. У 12 хворих (3,43 %) симптоми панкреатиту поєднувалися з ураженням нервової системи у вигляді менінгіту. А у двох хворих (0,57 %) перебіг паротиту ускладнився менінгітом, панкреатитом і субмаксилітом.

У 24,9 % хворих на паротит осіб чоловічої статі виявлялися симптоми орхіту, причому з однаковою частотою як у хлопчиків, так і в дорослих чоловіків. Двобічне ураження яєчок спостерігалось у 4,9 % захворілих. Питома вага хворих з право- та лівобічним орхітом вірогідно не різнилася і дорівнювала 11,02 та 8,98 % ($p > 0,05$). За даними наших спостережень, орхіти найчастіше виникали на 2–5-й день від початку захворювання, і лише в одного хлопчика та чотирьох чоловіків симптоми орхіту з'явилися на 2–3-му тижні захворювання. У 5,71 % хворих на паротит чоловіків ураження яєчок поєднувалося з іншими ускладненнями: субмак-

силіт і орхіт реєструвалися у 5 осіб (2,04 %), панкреатит і орхіт — у 3 (1,22 %), епідидиміт і орхіт — ще у 3 осіб (1,22 %), панкреатит, субмаксиліт і орхіт — в одного чоловіка (0,41 %), менінгіт, субмаксиліт і орхіт — також в одного (0,41 %), субмаксиліт, епідидиміт і орхіт — ще в одного чоловіка (0,41 %).

У дорослих, порівняно з дітьми, частіше реєструвалося декілька ускладнень епідемічного паротиту ($p < 0,05$).

Хворі отримували загальноприйняте патогенетичне лікування (полоскання рота, інгібітори протеолітичних ферментів, дезінтоксикаційну терапію, фізіотерапевтичні процедури). Частині пацієнтів призначали антибактерійну терапію та гормональні препарати. Виписували перехворілих після зникнення клінічної симптоматики з рекомендаціями подальшого спостереження.

Обговорення результатів. У вітчизняній науковій літературі в 70–90-х рр. минулого століття публікувалося досить багато результатів клінічних досліджень перебігу паротитної інфекції [3–8]. А от в сучасних українських наукових виданнях зустрічаються лише окремі повідомлення про вивчення клініки епідемічного паротиту [9–12]. Отже, можна констатувати, що епідеміологічний нагляд на організменому рівні в Україні проводиться вибірково, не в усіх регіонах та не в повному обсязі.

Автори поодиноких досліджень клінічного перебігу епідемічного паротиту, проведених останнім часом, відзначають, що епідемічний паротит залишається масовою інфекцією, яка уражає не тільки дітей, але й доросле населення. Так, за даними військових медиків [11], що вивчали особливості епідемічного паротиту у 474 осіб віком 18–25 років, у молодих осіб реєструються переважно середньотяжкі та тяжкі форми паротитної інфекції (76,0 %), ускладнені орхітами (52,8 %), менінгітами (4,7 %), ураженням підшлункової залози (18,6 %), міокардитами (11,9 %).

Висновки

1. Епідеміологічний нагляд за паротитною інфекцією на організменому рівні повинен проводитися з урахуванням поліморфізму перебігу клінічних форм захворювання в сучасних умовах.

2. При здійсненні епідеміологічного нагляду за паротитною інфекцією на організменому рівні необхідно використовувати сучасні методи лабораторного підтвердження діагнозу. В подальшому, по мірі зниження захворюваності на епідемічний паротит до спорадичних випадків, необхідно буде проводити епідеміологічний нагляд на субклітинному рівні, що сприятиме розшифруванню епідеміологічних зв'язків у пошуках джерела інфекції.

3. В умовах сьогодення найбільш ураженими віковими групами щодо захворювання на епідемічний паротит стали діти 10–14 років та підлітки 15–19 років переважно з так званих «закритих» колективів.

4. Зміщення захворюваності на епідемічний паротит на більш старші вікові групи,

ускладнення клінічного перебігу паротитної інфекції у 40,86 % захворілих свідчить про недостатню ефективність одноразової вакцинації і підтверджує доцільність введення вікових ревакцинацій проти епідемічного паротиту в 6 років (усім дітям) та в 15 років (юнакам).

Список літератури

1. Здоровье-21: Политика достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ — 21 задача на 21-е столетие. EUR/RC48/Conf. Doc./6. Копенгаген, 1998. 231 с.
2. *Беляков В.Д.* Эпидемиологический надзор — основа современной организации противоэпидемической работы. Журн. микробиол. 1985; 5: 53–58.
3. *Богачик Л.И., Лопата С.И.* Особенности течения эпидемического паротита у детей. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1972; 2: 147–148.
4. *Грешило М.С., Тимофеев Г.П.* Клиника и диагностика эпидемического паротита. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1973; 3: 158–163.
5. *Ростапшов М.Ф., Грищенко В.И., Ушенина Н.С.* Сравнительная оценка клинического течения эпидемического паротита у детей и взрослых. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1980; 10: 61–65.
6. *Верещагин И.А., Иванова С.С., Бухтеева Э.Р. и др.* Клинические особенности эпидемического паротита. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1980; 10: 65–70.
7. *Михайлова А.М., Кочеткова О.М., Титаренко Л.А.* Особенности течения и специфическая профилактика эпидемического паротита у детей. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1985; 15: 64–67.
8. *Маринская Н.И., Нагорная С.П., Мукович Е.Н.* Нервно-железистые формы эпидемического паротита у детей. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1989; 19: 51–53.
9. *Чернишова Л.Л., Волоха А.П., Костюк О.П.* Епідемічний паротит на сучасному етапі. Актуальні питання клінічної інфектології: Мат. V з'їзду інфекціоністів України. Тернопіль, 1998: 348–450.
10. *Бобровицька А.Л., Швецова Н.В., Бобровицька О.Л.* Клініко-патогенетичні особливості ураження нервової системи при епідемічному паротиті у дітей. Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. К., 1999; 25: 123–128.
11. *Городецкий М.М., Трихлеб В.И.* Эпидемический паротит у лиц молодого возраста. Сучасні інфекції 1999; 3: 55–59.
12. *Чемич М.Д., Набхан О.В., Надточій В.О., Газій В.В.* Клініко-епідеміологічні особливості паротитної інфекції в сучасних умовах. Сучасні інфекції 1999; 2: 32–35.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ПАРОТИТНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ОРГАНИЗМНОМ УРОВНЕ

И.П. Колесникова, М.А. Колодий, Л.Я. Манжела

Проведен анализ действующей системы эпидемиологического надзора за паротитной инфекцией на организменном уровне. Изучена заболеваемость эпидемическим паротитом с учетом пола, возраста, групп риска. Проанализированы клинические особенности течения эпидемического паротита у 350 человек, госпитализированных в инфекционные стационары г. Харькова в 1999–2003 гг. Отмечается преобладание легких и среднетяжелых форм паротитной инфекции. Осложнения развивались у 40,86 % больных и проявлялись чаще всего в виде серозного менингита, панкреатита, а у мужчин — еще и орхита.

Ключевые слова: эпидемический паротит, клиническое течение, дети, подростки, взрослые.

FINDINGS OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF PAROTITIS INFECTION ON THE ORGANISM LEVEL

I.P. Kolesnikova, M.A. Kolodyi, L.Ya. Manzhela

The author analyzes the system of epidemiological surveillance of parotitis infection on the organism level. The incidence of epidemic parotitis with the consideration of the gender, age, risk groups was studied. Clinical characteristics of epidemic parotitis course in 350 persons hospitalized to infection in-patient departments in 1999–2003 were analyzed. Preval of light and moderate forms of parotitis was noted. Complications developed in 40,86 % of persons and manifested by serous meningitis, pancreatitis and orchitis in children.

Key words: epidemic parotitis, clinical course, children, teenagers, adults.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПАЛАХУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В м. КИЄВІ

А.В. Кракович

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського

АМН України, м. Київ

Київська міська санітарно-епідеміологічна станція

Вперше в Україні описано харчовий спалах ротавірусної інфекції серед дітей перших двох років життя. Спалах пов'язаний з вживанням дитячого харчування, виготовленого на молочній кухні. Джерелом інфекції став персонал, який брав участь у технологічному процесі приготування їжі. Етіологічну роль ротавірусу було підтверджено лабораторно.

Ключові слова: ротавірус, джерело інфекції, фактор передачі, збудник, вірусологічна діагностика, протиепідемічні заходи.

Актуальність проблеми гострих кишкових інфекцій вірусної етіології визначається їх широкою розповсюдженістю, труднощами етіологічного розшифрування, особливостями епідеміологічного процесу, які до цього часу ще недостатньо вивчені, можливостями застосування етіопатогенетичної терапії.

У зв'язку з поступовим поліпшенням лабораторної діагностики питома вага вірусних гастроентероколітів у всьому світі, у тому числі і в Україні, щороку зростає, і майже половина з них викликана ротавірусами.

Оскільки захворюваність, у першу чергу дітей раннього віку, є високою, існує думка про можливість персистенції вірусу та зв'язок ротавірусної інфекції з лактазною недостатністю у дітей першого року життя, про можливу етіологічну роль ротавірусів у розвитку хронічних захворювань шлунка.

Для ротавірусної інфекції характерна локалізація збудника в тонкому відділі травного каналу. Виділяється вірус з екскрементами людини, і тому домінуючим є фекально-оральний механізм передачі збудника, який реалізується водним, харчовим і контактно-побутовим шляхами [1].

Спостерігаються спорадичні випадки, які реєструються протягом усього року, з вираженою зимовою сезонністю, локальні групові захворювання і масові спалахи з охопленням різних груп населення на значних територіях.

Так, наприклад, у 1984 р. у Китаї ротавіруси викликали важкі епідемії серед дорослих з охопленням від 12 до 20 тис. осіб. У 1980-х роках спалахи ротавірусного гастроентериту були відмічені також серед населення Фінляндії, Швеції, Канади. У Бангладеш під час спалаху з харчовим шляхом передачі у 1991 р. постраждала 3301 особа, у тому числі 929 дітей

(10 померло). В Англії у 1992–1994 рр. було зареєстровано 282 спалахи, з яких 95 % мали місце у будинках для осіб похилого віку, з кількістю хворих 11275 осіб. Ускладнення епідситуації відмічалось і в інших країнах світу [2–6].

В Україні та країнах найближчого зарубіжжя періодично теж реєструються спалахи ротавірусного гастроентериту. Вірусологічні та санітарно-вірусологічні дослідження, проведені нещодавно на різних територіях Росії та Білорусі, свідчать про забруднення природних вод, а також питної води у водопровідній мережі ротавірусами, що є однією з провідних причин підвищення показників захворюваності населення на гострі кишкові інфекції та виникнення водних спалахів ротавірусної інфекції із залученням до епідемічного процесу великої кількості людей [1, 2, 7, 8]. У 1998 р. у м. Красноярську (Росія) було зареєстровано водний спалах ротавірусної інфекції з числом постраждалих 113 [9]. У 2000–2001 рр. в Одеській області спостерігався великий спалах ротавірусної інфекції з кількістю хворих понад 1300 осіб, з яких 33 % склали дорослі. Головним фактором передачі збудника стала забруднена питна вода, що було підтверджено результатами вірусологічних досліджень [2]. В останні роки в Росії досліджено внутрішньолікарняні, контактно-побутові та харчові спалахи в лікувальних і дитячих дошкільних закладах [1]. В Україні аналогічні дослідження майже не проводились.

Метою даної роботи є узагальнення матеріалів епідеміологічного розслідування спалаху ротавірусної інфекції, який було зареєстровано в м. Києві в січні 2003 р.

20, 21 та 22 січня 2003 р. до районної санітаційної станції міста надійшло відповідно 3, 6 та

6 термінових повідомлень про захворювання і госпіталізацію дітей.

Всього з 20.01 до 24.01.03 р. було зареєстровано 29 випадків захворювання гострими кишковими інфекціями дітей перших років життя, що мешкають у цьому районі міста, з яких 24 було госпіталізовано.

У всіх постраждалих відмічалась однотипна клінічна картина: початок захворювання характеризувався катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів, підвищенням температури тіла від 37,3 до 39,5 °С в залежності від важкості перебігу, блювотою від 3 до 4 разів. Переважно на наступний день відмічався пронос від 3 до 6 разів. У дітей з легким перебігом захворювання спостерігалась одно- або двократна блювота та пронос 1–2 рази. При аналізі клінічного перебігу захворювання встановлено, що всі діти мали симптоми гострої респіраторної вірусної інфекції. Враховуючи ранній вік дітей та їх загальний стан, більшість дітей госпіталізували до інфекційних лікарень міста. Щодо важкості перебігу захворювання, то на момент госпіталізації у однієї дитини відмічався важкий стан, у 22 — середнього ступеня важкості, у 6 — легкий стан, з них 5 не були госпіталізовані через відмову батьків.

Розподіл захворілих за віком показав, що дітей до 3 місяців серед хворих не зареєстровано, від 3 до 6 місяців — 4, 6–12 місяців — 10, від 1 до 2 років — 15.

Хворі проживали на різних вулицях району, у будинках з централізованим водопостачанням, аварій та ремонтних робіт на водопровідній мережі у вказаний та попередній період не відбувалось.

У ході епідрозслідування, розпочатого після отримання перших термінових повідомлень, встановлено, що всі захворілі діти не відвідували дитячих дошкільних закладів, переважно знаходились на змішаному або штучному вигодовуванні та отримували продукти харчування з дитячої молочної кухні, яка готує сир, ацидофільне молоко, біфівіт, кефір, каші для дітей району віком до двох років, за призначенням педіатрів.

Видача продукції проводилась щоденно вранці на 8 роздавальних пунктах. Продукція фасувалась на молочної кухні, на роздавальних пунктах проводилась лише її видача. Загалом цю продукцію отримували 429 дітей району, що обслуговувались поліклінічними відділеннями № 1 — 44 дитини; № 2 — 77 дітей; № 3 — 33 дитини; № 4 — 275 дітей.

З метою активного виявлення хворих дітей фахівцями педіатричної мережі починаючи з 22.01.03 проводився щоденний патронаж усіх 429 дітей, які вживали продукцію молочної кухні.

Діти, у яких виявлялися будь-які вади здоров'я (ознаки гострих респіраторних захворювань, розлади з боку шлунково-кишкового тракту тощо), направлялись на вірусологічне обстеження. За період активного нагляду за дітьми, що отримували харчування з молочної кухні, виявлено 4 дитини з незначною дисфункцією з боку кишкового тракту, тобто з легким перебігом захворювання, батьки яких відмовились від госпіталізації.

Проведені бактеріологічні обстеження хворих дітей в умовах стаціонарів і на дільничній мережі (з 20.01 до 24.01.03 р.) дали негативні результати. Враховуючи клінічні прояви захворювання, вік дітей, зимовий період року, матеріал від усіх хворих і підозрілих було направлено до вірусологічної лабораторії міської санепідстанції. Проведено вірусологічне дослідження фекалій з використанням латексного аглютинаційного тесту VIROTECT-ROTA (OMEGA diagnostics, виробництва Шотландії). У 22 осіб виявлено антиген ротавірусу.

Аналіз вживання продукції дитячої молочної кухні показав, що з 29 захворілих дітей кефір вживали 7 осіб, ацидофільне молоко — 1 дитина, сир — усі 29 дітей, біфівіт — 22 дитини. Серед продуктів асортименту дитячої молочної кухні спільним для всіх захворілих був сир. У процесі розслідування причин виникнення даного епідемічного спалаху вивчені усі можливі фактори та шляхи передачі збудника, проведено дослідження 10 проб харчових продуктів, 14 змивів — результати від'ємні, 1 проба питної води — відповідає вимогам держстандарту. Комплексна перевірка виявила ряд порушень щодо дотримання санітарно-гігієнічного режиму з боку працівників закладу.

Враховуючи підозру на задіяність продукції дитячої молочної кухні як причини захворювання дітей, з 21.01.03 р. її роботу було припинено та заборонено реалізацію вже виготовленої продукції.

З метою встановлення джерела інфекції проведено бактеріологічне обстеження 23 працівників молочної кухні та роздавальних пунктів на наявність збудників групи кишкових інфекцій та на патогенний стафілокок (результати негативні). Було проведено дослідження фекалій цих працівників за допомогою латекс-тесту, у двох осіб (санітарка та дієтсестра) виявлено ротавірусний антиген. Після консультації інфекціоніста їм встановлено діагноз: стерта форма ротавірусної інфекції.

«Гніздове» забруднення продукції, можливо, відбулося через недодержання правил особистої гігієни на кінцевому етапі приготування сиру інфікованими працівниками, оскільки вони приймали участь у цьому процесі. Саме «незначне» забруднення призвело до того,

що захворіло тільки 29 дітей із 429, які використовували продукти молочної кухні.

У зв'язку з відсутністю відповідних діагностиків дослідження проб харчових продуктів, що готувались на молочної кухні, на наявність ротавірусного антигену проведено з використанням латекс-тесту, який розрахований на діагностику ротавірусної інфекції у хворих в гострому періоді захворювання. Позитивних знахідок не виявлено.

Своєчасне проведення протиепідемічних заходів дозволило локалізувати спалах у межах інкубаційного періоду та попередити розповсюдження збудника інфекції у домашніх осередках.

Список літератури

1. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания: Ротавирусы и ротавирусная инфекция. СПб.: Лань, 2000. 268 с.
2. Булавка Л.В., Бондаренко В.И., Задорожна В.И. та ін. Роль об'єктів довілля у розповсюдженні ротавірусної інфекції. Довкілля та здоров'я 2002; червень: 35–38.
3. Васильев Б.Я., Москвин А.А., Семенов Н.В. и др. Молекулярная эпидемиология ротавирусов, циркулировавших среди населения Санкт-Петербурга в период с 1986 по 1991 г. Вопросы вирусологии 1995; 3: 126–129.
4. Asmah R.H., Green J., Armah G.E. et al. Rotavirus G and P genotypes in rural Ghana. J. Clin. Microbiol. 2001; 5: 1981–1984.
5. Chan P.K., Tam J.S., Nelson E.A. et al. Rotavirus infection in Hong Kong: epidemiology and estimates of disease burden. Epidemiol. Infect. 1998; 6: 321.
6. Kelkar S.D., Purohit S.G., Simha K.V. Prevalence of rotavirus diarrhoea among hospitalized children in Pune, India. J. Med. Res. 1999; Apr.: 131–135.
7. Новикова Н.А., Епифанова Н.В., Макеева Л.В., Кашников А.Ю. Многолетние наблюдения за циркуляцией ротавирусов в Н. Новгороде с использованием молекулярно-генетических методов. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1998; 3: 21–23.
8. Черкасский Б.Л. Современные особенности эпидемиологии кишечных инфекций в Российской Федерации. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1997; 5: 12–15.
9. Дмитриева Г.М., Тутынина В.Д., Тутынина Л.В. и др. Эпидемиологическая характеристика вспышки острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии в г. Красноярске. Мат. VIII съезда Всероссийск. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (26–28 марта 2002 г., г. Москва). М., 2002: 33–34.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПЫШКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В г. КИЕВЕ

А.В. Кракович

Впервые в Украине описана пищевая вспышка ротавирусной инфекции среди детей первых двух лет жизни. Вспышка связана с употреблением детского питания, приготовленного на молочной кухне. Источником инфекции послужил персонал, который участвовал в технологическом процессе приготовления пиццы. Этиологическая роль ротавируса была подтверждена лабораторно.

Ключевые слова: ротавирус, источник инфекции, фактор передачи, возбудитель, вирусологическая диагностика, противоэпидемические мероприятия.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE FLASH ROTAVIRUS INFECTIONS IN KIEV

A.V. Krakovich

For the first time in Ukraine is a described food flash rotavirus infections at children of the firsts two years of life. The flash connected with the use of a children's feed prepared on dairy kitchen. The personnel who participated in technological process has served as a source of an infection. The etiologic role of rotavirus has been confirmed laboratory.

Key words: rotavirus, source of infections, factor of transference, agent, virusologic diagnosis, anti-epidemic actions.

ЭКОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ВСПЫШЕК ХОЛЕРЫ НА УКРАИНЕ

Л.С. Кирьякова

*Крымская противочумная станция Минздрава Украины
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского*

Выполнен сравнительный анализ двух вспышек холеры, возникших в сходных природных условиях, но в различные периоды времени (на примере вспышек в Крыму в 1970 и 1994 гг.). Выявлено, что вспышки имеют закономерности — летне-осеннюю сезонность, водный фактор передачи, связаны с завозом холеры из других стран, а также отличия — по характеру реализации пути передачи, течению вспышек, группам риска. Установлено влияние на особенности эпидемического процесса холеры социально-экономических условий.

Ключевые слова: холера, заболеваемость, вспышка.

Седьмая пандемия холеры Эль-тор началась в 1961 г. и в настоящее время находится в 5-м периоде распространения [1, 2]. В эпидемический процесс вовлечена и Украина. Начиная с 1970 г. на Украине ежегодно регистрируются случаи заболевания холерой, периодически принимающие вспышечный характер. Во время вспышек регистрируется максимальное количество случаев заболеваний и смертей, что определяет уровень заболеваемости и летальности от холеры.

Установлены основные эпидемиологические закономерности холеры Эль-тор, обусловившей 7-ю пандемию в Украине [1, 3]. Однако каждая вспышка может иметь особенности в развитии эпидемического процесса, которые связаны с множеством факторов — социальных, культурных, этнических, природных [4–6], а также, вероятно, с различными характеристиками временных интервалов, в которых они проявлялись. Это важно для уточнения подходов к постановке эпидемиологического диагноза и проведению своевременных мероприятий по локализации и ликвидации очага инфекции.

Целью работы было проведение сравнительного анализа причин возникновения, эпидемиологических закономерностей развития и особенностей вспышек холеры в Крыму в 1-й и 3-й периоды развития холеры в Украине.

Материал и методы. Для анализа использованы официальные данные ВОЗ по заболеваемости особо опасными инфекционными заболеваниями; первичные данные по заболеваемости и вибрионосительству холеры, сформированные в электронные базы данных, результаты выделения культур холерных вибрионов O1 серогруппы от людей и из объектов окружающей среды в Украине за 1970 и 1994 гг.; методы эпидемиологического анализа, медицинской статистики [7, 8].

Результаты. В 7-ю пандемию холеры Украина была вовлечена начиная с 3-го периода ее мирового распространения (рис. 1) и 90,2 % случаев заболеваний было зарегистрировано в годы вспышечной заболеваемости — 1970, 1971, 1972, 1991, 1994, 1995 гг.

1-й период: 1970–1976 гг. — первая волна повышения заболеваемости, широкая циркуляция возбудителя в окружающей среде, периодические вспышки заболеваний в 1970 г. в г. Одессе, в АР Крым (г. Керчь) с вывозом инфекции в 18 областей Украины. Большинство штаммов обладали токс-геном.

2-й период: 1977–1990 гг. — низкий уровень заболеваемости холерой. Эпидемический процесс вялотекущий. В объектах окружающей среды холерные вибрионы O1 выделялись ежегодно. Штаммы, выделенные в этот период, за исключением завозных, не содержали токс-ген.

3-й период: с 1991 г. по настоящее время — вторая волна повышения заболеваемости. Регистрировались крупные вспышки в АР Крым, Донецкой, Запорожской, Николаевской, Одесской и Херсонской областях. Культуры из окружающей среды выделялись ежегодно. В годы эпидемического подъема большинство выделенных штаммов содержали токс-ген.

В Украине в 1-й и 3-й периоды было обнаружено 98,7 % культур от людей и 74,3 % — из окружающей среды. В годы, когда не было вспышек или спорадической заболеваемости, из окружающей среды холерные вибрионы O1 обнаруживались в небольшом количестве — от нескольких десятков до сотен штаммов (рис. 2).

Для сравнения особенностей эпидемического процесса холеры и оценки влияния социально-экономических условий проанализированы вспышки холеры в местах с аналогичными природными условиями и в различные периоды

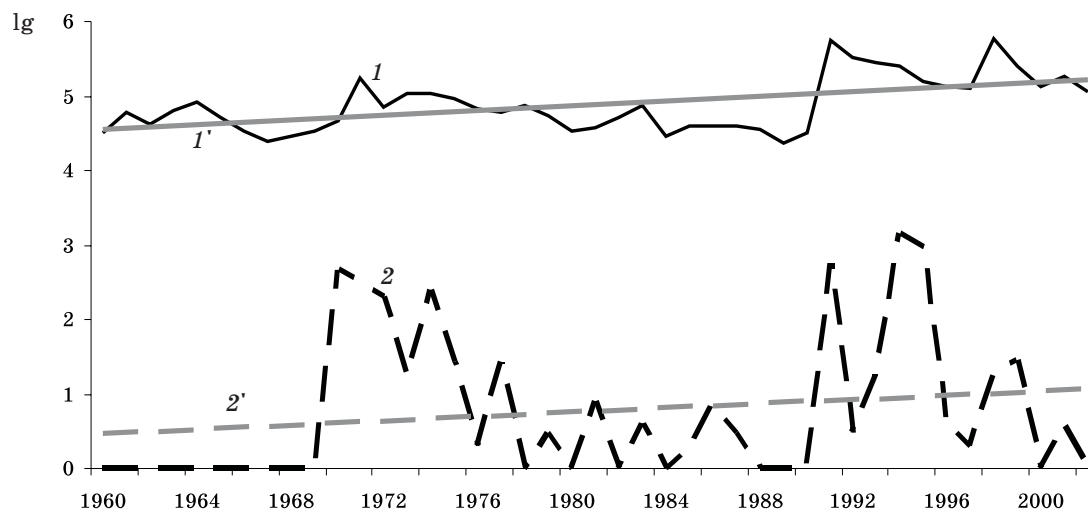


Рис. 1. Заболеваемость холерой в мире и Украине в 1960–2002 гг.:
1 — мир, 1' — линейный (мир); 2 — Украина, 2' — линейный (Украина)

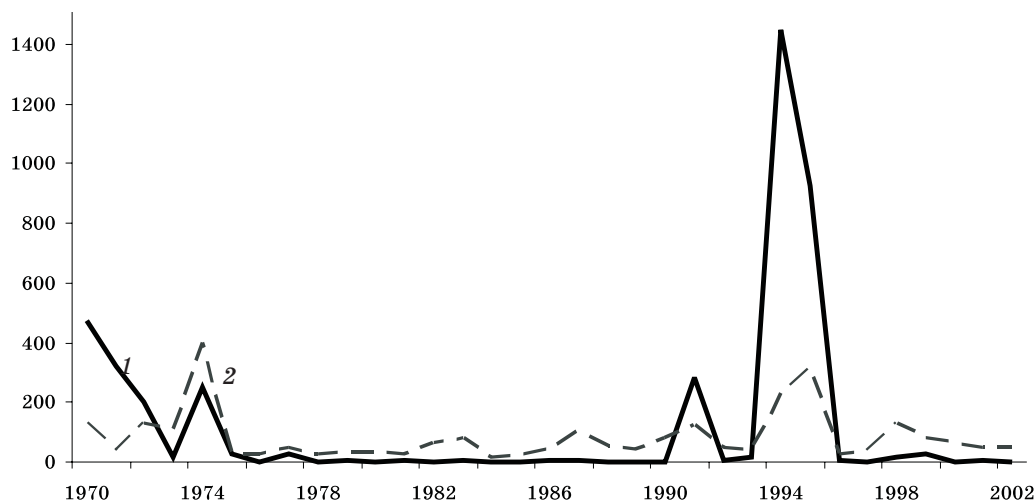


Рис. 2. Динамика выделения в Украине культур холерных вибрионов от людей и из объектов окружающей среды:

1 — число больных и носителей; 2 — количество культур из окружающей среды

времени (г. Керчь, 1970 г., и г. Симферополь, 1994 г.).

Эпидемиологический анализ вспышки холеры в Керчи в 1970 г.

Вспышка была диагностирована 6 августа и продолжалась по 14 сентября. Первый случай заболевания произошел 30 июля. Вспышка развивалась на фоне роста заболеваемости острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии, в течение двух недель до начала вспышки [2, 9]. Вероятно, в городе происходил скрытый процесс циркуляции возбудителя среди людей.

Существовало несколько гипотез возможного проникновения холеры в Керчь:

из Пакистана, где судовые команды из граждан СССР проводили обучение пакистанских специалистов рыбразведке в течение 25 суток в морских условиях, а затем в порту Карачи про-

живали в гостинице на берегу. При опросе членов команды, прибывшей 17 июля, было установлено, что двое болели гастроэнтеритами. Еще в 1969 г. во время обучения пакистанцев практически у всей команды отмечались заболевания, сходные по клинике с холерой;

из очагов, возникших в г. Батуми, с которым Керчь связана всеми видами транспорта. С 14 июля по 10 августа из Батуми прибыло 110 человек. При исследовании крови на холеру членов рыбной базы в Керчи (в начале сентября), контактировавших с командами из Батуми, выявлено 3 человека с высокими титрами виброцидных антител;

из очагов, возникших в г. Одессе. Из Одессы в период с 20 июля по 6 августа прибыл в Керчь 31 человек, которые останавливались в гостинице «Керчь». В этой же гостинице проживали артисты Томского театра, прибыв-

шие 26 июля. Спустя 2–3 дня среди артистов начались поносы, лечились самостоятельно.

Проведенный анализ показал, что наиболее вероятным был завоз холеры из Пакистана, на что косвенно указывают ежегодно регистрируемые случаи заболевания холерой в Пакистане, острые гастроэнтериты у членов советских экипажей после контактов с пакистанцами. Эпидемические цепочки, связанные с другими путями проникновения холеры, могут иметь второстепенное значение — прибывшие из Одессы заболели холерой, пребывая в Керчи, по истечении минимального инкубационного периода; высокие анамнестические титры виброцидных антител у приезжих из Батуми не могут явиться доказательством завоза инфекции, так как случаи заражения могли произойти в Керчи.

В период вспышки прослеживалось четыре этапа развития эпидемического процесса (рис. 3).

Первый: 30 июля — 7 августа. Постепенное развитие вспышки. Заболевания выявлялись периодически, по 1–3 случая в день, между собой не связаны. Выявлено 9 % больных от числа всех заболевших в период вспышки. Вибрионосителей не зарегистрировано. Вероятно, происходило накопление возбудителя в окружающей среде. По всей видимости, от прибывших в Керчь носителей или больных атипичными формами возбудитель попадал в канализационную систему. Мясокомбинат и пивоваренный завод также выпускали в канализацию стоки и тем создавали условия для размножения. Попадая в Керченскую бухту, холерные вибрионы накапливались, чему способствовал низкий водообмен в прибрежной полосе и благоприятная температура.

Второй: 8–13 августа. Резко возросла интенсивность эпидемического процесса. Заболевания регистрировались ежедневно по 8–20 случаев. В этот период зарегистрировано макси-

мальное число больных — 53 % (84 чел.), вибрионосителей — 12 % (7 чел.). Заболеваемость характеризуется множественной очаговостью. Характеристика процесса свидетельствует о реализации общего фактора передачи — морской воды. Было введено ограничение водопользования, профилактическая дезинфекция на предприятиях, режим гиперхлорирования, санитарно-просветительная работа.

Третий: 14–28 августа. Интенсивность эпидемического процесса снизилась по сравнению со вторым этапом. Количество случаев заболевания уменьшилось почти вдвое — выявлено 30 % больных (47 чел.), по 1–5 в день. В 5,5 раз по сравнению с предыдущим периодом увеличилось количество носителей (64 %, 45 чел.) вследствие максимальной изоляции контактных. С 23 по 27 сентября контактными была проведена экстренная антибиотикопрофилактика. С 17 августа *V. cholerae* O1 биовара Эль-тор начали обнаруживаться в морской воде.

Четвертый: 29 августа — 14 сентября. Снижение интенсивности эпидемического процесса в результате проведенных противоэпидемических (в том числе антибиотикопрофилактики) и санитарно-гигиенических мероприятий. Регистрировались единичные случаи заболевания. Выявлено 8 % (13 чел.) больных и 24 % (15 чел.) вибрионосителей. С 11 сентября возбудители холеры из объектов окружающей среды не выделялись.

Вспышка распространялась по городу неравномерно. Из трёх районов города наибольшее количество случаев заболевания (77 %) было зарегистрировано в районе с интенсивной миграцией населения, большой скученностью населения и отсутствием в большинстве домов канализации.

При анализе заболеваемости по возрастам установлено, что максимальная заболеваемость была среди детей в возрастной группе

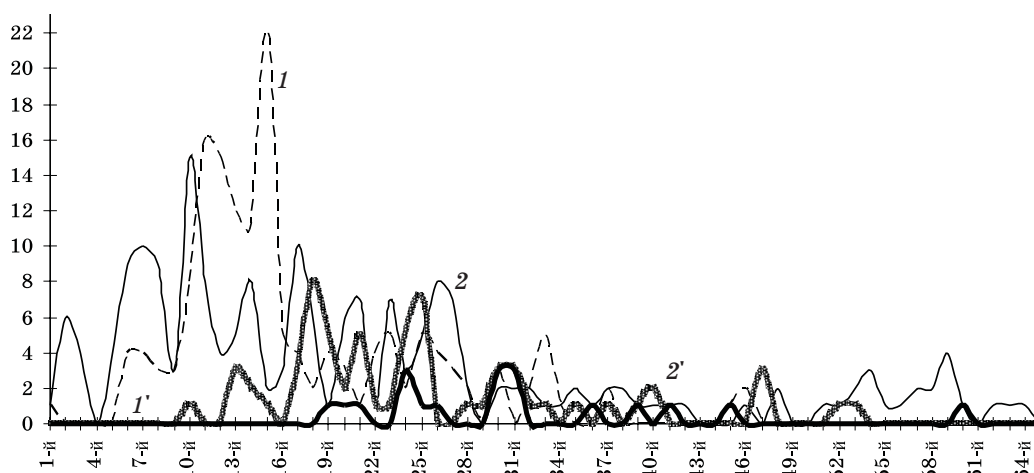


Рис. 3. Динамика выявления больных (1 и 2) и вибрионосителей холеры (1' и 2') по дням во время вспышек соответственно в Керчи (1970 г.) и Симферополе (1994 г.)

1–2 года. Явного преимущества в какой-либо из возрастных групп среди взрослых не прослеживается. Заболеваемость среди мужчин в 1,8 раз выше, чем среди женщин. Что касается социально-профессионального состава заболевших, то наиболее высокие показатели заболеваемости отмечались среди работников водного транспорта и школьников.

Около 37 % случаев связано с контактным путем передачи; в 53 % случаев заболевание связывают с водопользованием, в том числе у 28,8 % — с купанием в море и у 24,2 % — с употреблением малосоленой рыбы, выловленной в Керченской бухте в месте спуска сточных вод. Пусковым фактором передачи послужила вода. Затем заболевание распространялось контактно-бытовым путем передачи. Эпидпроцесс характеризовался разбросанностью очагов. Из 95 зарегистрированных очагов 30 семейных, в том числе 18 — с двумя случаями заболевания, 12 — с тремя и более, очаговость — 2,8.

Вспышка в Керчи длилась 45 дней. При этом всего заболело 159 человек и 64 были вибрионосителями (в том числе 140 с бактериологическим подтверждением), из них 73 % из числа контактных. Соотношение вибрионосителей к больным 1,0 : 2,5. Летальность составила 3,8 %. По тяжести течения преобладали легкие и среднетяжелые формы, алгиды составили 16,9 %. От людей было выделено 128 культур Огава, 12—Инаба.

Эпидемиологический анализ вспышки холеры в Симферополе в 1994 г.

Самая крупная в Крыму и одна из самых крупных в Украине в 7-ю пандемию вспышка холеры произошла в сентябре–ноябре 1994 г. и предположительно была связана с завозом из Турции [9]. Вспышка развивалась на фоне роста заболеваемости острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии в течение двух недель до начала вспышки. Пусковым фактором передачи послужила вода из водопровода, загрязненная сточными водами городской канализации и необеззараженными стоками инфекционного отделения горбольницы № 7, где находились недиагностированные больные холерой. Одновременные аварии на водопроводной и канализационной сети, режимная подача воды способствовали развитию эпидпроцесса.

В течение вспышки прослеживались три этапа развития эпидемического процесса (рис. 3).

Первый: 8–19 сентября. Заболевания отмечались в основном на прилегающей к городу территории, где выявлено 60 % больных и вибрионосителей. Общий пищевой фактор и прямые бытовые связи между большинством отдельных очагов отсутствовали. У 30 % больных в период развития вспышки были зарегистрированы микст-инфекции — холера,

дизентерия (*S. flexneri* 2a), вирусный гепатит А. В 74 % случаях заболевания были связаны с водным фактором передачи. С 14 сентября введено гиперхлорирование питьевой воды.

Второй: 20–30 сентября — распространение инфекции по городу и за его пределы; двукратное (30 %) уменьшение количества больных и вибрионосителей; преобладал контактно-бытовой (56 %), в том числе и внутрибольничный путь передачи; снижение интенсивности эпидемического процесса после проведения противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий.

Третий: 1 октября — 2 ноября, вялотекущий медленно затухающий процесс (выявлено 10 % выделителей), прерваны основные пути распространения инфекции: введен режим гиперхлорирования, изолированы бомжи, запрещена несанкционированная торговля, проведена санитарная очистка города; эпидемический процесс происходил в основном за счет контактно-бытового пути (66 %). Роль пищевого пути незначительна. Количество микроочагов — 140. Из 17 семейных очагов 15 очагов по 2 случая заболевания, 2 — с количеством больных 3 и более, очаговость — 2,3.

Анализ социально-профессионального состава заболевших показал, что чаще болели неработающие, бомжи, алкоголики, лица без определенных занятий — 33,1 %. 70 % заболевших были старше 40 лет. Заболевших холерой мужчин и женщин было почти поровну. Соотношение больных к вибрионосителям 1,0:6,5. От людей было выделено 217 культур Огава, 3—Инаба, 3—Гикошима.

Вспышка в Симферополе длилась 58 дней, при этом заболело 194 человека и 29 вибрионосителей. Летальность — 5,7 %. По тяжести течения преобладали легкие (52,4 %) и среднетяжелые формы (33,8 %), алгиды составили 13,8 %.

Обсуждение результатов. Во время этих вспышек в Украине было зарегистрировано 1919 случаев заболевания холерой и вибрионосительства. В межэпидемический период заболевания носили спорадический характер, несмотря на активное выделение *V. cholerae* O1 из объектов окружающей среды (см. рис. 2). При изучении материалов вспышек определены некоторые закономерности и отличия, присущие вспышкам.

Обе вспышки протекали на фоне эпидемических подъемов в мире; происходили на фоне подъема острых кишечных заболеваний неустановленной этиологии; обе связаны с завозом инфекции на территорию Украины (одна из Пакистана, другая из Турции); обе вспышки начались в конце лета — начале осени; последующие за вспышками годы характеризовались интенсивным выделением холерных

вибрионов из объектов окружающей среды; преобладанием легких и среднетяжелых клинических форм, при этом удельный вес тяжелых форм составлял около 20 %; для обеих вспышек начальным фактором передачи инфекции послужила вода, затем были реализованы контактно-бытовой и пищевой пути передачи.

Керченская вспышка обусловлена водопользованием, Симферопольская — водопотреблением; в социально-профессиональном составе больных холерой в Керчи преобладали школьники и работающее население, в Симферополе — неработающие и бомжи; в Симферополе имели место внутрибольничные вспышки с заболеваниями среди медицинских работников и пациентов психбольницы. Во время вспышки в Керчи отмечалось большее количество вибрионосителей по отношению к больным; от больных и носителей было выделено 9 % (12) культур холерных вибрионов серогруппы Инаба, в Симферополе — 0,5 % (1).

Таким образом, в результате проведенного сравнительного эпидемиологического анализа выявлены как общие закономерности

развития эпидемического процесса, так и особенности каждой вспышки, что связано с разными социально-экономическими условиями и пусковыми механизмами их развития.

Выводы

1. Основное значение в эпидемическом процессе холеры на Украине имеет вспышечная заболеваемость.

2. Вспышки холеры в Керчи и в Симферополе имеют общие закономерности и отличительные особенности эпидемического процесса.

3. Относительно большое количество вибрионосителей во время вспышки в Керчи может свидетельствовать о циркуляции слабо- или авирулентных штаммов, которые утратили токсигенные свойства в условиях водных объектов Украины.

4. Сезонная обусловленность возникновения вспышек холеры в Украине, несмотря на возможные круглогодичные завозы, предполагает формирование в водных экосистемах определенных благоприятных условий для реализации механизма «запуска» эпидемического процесса путем активации и накопления возбудителя.

Список литературы

1. Москвитина Э.А., Ломов Ю.М., Беспалов А.И. и др. Седьмая пандемия холеры: характеристика современного периода: Холера. Ростов-на-Дону, 2003: 24–31.
2. Хайтович А.Б., Дорофеев Ю.А. Холера в Крыму. Симферополь, 1996: 28.
3. Лукашевич Н.В., Могилевский Л.Я. Мировое распространение холеры и ее эпидемиологические особенности в Украине: Епідеміологічний нагляд за карантинними і паразитарними захворюваннями та їх профілактика в Україні. Одеса–АстроПринт, 2000: 105–109.
4. Могилевский Л.Я., Дронова И.Ю., Лукашевич Н.В. и др. Влияние санитарно-коммунального благоустройства городов на распространение холеры в Украине: Холера. Ростов-на-Дону, 2003: 85–87.
5. Морозов В.В. Организация и проведение противохолерных мероприятий во время вспышки холеры в Казани в 2001 году: Холера. Ростов-на-Дону, 2003: 79–83.
6. Москвитина Э.А., Ломов Ю.М., Голубев Б.П. и др. Вспышка холеры в г. Вилково Одесской области в 1991 году: Холера. Ростов-на-Дону, 1992: 44–47.
7. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. М.: Медицина, 1989. 407 с.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980. 291 с.
9. Короленко Е.С., Хайтович А.Б., Леженцев Б.Н. и др. Эпидемиологическая характеристика вспышки холеры в Крыму. Журн. микробиологии. М., 1996; 4: 115–118.

ЕКОЛОГО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТІ СПАЛАХІВ ХОЛЕРИ НА УКРАЇНІ Л.С. Кір'якова

Виконано порівняльний аналіз двох спалахів холери, які виникли в близьких природних умовах, але у різні періоди часу (на прикладі спалахів у Криму у 1970 та у 1994 рр.). Визначено, що спалахи мають закономірності — літньо-осінню сезонність, водний фактор передачі, зв'язані із завозом холери з інших країн, а також відмінності — по характеру реалізації шляхів передачі, протягу спалахів, групам ризику. Встановлений вплив на особливості епідемічного процесу холери соціально-економічних умов.

Ключові слова: холера, захворюваність, спалах.

ECOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHOLERAS OUTBREAKS IN UKRAINE

L.S. Kiriakova

The analysis of two outbreaks of cholera is spent which have arisen in similar natural conditions, but in the various periods of time (on an example of flares in Crimea in 1970 and 1994) — was carried. It is revealed, that the outbreaks have laws — summer-autumn seasonal prevalence, water factor of transfer, are connected to delivery of a cholera from other countries; the differences — on character of realization way of transfer, current of outbreaks, groups of risk. The influence on feature of epidemic process of a cholera socially-economic conditions is established.

Key words: cholera, morbidity, outbreak.

ГІГІЄНІЧНА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА ПСИХОСОМАТИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ СОЦІАЛЬНО ДЕЗАДАПТОВАНОЇ МОЛОДІ

В.О. Коробчанський, С.В. Вітрищак

*Харківський державний медичний університет
Луганський державний медичний університет*

В аналітичному огляді розглядається вельми актуальна для України проблема психофізіологічної та психогігієнічної реабілітації дітей та підлітків, які належать до соціально незахищених груп населення. Обґрунтовується, що основним напрямом вирішення проблеми є гігієнічні заходи з первинної профілактики психосоматичних донозологічних розладів на основі їхньої гігієнічної діагностики.

Ключові слова: *донозологія, здоров'я дітей та підлітків, реабілітація.*

Однією з провідних соціально зумовлених проблем сьогодення є формування здорової, дієздатної молоді. Ініціативна здорова особистість, орієнтована на отримання позитивного морального та матеріального результату власної праці, є суб'єктом прогресивних соціальних переутворень. Людина хвора, соціально дезадаптована — не тільки тягар для економіки держави, але й приклад недосконалої системи виховання, освіти, охорони здоров'я та правопорядку.

У зв'язку з цим міжгалузевою комплексною програмою «Здоров'я нації» передбачається наукове обґрунтування та розробка сучасних заходів медичної психофізіологічної та психогігієнічної реабілітації дітей, підлітків та молоді які належать до соціально незахищених верств населення [1]. Це діти та підлітки із неблагополучних сімей і неповних родин, діти-сироти і діти, що залишилися без батьківського опікування, які мешкають в соціально несприятливих родинях, у дитячих будинках, школах-інтернатах, притулках для неповнолітніх, або ведуть безпритульний спосіб життя.

Останнім часом в Україні значно збільшилась частота захворювань серед дитячого населення. Причиною цього є суттєве погіршення соціально-економічних умов життя та екологічної ситуації. Зв'язок стану здоров'я дітей та підлітків із ступенем їхньої соціальної адаптації або дезадаптації безпосередній. За даними статистики, показники здоров'я дітей із соціально неблагополучних сімей значно поступаються показникам їхніх однолітків, які проживають в нормальних умовах [2, 3].

На сьогоднішній день можна впевнено стверджувати, що існує декілька чинників, які зумовлюють погіршення стану здоров'я соціально дезадаптованої молоді.

За даними МВС і Центру профілактики та боротьби зі СНІДом і наркоманією, в Україні постійно зростає кількість неповнолітніх споживачів алкогольних напоїв і наркотичних засобів, а також безпосередньо зв'язана із цими шкідливими звичками кількість ВІЛ-інфікованих неповнолітніх громадян [4–7].

До ряду соціальних явищ, які сприяють погіршенню морально-психічного стану та фізичного здоров'я підростаючого покоління належать економічна нестабільність у суспільстві, відсутність діючих законів і нормативних документів з питань прав і обов'язків дітей та підлітків, психологічна неготовність багатьох прошарків населення до сприйняття ринкових відносин і, як наслідок, стимуляція переживань молоддю власної невизначеності у суспільстві, невпевненість у майбутньому.

Наведені соціальні негаразди та їхні негативні індивідуальні та популяційні наслідки найбільш гостро відбиваються на стані соціально незахищених прошарків молоді, соціально дезадаптація якої є підставою для загострення криміногенної ситуації в країні [8–11].

Інша розповсюджена причина соціальної дезадаптації молоді і як наслідок такого явища, як безпритульність, — криза сім'ї. На думку ряду авторів, це явище є наслідком інформаційного глобалізму, воно охоплює близько 57 % обстежених дітей і пояснюється такими факторами, як фінансовий дефіцит і матеріальні нестатки, відсутність власного житла, батьківські негаразди та конфлікти, невідповідність молодих людей до сімейного життя та виховання дітей [12, 13].

Таким чином, у суспільстві, яке сьогодні відрізняється конфліктністю міжособистісних і міжгрупових стосунків, загостренням суперечностей, підліток легко потрапляє в ситуацію соціальної та психічної дезадаптації.

Діти, які живуть у бідності та соціально незахищені, відстають у розвитку, пізніше набувають шкільної зрілості, ряд із них відрізняється вираженою перинатальною патологією, підвищеною частотою малих аномалій розвитку, уродженими вадами розвитку, соматичною патологією [14].

Соціальні негаразди останнього часу сприяли певним змінам у структурі захворювань дітей. Помітно збільшилась кількість нервово-психічних розладів серед них. Вказана група захворювань, яка раніше в структурі хвороб займала 7–9 місце, в останні роки перемістилась на 4 місце — через збільшення частоти неврозів і неврозоподібних станів [4]. Це пов'язано з відомим фактом, що у дітей, які проживають у складних і надзвичайних умовах, значно змінюються нервово-психічний стан і поведінка [15, 16], формується специфічний комплекс реакцій донозологічного характеру.

Зниження рівня стійкості організму до факторів ризику веде до появи такої специфічної форми реагування організму, як медико-соціальний стрес з вірогідним розвитком донозологічних станів захворювань [17, 18].

За сучасними уявленнями, розвитку соматичної патології серед неповнолітніх передусе так званий трофологічний синдром, коли дисгармонійний фізичний розвиток сприяє зниженню функціональних резервів організму [19–22].

Соматологічна захворюваність є однією з маніфестних ознак загальної захворюваності. Це ствердження базується на поліетіологічності стоматологічної патології та широкому спектрі її ускладнень, до яких відносяться ревматизм, хвороби нирок, очей, опорно-рухового апарату та ін. У виникненні стоматологічної патології у дітей, зокрема найбільш поширеної хвороби — карієсу зубів, суттєву роль відіграють несприятливі фактори антенатального періоду, насамперед матеріально-побутові умови мешкання та родинний стан [23].

Як відомо, найважливішим критерієм стану здоров'я дитячого населення є фізичний розвиток, який характеризує процеси зростання і становлення організму дитини. Важливість даної проблеми пояснюється необхідністю прогнозування здоров'я популяції, від якої в майбутньому залежатимуть трудовий, інтелектуальний, оборонний потенціали, а також відтворення та здоров'я майбутніх поколінь [24, 25].

За даними [26], у середньому діти з неблагополучних сімей відстають у фізичному розвитку приблизно на 1,3 роки. При цьому зі збільшенням віку відставання зростає. Так, на 8-му році життя у хлопчиків розвиток відповідає 19,2 міс, у дівчаток — 15,0 міс. Автори [26] припускають, що фізичний розвиток ді-

тей із соціально-неблагополучних сімей залежить не стільки від екологічних особливостей місця мешкання, скільки від впливу негативних факторів нездорового способу життя, серед яких провідна роль належить асоціальним формам поведінки батьків дитини. Соціальна і психологічна дезадаптація дітей виявляється у відсутності їхньої самостійності, нездатності приймати відповідальні рішення, схильності до навколишнього негативного впливу, асоціального поводження, розмитості уявлень щодо свого майбутнього, відсутності навичок повсякденного життя, слабкій професійній орієнтації та схильності до безпритульності.

Отже, як свідчать дані літератури, соціально дезадаптовані і, насамперед, безпритульні діти характеризуються рядом специфічних негативних рис, що потребують психогігієнічної та суто медичної корекції. Вони відстають від однолітків не тільки у фізичному, а й у психоемоційному розвитку, у них частіше формується хронічна патологія [27, 28]. Адаптаційні можливості цих дітей знижені. В процесі навчання у них виникають труднощі щодо засвоєння знань, вмінь і формування навичок. Відмічаються порушення мислення.

Як свідчить науковий досвід, ці діти, на жаль, належать до поширеної групи населення, що перебуває в преморбідному стані, який відзначається високим ступенем ризику щодо розвитку стійких патологічних проявів психічного та соматичного характеру.

Виділяють два види преморбідних станів: 1) справжні, коли людина практично здорова, а діагноз випереджає захворювання (доклінічний атеросклероз, переддіабет і ін.); 2) коли є істотні розлади з боку суб'єктивних і об'єктивних даних, а констатація стану преморбідності базується на накопиченні протягом багатьох років досвіду клінічних спостережень, клініко-анатомічних зіставлень, що підтверджує, що розлади є провісниками більш серйозної і самостійної в нозологічному відношенні патології. Тому значення проблеми саногенезу для дослідження станів передхвороби, ранньої діагностики, лікування і попередження хвороб велике.

Сутність передхвороби полягає в зниженні активності тих або інших саногенетичних механізмів і розладі координації їхніх комплексів.

Ряд авторів вважає, що до числа чинників ризику розвитку преморбідних станів можна віднести комплекс показників, які характеризують медико-генетичний статус батьків (вік матері під час народження дитини, стан здоров'я батьків, родинний анамнез і ін.), а також екологічні і соціальні чинники (несприятливі житлово-побутові умови, соціальний статус батьків, вік надходження дитини в дитячий дошкільний заклад і школу та ін.) [29].

Одним з провідних напрямків попередження захворювань серед дітей та підлітків є первинна профілактика патологічних станів, засоби якої вже в дитинстві дозволяють попередити ті захворювання, які можуть розвиватися в підлітковому та зрілому віці [30].

Первинна профілактика повинна будуватися на даних, одержаних під час донозологічної діагностики стану здоров'я, яка полягає у визначенні порушення функцій на етапі передхвороби [31]. При цьому метою донозологічної діагностики є своєчасна корекція та відповідна компенсація порушеної функції, що здатна попередити або зупинити генералізацію патологічних процесів, обмежити їх локальними адаптаційно-компенсаторними явищами, звести до мінімуму «ціну» адаптації.

Корекція донозологічних станів у залежності від ступеня їхнього прояву проводиться за допомогою здоров'язберігаючих заходів попереджувального, коректующого або відновлювального характеру [32].

Усі три типи профілактичних заходів можуть бути застосовані під час гігієнічної корекції функціонального стану організму. У

зв'язку з цим можна окремо визначити заходи, спрямовані на корекцію психічного та соматичного станів організму.

У першому випадку комплекс заходів повинен орієнтувати особистість на позитивне ставлення до суспільства, родини, навчання, праці, здорового способу життя та негативне до факторів ризику. Для корекції соматичного стану слід оптимізувати фізіологічні функції дезадаптованих дітей та підлітків, нормалізувати процеси обміну. Засобами вирішення цієї проблеми є організація імунопрофілактики серед молоді груп ризику, нормалізація раціону харчування та дотримання його режиму. Важливим інтегральним компонентом нормалізації стану здоров'я є регулярна учбова та трудова діяльність, орієнтована на отримання позитивного результату.

Таким чином, використання оздоровчих режимно-організаційних чинників у дитячих домах і притулках для неповнолітніх в поєднанні з імунопрофілактикою та психопрофілактичними заходами є основою гігієнічної корекції та психосоматичного стану соціально дезадаптованої молоді.

Список літератури

1. Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 рр. К., 2002. 88 с.
2. *Медведев В.П., Анисимова С.М., Куликов А.М. и др.* Вопросы подростковой патологии: Уч. пособие. Л., 1990. 70 с.
3. *Выхрестюк О.Ф., Самсыгина Г.А.* Охрана здоровья детей из социально неблагополучных семей. Рос. мед. журн. 2000; 2: 10–14.
4. *Неділько В.П., Барилляк І.Р., Скибан Г.В., Тураєва Н.М., Бичкова Г.М., Шеметун О.В.* Генетичні, соціально-гігієнічні особливості та стан здоров'я дітей, схильних до соціально-негативної поведінки. Перинатол. та педіатр. 2001; 3: 3–7.
5. *Арбузова В.Н., Проскурина Т.Ю.* Клинико-психологические особенности школьной дезадаптации у старшеклассников. Охрана здоровья детей и подростков. К., 1992; 23: 110–113.
6. *Lloyd I., Iellinek M.S.* Screening for psychosocial dysfunction in pediatric patients. Clin. Pediatr. 1995; 1: 18–24.
7. *Королев В.В.* Психические отклонения у подростков-правонарушителей. М.: Медицина, 1992. 206 с.
8. *Eisenberry L.* The psychosocial health of child, a global view. Int. Child Health. 1996; 7: 78.
9. *Арбузова В.М.* Медичні та соціально-психологічні аспекти формування поведінки у дітей та підлітків. Охрана здоровья детей и подростков: Респ. межвед. сб. 1996; 25: 68–70.
10. *Северный А., Брутман В.* Психосоциальная инвалидизация детей и подростков. Врач 1994; 3: 53–54.
11. *Сміян І.С., Лищенко Н.О., Левенець С.С.* Особливості поширеності тютюнопаління, вживання алкоголю та наркотики серед підлітків. Педіатр., акуш. та гінекол. 2002; 1: 40–41.
12. *Вітрищак С.В.* Проблеми формування контингенту «дітей вулиці». Укр. мед. альманах 2003; 2: 12–13.
13. *Подростковая медицина: Руководство для врачей.* Под ред. Л.И. Левиной. СПб.: Спец. литература, 1999. 731 с.
14. *Колояшу А.А., Казанов В.Е.* Факторы риска девиантного поведения у детей и подростков. Укр. вісн. психоневрол. 1999; 1: 79.
15. *Вітенко І.С., Чабан О.С., Бусло О.О.* Сімейна медицина: психологічні аспекти діагностики, профілактики і лікування хворих: Навч. посібник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 186 с.
16. *Исаев Р.Н.* Медицина детского возраста: Руководство для врачей. М.: Спец. литература, 1996. 453 с.
17. *Вітрищак С.В.* Валеологічна оцінка соціально-гігієнічних, медико-біологічних факторів формування схильності неповнолітніх до соціально-негативної поведінки. Укр. мед. альманах 2002; 3: 21–24.
18. *Гребняк М.П., Вітрищак С.В.* Соціально-медичні фактори ризику для здоров'я дитячого населення. Охрана здоровья Украины 2002; 3–3 (6–7): 12–14.
19. *Ковалев В.В.* Психиатрия детского возраста. М.: Медицина, 1995. 600 с.
20. *Фарбер Д.А.* Физиология подростка. М.: Педагогика, 1988. 206 с.

21. *Garralda M.E.* Psychosomatic aspects of children's consultations in primary care. *Eur. Arch. Psychiatry, Neurol. Sci.* 1987; 236, 5: 319–322.
22. *Grumbiner S., Arriaga T.* Juvenile adolescent. *Psychological Reports* 1999; 1 (2), 84, Issue 3: 761–777.
23. *Гойда Н.Г., Веропотвелян П.М., Лук'яненко А.Л. та ін.* Медико-соціальні фактори стоматологічної патології у дітей. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2003; 1: 17–20.
24. *Коренев Н.М., Левенец С.А., Даниленко Г.Н., Пономарева Л.И.* Медико-социальные проблемы состояния здоровья современных школьников. *Мат. наук.-практ. конф. Укр. НДІ охорони здоров'я дітей та підлітків «Здоров'я школярів на межі тисячоліть».* Харків, 2000: 2–6.
25. *Дука Е.Д., Васильева Т.Л., Залеская В.В. и др.* Актуальные проблемы здоровья школьников Приднепровского региона. *Там само:* 29–33.
26. *Гойда Н.Г., Веропотвелян П.М., Чугай І.А. та ін.* Соціально-гігієнічна характеристика дітей в соціально-неблагополучних сім'ях та деякі особливості їх захворюваності та фізичного розвитку. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2002; 1: 13–15.
27. *Петров Р.В., Хантов Р.М., Пинегин Б.В., Черноусов А.Д.* Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы. *Иммунология* 1995; 2: 4–5.
28. *Бердник О.В., Зайковская В.Ю., Серых Л.В.* Факторы окружающей среды как факторы риска развития патологии у детей. *Довкілля та здоров'я* 1996; 3: 20–23.
29. *Антонова Л.Т., Сердюковская Г.Н.* О проблеме оценки состояния здоровья детей и подростков в гигиенических исследованиях. *Гигиена и санитария* 1995; 6: 22–28.
30. *Петров Р.В., Хантов Р.М., Пинегин Б.В., Черноусов А.Д.* Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы. *Иммунология* 1995; 2: 4–5.
31. *Волошин А.И., Субботин Ю.К.* Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. 480 с.
32. *Коробчанский В.А.* Явление адаптационного перехода и гигиеническая коррекция саногенеза. *Медицина сегодня и завтра* 2002; 4: 139–144.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ СОЦИАЛЬНО ДЕЗАДАПТИРОВАННОЙ МОЛОДЕЖИ

В.А. Коробчанский, С.В. Витрищак

В аналитическом обзоре рассматривается чрезвычайно актуальная для Украины проблема психофизиологической и психогигиенической реабилитации детей и подростков, относящихся к социально незащищенной группе населения. Обосновывается, что основным направлением решения проблемы являются гигиенические мероприятия по первичной профилактике психосоматических донозологических нарушений на основе их гигиенической диагностики.

Ключевые слова: донозонология, здоровье детей и подростков, реабилитация.

HYGIENIC DIAGNOSIS OF HEALTH CONDITION AND PSYCHO-SOMATIC REHABILITATION OF SOCIALLY DISADAPTATION YOUTH

V.A. Korobchansky, S.V. Vitrischak

In this analytical review the problem of psychophysiological and psychohygienic rehabilitation of children and teenagers who are socially unprotected group of population, is considered. Authors are grounded that the main direction of solve problem is goaloriented hygienic measures of primary prophylaxis of psychosomatic donozological disturbance on the basis of their hygienic diagnosis.

Key words: donozology, health of children and teenagers, rehabilitation.

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СОВРЕМЕННЫХ ФАКТОРОВ ВИЗУАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ ШКОЛЬНИКОВ

М.В. Кривонос, Л.В. Подригало

Харьковский государственный медицинский университет

Исучено влияние факторов визуального окружения на здоровье школьников, подтверждено агрессивное влияние, способствующее напряжению и срыву адаптации, формированию донозологии. Обоснованы гигиенические принципы профилактики, на основе которых разработаны требования к оценке и прогнозированию влияния оцененных факторов на здоровье школьников.

Ключевые слова: *здоровье школьников, визуальная нагрузка, профилактика.*

Состояние здоровья детей школьного возраста и подростков продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой. Результаты исследований свидетельствуют об его прогрессирующем ухудшении, сокращении числа здоровых лиц и постепенном увеличении числа детей, страдающих различными заболеваниями [1]. Поэтому одной из актуальных задач профилактической медицины является всестороннее изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье детей и создание оптимально благоприятных условий для ребенка во всех аспектах его биологических и социальных потребностей. Среди факторов, оказывающих влияние на здоровье школьников, существенное место занимают особенности современного визуального окружения, к которым должны быть отнесены телевидение, компьютерные и видеоигры, электронные игровые устройства, печатная продукция для детей.

Потенциальная возможность визуально агрессивного воздействия данных факторов требует разработки гигиенических принципов его профилактики, что и составило цель настоящего исследования.

Материал и методы. Исследование проведено в три этапа. Содержанием первого явилось изучение и анализ факторов визуального окружения (ФВО) современных школьников с помощью разработанных нами анкет и определение его возможного влияния на здоровье. Исследование проведено у 555 школьников в возрасте 6–18 лет. Второй этап был посвящен оценке воздействия различных ФВО на здоровье и работоспособность детей школьного возраста в условиях естественного гигиенического эксперимента. В качестве нагрузки использовали стандартные печатные тексты с

различными параметрами оформления, серийные портативные игровые устройства и компьютерные игры различных видов. Исследование проведено с участием 329 детей школьного возраста, оценка состояния проведена с использованием комплекса гигиенических, физиологических, социологических, офтальмологических и психологических методик. Содержанием третьего этапа стало обоснование и разработка гигиенических принципов профилактики визуальной агрессии и их практическое воплощение.

Результаты и их обсуждение. Изучение особенностей визуального окружения детей и подростков позволило установить, что их ежедневная визуальная нагрузка составляет несколько часов в день [2]. Важное место в визуальном окружении занимают электронные развлечения (ЭР), контакт с которыми часто регулярный, а для существенной стабильной группы — ежедневный. Девочки реже увлекаются работой на персональном компьютере, видеоиграми, телевизионными приставками, но зато чаще играют с устройствами типа «Тетрис». Отмечено снижение популярности такого вида досуга, как чтение, оно более выражено у девочек, а мальчики преобладают в подгруппе редко читающих. Возможно, постепенное снижение популярности чтения связано с вытеснением его электронными развлечениями, ТВ как более интересными занятиями и способами досуга школьников.

Оценка продолжительности и периодичности воздействия указанных факторов позволяет отнести их к первостепенным по влиянию на здоровье. Кроме того, длительность и интенсивность визуального воздействия не регламентируются ничем, за исключением собственного желания ребенка. Учитывая

внешнюю привлекательность ЭР, становится вполне понятным стремление ребенка продлить время контакта с ними. Естественно, что такое массирующее воздействие переводит действие визуальных факторов в интервал агрессивного, заставляет воспринимающий организм постоянно находиться в состоянии напряжения. Такая ситуация способствует изменению структуры свободного времени школьников, перераспределению баланса досуга с активных форм отдыха на пассивные. На практике это выражается в сокращении удельного веса занятий физической культурой и спортом, времени пребывания на открытом воздухе, что, в свою очередь, приводит к гиподинамии и должно быть оценено как еще один фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний.

Обнаруженные особенности визуального окружения отражаются на состоянии зрительной системы, причем возрастание визуальной агрессии приводит к негативным сдвигам в ней. Выделение среди обследованных групп детей, отличающихся по своим визуальным привычкам, подтвердило наличие различий зрительных параметров, иллюстрирующих снижение адаптационных возможностей и формирование донозологического состояния, характеризующегося дезинтеграцией функционирования зрительной системы [3]. На фоне снижения стабильности зрительных параметров по сравнению с возрастными нормативами возможно формирование донозонологии, возникающей под действием визуальной агрессии. Изменение величины функциональных резервов, появление асимметрии зрительных параметров — все это важные прогностические критерии данного предболезненного состояния. Построенные уравнения множественной регрессии позволили математически отразить процесс формирования зрительной донозонологии за счет влияния на них различных ФВО и дали возможность прогнозировать изменения в зрительной системе в зависимости от особенностей визуального окружения.

Сравнение особенностей визуального окружения и скрининговой оценки здоровья позволило обнаружить взаимосвязь между влиянием некоторых ФВО и определенными видами патологических и донозологических состояний [4]. Использование дисперсионного анализа подтвердило достоверную связь между частотой просмотра ТВ и наличием жалоб, характерных для психических и неврологических расстройств, а также нарушений гинекологического (или урологического) плана. Установлено превышение удельного веса школьников с жалобами на головную боль и слезотечение среди ежедневных зрителей ТВ

относительно смотрящих ТВ редко. Определено наличие достоверной корреляции между временем, затрачиваемым на просмотр ТВ, и наличием признаков гиповитаминозов, психических и неврологических расстройств, астенических состояний.

В процессе исследований, составивших содержание второго этапа работы, установлено, что в случае использования печатной нагрузки, оформленной соответственно гигиеническим требованиям, отмечается оптимальное состояние работоспособности, наступление адаптации к нагрузке в процессе чтения, а чтение текстов с низкой удобочитаемостью способствует формированию у детей донозологического состояния, проявляющегося дизадаптационными изменениями со стороны работоспособности, зрительной системы и психологического статуса [5].

Исследование влияния ЭР на организм школьников было проведено с использованием компьютерных игр «Doom2» и «Lines99», а также портативной электронной игрушки типа «Тетрис». Согласно жанровой классификации компьютерных игр [6] «Doom2» относится к ролевым военным играм с видом «из глаз» своего героя. Остальные развлечения являются неролевыми, причем «Lines99» — это аркадная игра, стимулирующая формально-логическое мышление, а «Тетрис» — игра конвейерного типа. Навязанный ритм имеют две из трех использованных игр («Doom2» и «Тетрис»).

Исследование игрового контакта с «Тетрисом» позволило оценить его как напряженную деятельность высокой плотности, способствующую развитию утомления ребенка и приводящую к формированию донозологического состояния. Обнаружено выраженное негативное воздействие, проявляющееся в ухудшении адаптивно-компенсаторных процессов и психологического статуса, нарушении тонкой координации мышц кисти, развитии спазма аккомодации, нарушении контрастного зрения [7].

Результаты гигиенической апробации компьютерных игр подтвердили, что высокая плотность игрового процесса, наряду с заинтересованностью школьников в данном виде деятельности, обуславливают выраженное влияние на организм детей и формирование донозологического состояния [8, 9]. В зрительной системе оно характеризуется формированием спазма аккомодации. Оценка контрастного зрения подтверждает ухудшение способности к различению, нарастание асимметрии зрительной системы. Изменения психологического и функционально-энергетического статуса иллюстрируют значительное нервно-эмоциональное напряжение и стресс

испытываемых. Особую опасность вызывает тот факт, что дети не обращают внимания на изменения в своем состоянии, будучи увлечены процессом игры. Сдвиги функционального состояния иллюстрируют нарушения тонкой координации мышц кисти, формирующиеся в результате повторяющихся однообразных движений, а также напряжение и срыв адаптационного статуса.

Таким образом, проведенные гигиенические исследования по оценке влияния различных ФВО на школьников позволили утверждать, что визуальная агрессия способствует напряжению и срыву адаптации, формированию донозологических у детей и подростков. Механизм развития данного состояния является полиэтиологическим (его вызывают ФВО, различные по виду или длительности контакта), но монопатогенетическим в связи с однотипностью изменений. На наш взгляд, изменения со стороны зрительного анализатора являются наиболее значимыми, так как именно они как бы «запускают» механизм нарушений, приводящий ко всей гамме изменений. В дальнейшем к ним присоединяются негативные сдвиги психофизиологического и адаптационного статуса, работоспособности детей и подростков, но зрительные нарушения продолжают играть первостепенную роль, как бы замыкая порочный круг.

Проведенные исследования и обнаруженные нами особенности реакции школьников на различные ФВО дали возможность обосновать их гигиенические принципы регламентации, к числу которых относятся:

- учет возрастных анатомо-физиологических особенностей детского организма и, прежде всего, уровня развития зрительной системы, изменений психофизиологического состояния и т. п., введение возрастной предназначенности данной продукции;
- приоритет обеспечения минимального напряжения органов и систем детского организма в процессе пользования ФВО;
- установление оптимальных параметров оформления ФВО, предназначенных для детей и обеспечивающих их максимальную визуальную безопасность;
- интегральный и комплексный характер оценки ФВО, сочетающий использование эргономических, психологических и других подходов для обоснования гигиенического заключения о характере воздействия на организм;
- использование в случае необходимости непосредственной апробации ФВО в виде натурного эксперимента;
- использование методик исследовательского и нормативного прогнозирования для оценки характера последствий влияния ФВО на детей.

Данные принципы носят общий характер и могут быть использованы, при соответствующей интерполяции, как основа для развития методологических подходов к регламентации отдельных визуально действующих факторов.

Так, результатом практической реализации предлагаемых принципов стал ДСанПиН «Гігієнічні вимоги до друкованої продукції для дітей», разработанный по заданию МЗ Украины [10]. В нем был применен принцип возрастной градации данного вида продукции для детей (выделено 4 возрастные группы). При этом впервые специально установлена группа литературы для детей дошкольного возраста, нормативы для которой характеризуются наибольшей жесткостью, основная цель которой — профилактика зрительного переутомления в процессе чтения. Основой профилактики визуально-агрессивного влияния издательской продукции является использование с защитной целью гигиенически обоснованных элементов оформления текста. Впервые введен комплексный подход к оценке издания, не ограничивающийся экспертизой издательского оформления, а дополняющийся натурной апробацией книги с применением комплекса различных методик. Это позволяет объективизировать получаемую информацию, более четко оценивать систему «читатель–книга». Исходя из этого, окончательный вывод о возможном влиянии визуального издательского фактора на ребенка делается в виде прогноза удобства, основанного на комплексной оценке и балансе позитивных и негативных факторов. Такой подход, соответствующий требованиям к нормативному прогнозированию, позволяет перейти к более гибким схемам оценки, использовать предлагаемые принципы в случае появления новых, оригинальных видов изделий для детей.

В развитие предложенных гигиенических принципов была разработана схема прогностической оценки электронных игровых устройств, позволяющая быстро и объективно дать им комплексную оценку, определить характер влияния на организм пользователей [11]. Предлагаемая схема основана на методике альтернативной экспертной оценки, предполагающей качественную характеристику оцениваемых признаков, с последующим расчетом интегрального критерия — «индекса безопасности». Достоинство такого подхода заключается в том, что он позволяет использовать в анализе качественные и количественные показатели, формулировать вопросы по принципу «наличие — отсутствие», «соблюдение — несоблюдение». Это позволяет достаточно широко оценивать игровые средства отображения информации, вводить в экспертную систему не только стандартные нормативные показатели,

но и результаты апробационных исследований, эргономические параметры и т. п. В результате мы получаем интегральный критерий, который может быть сравним с критерием удобочитаемости, используемым при оценке печатной продукции для детей.

Таким образом, наши исследования явились физиологической основой гигиениче-

ских принципов профилактики воздействия визуальной агрессии на школьников, а их практическая реализация с использованием методик нормативного прогнозирования дала возможность разработать документы, позволяющие не только оценивать возможное агрессивное воздействие, но и проводить необходимые профилактические мероприятия.

Список литературы

1. Богатырева Р.В., Горбань Е.И., Гойда Н.Г. и др. Состояние и перспективы развития научных исследований по охране здоровья детей школьного возраста и подростков. Актуальні проблеми охорони здоров'я дітей шкільного віку і підлітків: Мат. конф. Харків, 1997: 10–12.
2. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Чеховская И.Н., Тютюнник И.В. Особенности визуального окружения современных школьников. Эксперим. и клин. медицина 2002; 4: 123–126.
3. Кривонос М.В., Подригало Л.В. Гигиеническая оценка взаимосвязи состояния зрительной системы и визуального окружения. Медицина сегодня и завтра 2003; 2: 136–139.
4. Подригало Л.В. Взаимосвязь факторов визуального окружения и особенностей здоровья современных школьников. Гигиена населенных мест. К., 2001; 38, 2: 357–361.
5. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В., Синайко В.М. Особенности реакции школьников при чтении текстов с различными показателями оформления. Укр. вісник психоневр. 1999; 7, 4 (22): 55–57.
6. Давыдова Л.Е. Компьютерные игры: психологический анализ. Вісник Харківськ. ун-ту. Серія «Психологія», 2001; 517: 35–38.
7. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Чеховська І.М. та ін. Ігрові засоби відображення інформації та деякі показники гомеостазу організму школярів. Експерим. та клін. фізіологія і біохімія 2002; 4 (20): 82–84.
8. Подригало Л.В. Комплексная оценка влияния компьютерной игры типа Doom 2 на организм школьников. Гигиена населенных мест. К., 2000; 37: 486–489.
9. Подригало Л.В., Чеховская И.Н., Мителева Т.Ю. и др. Гигиеническая оценка контрастного зрения школьников в условиях действия различных электронных развлечений. Медицина сегодня и завтра 2003; 3: 85–88.
10. Гігієнічні вимоги до друкованої продукції для дітей. ДСанПіН 5.5.6.084–02. К., 2002. 22 с.
11. Оцінка та прогнозування впливу ігрових засобів відображення інформації на стан здоров'я школярів. Методичні рекомендації. Укладачі: О.А. Беседіна, Г.М. Даниленко, М.В. Кривонос, Л.В. Подригало. Харків, 2003. 20 с.

ГІГІЄНИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРИЯТЛИВОЇ ДІЇ СУЧАСНИХ ФАКТОРІВ ВІЗУАЛЬНОГО ОТОЧЕННЯ ШКОЛЯРІВ

М.В. Кривонос, Л.В. Подригало

Вивчено вплив факторів візуального оточення на здоров'я школярів, підтверджено агресивний вплив, що сприяє напрузі і зриву адаптації, формуванню донозології. Обґрунтовані гігієнічні принципи профілактики, на підставі яких розроблені вимоги до оцінки і прогнозування впливу оцінених факторів на здоров'я школярів.

Ключові слова: здоров'я школярів, візуальне навантаження, профілактика.

HYGIENIC SUBSTANTIATION OF PRINCIPLES OF THE MODERN FACTORS OF SCHOOLCHILDREN'S VISUAL ENVIRONMENT UNFAVORABLE EFFECT PROPHYLAXIS

M.V. Krivonosov, L.V. Podrigalo

The influence of the factors of a visual environment on schoolchildren's health is investigated, the aggressive effect promoting exertion and frustration of adaptation, shaping prenosology is confirmed. The conducted researches have enabled to substantiate hygienic principles of prophylaxis, based on the requests to the evaluation and forecasting of influence of the appreciated factors for the schoolchildren's health are developed.

Key words: health schoolchildren, visual load, prophylaxis.

ВНЕСОК ВЧЕНИХ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ УНІВЕРСИТЕТУ СЯТОГО ВОЛОДИМИРА У РОЗВИТОК ЕПІДЕМІОЛОГІЇ В УКРАЇНІ

Ю.Д. Гоц, М.М. Колесников, І.В. Радул

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

Дан історіографічний опис робіт вчених медичного факультету Київського університету. Науково-експериментальні дослідження цих вчених з мікробіології, загальної патології, патологічної анатомії, гігієни заклали основи для розвитку теоретичної і практичної протиепідемічної роботи. Вчені зробили величезний внесок у боротьбу з такими інфекційними хворобами, як холера, чума, малярія, сибірка, паразитарні тифи тощо.

Ключові слова: *інфекційні хвороби, вчені, протиепідемічні заходи.*

Розвиток епідеміології в Україні сповнений драматизму, самопожертви та мужності, високого гуманізму вчених, які присвятили своє життя боротьбі з епідеміями інфекційних захворювань. Жили вони в різний час, працювали в різних галузях медицини, але спільним у них була любов до свого народу, відданість медицині, бажання захистити людей від спустошливих епідемій.

У Київському університеті посаду першого керівника кафедри державного лікарезнавства (1842–1853) займав проф. І.Ф. Леонов (1809–1854), якого у 1830 р. було відзначено «за старанність» у боротьбі з холерою в Харкові та Кременчузі діамантовим перснем. Невдовзі після призначення на цю посаду проф. І.Ф. Леонов з власної ініціативи під час канікул об'їхав Волинську губернію з метою вивчення сибірки, яка була на той час широко розповсюджена [1, 2].

Проф. Х.Я. Гюббенет (1822–1873), ад'юнкт кафедри державного лікарезнавства [1, 2] Київського університету, приймав активну участь у боротьбі з холерою [3] і сифілісом [4] у Києві в 1814 р., описав холерну епідемію того часу [5]. Ця робота була надрукована російською і німецькою мовами і отримала позитивну оцінку.

Водночас з розгортанням у Києві тимчасових інфекційних лікарень було створено Вчений комітет із професорів відкритого в жовтні 1841 р. медичного факультету Київського університету. Перед Вченим комітетом, як свідчать архівні матеріали, було поставлено таке завдання: «лечение больных и объективное изучение болезни». Наслідком проведеної роботи стала колективна праця «Медицинский отчет о холерной эпидемии в Киеве в 1847 г.» [6].

Авторитетний на той час петербурзький літопис «Отечественные записки» у 1848 р. писав: «Отчет, составленный из работ этих

ученых, не ставя окончательного решения исследованных ими вопросов, по богатству и точности собранных в нем фактов представлял собой один из важнейших документов для последующих обобщений проблемы, которая приобрела такое огромное значение для всей Европы» [1, 6].

Проф. В.Т. Покровський (1838–1877), завідувач кафедри спеціальної патології і терапії з госпітальною клінікою (1866–1877) Київського університету [1, 7, 8], проводив активну боротьбу з епідеміями тифу. Він першим встановив, що поворотний тиф є самостійним захворюванням, а не різновидом висипного та черевного. У 1877 р. проф. В.Т. Покровський, очолюючи боротьбу з тифозною епідемією в Києві, заразився на висипний тиф і помер на 39-му році життя [9].

Проф. Г.М. Мінх (1835–1896) займав посаду завідувача кафедри патологічної анатомії Київського університету в 1876–1895 рр. [1, 10]. Він відомий як автор класичних робіт про проказу, яку він досліджував, приймаючи участь у спеціальних експедиціях до Херсонської та Таврійської губерній і Туркестану (1880–1885), а також Єгипту та Палестини (1890) [11]. У 1879 р. він вивчав епідемію чуми в с. Ветлянці Астраханської губернії [12], обстежував прикордонні райони Персії і Кавказу з метою пошуку причин поширення епідемії. Він перший визначив важливий для епідеміології факт, що кишкова і легенева форми сибірки мають єдине походження.

Г.М. Мінх з великою небезпекою для життя вводив собі кров хворих на поворотний тиф, щоб довести її інфікованість. Йому і О.О. Мочутківському належить пріоритет у встановленні заразності хворих на паразитарні тифи. Своїми самовідданими дослідженнями Г.М. Мінх зробив внесок до вивчення механізму передачі паразитарних тифів, що дало можливість роз-

гадати їх епідеміологічну сутність ще в середині 70-х рр. XIX ст.

Проф. В.А. Суботін (1844–1898) заснував першу в Україні кафедру гігієни, медичної поліції, медичної географії і статистики Київського університету і обіймав цю посаду протягом 1871–1893 рр. [1, 2]. У наукових роботах проф. В.А. Суботіна висвітлені розділи фізіології, комунальної гігієни, гігієни харчування, епідеміології, організації санітарного нагляду, дезінфекції, а також методика викладання гігієни [2]. Вчений був автором «Краткого курса гигиены» (1882 р.) — одного з перших оригінальних посібників для студентів [13], а також «Записок по гигиене» (1884 р.).

Проф. М.А. Хржонцевський (1836–1906) працював завідувачем кафедри загальної патології Київського університету у 1869–1887 рр. [1, 2]. У 1886 р. він організував і очолив «Комісію народних медичинских чтений при Обществе киевских врачей», яка поклала початок організаційним формам санітарної освіти населення нашої країни, відомий як автор і редактор серії популярних брошур з питань холери, чуми, туберкульозу.

Проф. В.В. Підвисоцький (1857–1913) очолював кафедру загальної патології Київського університету у 1887–1900 рр. [1]. Здобув світову славу як автор керівництва «Основы общей и экспериментальной патологии: Руководство к изучению физиологии больного человека». Книга витримала більше 20 видань і перекладена на 17 іноземних мов. У лабораторії В.В. Підвисоцького вивчалися проблеми імунітету з позицій фагоцитарної теорії І.І. Мечникова, проводилися пошуки та вивчення збудників інфекційних хвороб. Проф. В.В. Підвисоцький приймав активну участь в організації боротьби з епідемією холери у Києві у 1892 р. і епідемією чуми в Одесі в 1910 р. Широке визнання отримав його труд «К вопросу о морфологии холерного вибриона» [14].

Проф. В.В. Підвисоцький створив наукову школу патологів, мікробіологів і епідеміологів, до якої увійшли О.О. Богомолець, Д.К. Заболотний, І.Г. Савченко, Л.А. Тарасевич, В.І. Таранухін та ін. [1].

Д.К. Заболотний (1866–1922), який почав свій науковий шлях у лабораторії В.В. Підвисоцького, зробив вагомий внесок до вчення про холеру, епідемії якої на той час палахкотіли у Росії. Він встановив високу чутливість ховраха до холерного вібриону і можливість імунізації цієї тварини ентеральним шляхом [15]. Згодом, для визначення можливості застосування цього методу для людини, Д.К. Заболотний, на той час студент 4-го курсу Київського університету, провів дослід на собі і найближчих своїх однодумцях. В лабораторії В.В. Підвисоцького в Києві він вивчав ефективність вак-

цинації через рот. Він імунізував вбитою нагріванням при 56 °С холерною культурою себе, І.Г. Савченко (пізніше відомого мікробіолога) і студентів Статкевича та О.В. Леонтовича (пізніше фізіолог, академік). Дослід було проведено зі всією суворістю і бездоганною точністю. Про його результати самі автори розповіли так: «1 травня 1893 р. в 11.30 ранку після нейтралізації шлункового соку 100 см³ 1 % розчину соди ми в присутності професорів і Ф.А. Леша та інших співробітників лабораторії випили по 0,1 см³ однокислової бульйонної культури холерного вібриону. Щоб не було сумнівів у відношенні вірулентності вібриону, культура з цієї ж пробірки була введена двом кролям (одному 0,5 см³, іншому — 1 см³). Один з кролів загинув до вечора того ж дня, інший — вночі. Наше самопочуття протягом всього експерименту було цілком задовільним» [15].

Цей експеримент довів, що за допомогою вакцинації через рот вбитою культурою можна попередити розвиток холери у людини, оскільки внаслідок вакцинації розвивається імунітет. Було також доведено наявність вібрионосійства у здоровому, імунному до холери організмі.

Таким чином, було закладено основи вчення, яке пізніше було підтверджене О.М. Безредкою і отримало назву місцевого імунітету.

Проф. В.К. Високович (1854–1912) завідував кафедрою патологічної анатомії Київського університету в 1895–1912 рр. [1]. Свою наукову діяльність проводив головним чином в Україні. Він був керівником російської експедиції з вивчення і боротьби з чумою в Індії. Неодноразово очолював боротьбу з епідеміями чуми (Одеса, 1902; 1910) і холери (Харків та інші міста України) [16–17].

У роботах, присвячених чумі і холері, В.К. Високович вирішував нові питання, які стосувались етіології, патології і епідеміології цих хвороб [15, 16]. Відомими є його роботи з вивчення теорії і практики вакцинації проти сибірки, черевного тифу тощо. В.К. Високович розкрив природу хвороби, що називалась «золотухою», і довів її туберкульозну етіологію (1890), відкрив збудника цереброспінального менінгіту.

В.К. Високович був одним із засновників Київського бактеріологічного інституту. До викладання патологічної анатомії він включив курс бактеріології, був засновником харківської і київської школи мікробіологів.

Колеги по роботі характеризували його як видатного вченого, прекрасного педагога і прогресивного громадського діяча. Ім'я В.К. Високовича було відоме не лише в Росії та Україні, але й за кордоном.

Проф. О.Д. Павловський (1857–1944) завідував кафедрою хірургічної патології та те-

рапії Київського університету протягом 1889–1912 рр. [1]. З його ініціативи у 1894 р. було організовано «Общество для борьбы с заразными болезнями», створено одну з перших в країні пастерівських станцій, яку він і очолював. У 1896 р. він організував бактеріологічний інститут, першим директором якого він був і до 1909 р. керував відділом сироваток.

Проф. О.Д. Павловський — автор більше 100 наукових робіт, присвячених вивченню вмісту в повітрі мікроорганізмів, механізму зараження на туберкульоз, риносклерому, патогенезу хірургічних інфекцій, вдосконаленню методів виготовлення протидифтерійної сироватки і отриманню нових сироваток проти стрептококової інфекції, правця тощо.

Проф. В.Д. Орлов (1856–1919) завідував кафедрою гігієни Київського університету у 1893–1914 рр. [1, 2]. На кафедрі гігієни він організував у 1903 р. приват-доцентські курси з епідеміології, медичної статистики і соціальної медицини. Наукові роботи в початковий період діяльності В.Д. Орлова присвячені дослідженню нічних притулків для бідних людей у м. Казані, заразних хвороб у них, «голодного хлібу» тощо.

Проф. Ф.Г. Яновський (1850–1928), був одним із засновників київської терапевтичної школи [1]. У 1890 р. він захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медицини за темою «К биологии тифозных бактерий». З 1891 р. був приват-доцентом медичного факультету Київського університету з курсу клінічної мікроскопії та бактеріології. Він написав перший посібник з туберкульозу легень [18].

Список літератури

1. Макаренко І.М., Полякова І.М. Біографічний словник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету (1841–2001). К.: Століття, 2001. 208 с.
2. Гончарук Є.Г. Становлення та розвиток кафедр медико-профілактичного профілю в Національному медичному університеті (До 125-річчя заснування кафедри гігієни і 65-річчя заснування санітарно-гігієнічного факультету у Києві). Довкілля та здоров'я 1997; 3: 6–12.
3. Жуковський Л.З. Історія епідемії холери в Києві 1847 року. Агаріт 2001; 4: 1–12.
4. Гюббенет Х.Я. Наблюдения над сифилитической болезнью. Военно-медицинский журнал, 1860; 2: 12–17.
5. Гюббенет Х.Я. Наблюдения над холерной эпидемией в Киевском военном госпитале. СПб., 1850. 154 с.
6. Вальтер А.П., Пыцуриин Ф.С., Козлов Н.И. Медицинский отчет о холерной эпидемии в Киеве 1847 года. К., 1848. 203 с.
7. Бенюмов Ф.Я., Кефели Е.И., Макаренко И.Н. Выдающийся русский терапевт В.Т. Покровский. Врач. дело 1952; 12: 1129–1132.
8. Жуковский Л.И. В.Т. Покровский (1838–1877). Видатний вчений клініцист. К.: Здоров'я, 1974. 62 с.
9. Покровский В.Т. Эпидемия тифозных больных в Киеве. Университетские известия 1868; 6: 5–7.
10. Даль М.К. Григорій Миколаєвич Мінх (1835–1896). К.: Держмедвидав, 1956. 141 с.
11. Минх Г.Н. Проказа (Lepa Agabim) на юге России. Т. 1. К., 1890. 189 с.
12. Минх Г.Н. Чума в России. К., 1898. 193 с.
13. Субботин В.А. Краткий курс гигиены; Вып. 1. К.: Тип. К.Н. Милевского, 1882. 632 с.
14. Подвысоцкий В.В. К вопросу о морфологии холерного вибриона. Врач 1893; 23–24.
15. Дяченко С.С. Академик Д.К. Заболотный. Врач. дело 1950; 1: 4–8.
16. Высокович В.К. Чума. К., 1901. 314 с.

Проф. І.П. Скворцов (1847–1921) відомий як заслужений ординарний професор, приват-доцент кафедри гігієни з курсом епідеміології і санітарної поліції (1906–1917) Київського університету [1]. Читав приват-доцентський курс з епідеміології на кафедрі гігієни (1906–1917). Випустив ряд підручників з гігієни з епідеміологією [19, 20], книгу «К вопросу о борьбе с холерой» [21].

Академік А.В. Корчак-Чепурківський (1857–1947) завідував кафедрою загальної і соціальної гігієни Київського медичного інституту у 1918–1923 рр. [1, 22].

А.В. Корчак-Чепурківському належать роботи з історії земської медицини, епідеміології і профілактики інфекційних хвороб, санітарної статистики. Він уклав першу номенклатуру причин хвороб і смерті українською мовою [23] і таблиці смертності і тривалості життя населення УРСР [24]. Він був активним учасником будівництва вищої медичної школи в Україні в 1918–1928 рр. [24]. Праці вченого з епідеміології дифтерії широко відомі в Росії і в Україні. Він встановив періодичність епідемій дифтерії та їх антагонізм з епідеміями інших інфекційних хвороб.

Таким чином, вчені медичного факультету університету Святого Володимира внесли неоціненний вклад в розвиток епідеміології, зібрали багато фактів для розуміння причин виникнення інфекційних хвороб, для наступних узагальнень проблем інфекційної патології та розробки заходів щодо їх запобігання. Мужність, цілеспрямованість, наполегливість вчених-медиків є прикладом для сучасних лікарів, студентів, аспірантів, магістрів різного фаху.

17. *Высокович В.К.* О причинах возникновения и развития холерной эпидемии в Киеве в 1907 г. Тр. Общества киевских врачей за 1906–1908 гг. Т. 9, 2: 27–31.
18. *Яновский Ф.Г.* Туберкулез легких. Москва–Петроград, 1923; М.–Л., 1931. 433 с.
19. *Скворцов И.П.* Гигиена с включением анатомии и физиологии человеческого тела. Харьков: Типография И.М. Варшавчика, 1887. 430 с.
20. *Скворцов И.П.* Основы гигиологии и гигиены: Краткий курс для студентов и врачей. М., 1900. 509 с.
21. *Скворцов И.П.* К вопросу о борьбе с холерой. К., 1907. 218 с.
22. *Каган С.С.* Видатний санітарний діяч України — академік АН УРСР О.В. Корчак-Чепурківський. (1857–1947). К.: Здоров'я, 1965. 78 с.
23. *Корчак-Чепурківський О.В.* Номенклатура хвороб. К., 1927. 496 с.
24. *Корчак-Чепурківський О.В.* Основні етапи будівництва і розвитку вищої медичної школи в Києві за перше десятиліття існування радянської влади на Україні. Укр. мед. вісті 1928; 9/10: 23–28.

ВКЛАД УЧЕНЫХ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА УНИВЕРСИТЕТА СВЯТОГО ВЛАДИМИРА В РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В УКРАИНЕ

Ю.Д. Гоц, М.М. Колесников, И.В. Радул

Дано историографическое описание работ ученых медицинского факультета Киевского университета. Научно-экспериментальные исследования этих ученых по микробиологии, общей патологии, патологической анатомии, гигиене заложили основы для развития теоретической и практической противоэпидемической работы. Ученые внесли огромный вклад в борьбу с такими инфекционными болезнями, как холера, чума, малярия, сибирская язва, паразитарные тифы и др.

Ключевые слова: инфекционные болезни, ученые, противоэпидемические мероприятия.

SCIENTIFICS OF MEDICAL FACULTY OF ST. VLADIMIR UNIVERSITY CONTRIBUTION IN UKRAINE EPIDEMIOLOGY DEVELOPMENT

Yu.D. Gots, M.M. Kolesnikov, I.V. Radyl

The historiographic description of scientists works of the medical faculty by Kiev University their huge contribution to struggle against such infectious diseases as a cholera, a plague, a malaria, an antrax, parasitic typhus so on enables to estimate. Scientific-experimental researches of these scientists on microbiology, the general pathology, pathological anatomy, hygiene have put in main bases for development by the further theoretical and practical antiepidemical works.

Key words: infectious diseases, scientist, antiepidemological actions

ІМУНОЛОГІЯ І АЛЕРГОЛОГІЯ

ДИНАМІКА ФОРМУВАННЯ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ЛІПОСОМАЛЬНИХ І МОДИФІКОВАНИХ ФОРМ СОМАТИЧНИХ АНТИГЕНІВ ЗБУДНИКІВ ДИФТЕРІЇ ТА КАШЛЮКА

*Є.М. Бабич, В.І. Білозерський, Ю.М. Краснопольський,
О.Б. Колоколова, А.В. Мартинов, Л.Г. Верезуб, В.М. Щетиніна,
Г.С. Чайка, Л.А. Ждамарова, Н.І. Скляр,
С.В. Калініченко, С.А. Мішуківа*

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Показано, що пероральні ліпосомальні форми кашлюкових антигенів проявляють високу ревакцинуючу активність після одноразового парентерального введення АКДП-препарату. Модифіковані соматичні антигени *S. diphtheriae* при пероральному прийомі забезпечують створення ґрундімунітету, рівень якого у 32–64 рази перевищує захисні титри протидифтерійних антитіл.

Ключові слова: *збудники дифтерії та кашлюка, ревакцинація, ґрундімунізація, доза антигену, схеми щеплення, гуморальний імунітет, антитіла.*

Актуальною задачею сучасної вакцинології залишається створення ефективних профілактичних засобів проти найбільш поширених інфекційних захворювань. Одним із перспективних напрямків цієї роботи є розробка непарентеральних вакцин, що задекларовано у прийнятій у 1990 р. програмі ВООЗ щодо створення профілактичних препаратів. Непарентеральні вакцини мають ряд переваг, як-то: низька токсичність, відсутність алергенних властивостей, формування імунітету в більш короткі строки, що дає можливість проведення вакцинації в екстремальних умовах [1].

Метою даної роботи було вивчення імунітету власливостей ліпосомальних форм дифтерійного та кашлюкового антигенів, а також модифікованих клітинних комплексів при різних схемах вакцинації.

Матеріал і методи. В роботі використані протидифтерійні препарати: дифтерійна флокулююча сироватка (240 АЕ); три зразки дифтерійної мікробної маси штаму Вейсензее, стандартні дифтерійні (сер. 75 з титром 1 : 3200) та кашлюковий (з титром 1 : 6400) діагностикуми; вісім серій соматичних дифтерійних антигенів, одержаних методами екстракції фізіологічним розчином (3 серії), етилендіамінтетраацетатом натрію (ЕДТА- Na_2 , 4 серії), одна серія кашлюкового антигену; одержано три серії ліпосомальних форм диф-

терійного соматичного препарату, одна серія ліпосомальної форми кашлюкової вакцини і одна серія із комерційної АКДП-вакцини.

Дослідження проведені на 25 кролях породи шиншила масою 3,0–3,5 кг, з них 10 тваринам вводили кашлюковий антиген, 15 — дифтерійний.

Соматичні антигени виділяли згідно з розробленою оригінальною схемою, що включає одержання цитоплазматичної субстанції з наступним проведенням екстракції за допомогою фізіологічного розчину та ЕДТА- Na_2 [2].

Концентрацію білка в соматичних антигенах визначали за методом Лоурі, вуглеводів — Дюбуа, ліпідів — Свана в модифікації Баумана [2].

Ліпосомальні форми готували з вихідних антигенів і хімічно модифікованих варіантів (авторська розробка [3]). Для цього застосовували фосфоліпід, виготовлені на харківському підприємстві «Біолек».

Ефективність пероральної імунізації оцінювали шляхом визначення титру протидифтерійних антитіл в реакції пасивної гемаглютинації (РПГА), титру протикашлюкових антитіл в реакції аглютинації (РА).

У попередніх дослідках було показано, що проведення первинного щеплення за допомогою перорального введення вбитих кашлюкових клітин не приводить до формування дос-

татньо вираженого гуморального імунітету [4]. Тому первинну вакцинацію проводили шляхом одноразового введення АКДП-препарату (1 мл підшкірно, доза 20 млрд мікробних клітин). Через 1 міс подальшу імунізацію проводили ліпосомальною формою кашлюкового антигену, який вводили перорально трикратно з інтервалом 1 день. Сумарна доза введеного білка становила 85 мг.

Результати. Дослідження сироваток після парентеральної ґрундімунізації АКДП-вакциною свідчать, що значний рівень аглютининів відмічався починаючи з 7-го дня і залишався високим протягом усього періоду спостережень (1 : 320–1 : 640) — 1 міс (табл. 1).

Таблиця 1. Титри протикашлюкових антитіл у сироватках крові кролів ($n=5$) після ін'єкційного та перорального введення ліпосомальної форми соматичного антигену

Препарат, спосіб введення	Дні обстеження	Розподіл тварин по титрах протикашлюкових антитіл						
		1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1280	1 : 2560	1 : 5120
АКДП-вакцина, під шкіру	7-й	2	3	—	—	—	—	—
	14-й	1	1	2	1	—	—	—
	21-й	—	—	4	1	—	—	—
	28-й	—	—	3	2	—	—	—
Ліпосомальна форма антигену, перорально	7-й	—	—	—	—	4	1	—
	14-й	—	—	—	—	2	3	—
	21-й	—	—	—	—	3	1	—
	28-й	—	—	—	—	—	2	3
	42-й	—	—	—	—	3	2	—
	60-й	—	—	—	1	4	—	—
	90-й	—	—	2	3	—	—	—
	120-й	—	1	4	—	—	—	—

При вивченні ефективності пероральної ревакцинації встановлено, що вже через тиждень після закінчення введення кашлюкового антигену титри аглютининів збільшились у 3 рази і залишились на високому рівні (1 : 1280–1 : 5120) протягом 60 днів. Зниження показників гуморального імунітету спостерігалось лише через 3–4 місяці до титрів антитіл, які перевищували захисні показники в 2–4 рази.

Щеплення кролів ліпосомальними формами соматичних антигенів *S. diphtheriae* проводили за схемою, яка складалась з двох циклів. Перший цикл включав триденний з добовим інтервалом прийом кандидата-препарату по 15 мг білка через 6 годин 2 рази на день. Другий цикл проводили через тиждень після завершення першого за вказаною схемою з тією різницею, що ліпосомальну форму антигену вводили тричі на день. Вивчення гуморального імунітету проводили через 7, 14 та 21 день після закінчення щеплення.

Встановлено, що використання ліпосомальних композицій дало позитивні серологічні результати. Проте гуморальний імунітет характеризувався невисокими показниками титрів антитіл — не вище 1 : 80.

При розробці ліпосомальних форм імунобіологічних препаратів завжди необхідно приділяти особливу увагу питанням стійкості ліпосом під час зберігання, оскільки у протинному разі препарати можуть витікати і ліпіди деградувати. Для стабілізації комплексу ліпід-антиген отримані емульсії розливали в ампули по 2 мл і зберігали при температурі +4...6 °С.

Порівняльне вивчення показників гуморального імунітету, який розвивався на вве-

дення пероральним шляхом антигенних композицій одразу після їх приготування та після піврічного зберігання, показало, що імунобіологічні властивості навантажених ліпосом зберігались протягом всього терміну їх зберігання.

Наступна серія дослідів мала визначити перспективність введення у структуру соматичного антигену окремих молекул з тим, щоб при розщепленні комплексу на складові зберігались його вихідні антигенні властивості. Хімічну модифікацію проводили в умовах різної концентрації модифікацій. Контролем служили ліпосомальні форми природних клітинних комплексів *S. diphtheriae*.

Для створення ґрундімунітету тварини одержували в 3 рази меншу дозу антигену (5,0 мг/л) порівняно з попередніми експериментами. Кандидати-препарати перорально вводили за скороченою схемою: одноразово протягом трьох днів з добовим інтервалом. Обидві групи піддослідних кролів перораль-

но одержували модифіковані антигени, контрольна група — ліпосомальну форму вихідного соматичного комплексу.

Серологічне обстеження виконували через 7, 14 та 21 день після останнього щеплення (табл. 2).

Таблиця 2. Титри протидифтерійних антитіл у сироватках крові тварин ($n=5$) після щеплення їх модифікованими антигенами

Антиген	Дні обстеження	Розподіл тварин по титрах протидифтерійних антитіл			
		1:10–1:40	1:80–1:160	1:320–1:640	1:1128–1:5120
Модифікований № 1	7-й	0	0	1	4
	14-й	0	0	3	2
	21-й	0	1	4	0
Модифікований № 2	7-й	1	4	0	0
	14-й	5	0	0	0
	21-й	3	0	0	0
Вихідний (ліпосомальна форма)	7-й	0	0	0	0
	14-й	0	0	0	0
	21-й	0	0	0	0

Одержані результати свідчать про те, що заміна окремих атомів у природних антигенах привела до суттєвого підвищення імуногенних властивостей соматичних комплексів. Застосування їх для щеплення сприяло в умовах скороченої схеми і триразового зниження дози кандидата-вакцини формуванню більш напруженого гуморального імунітету у тварин порівняно з результатами попередніх дослідів. При цьому модифіковані антигени мали різну здатність викликати відповідні специфічні реакції у вакцинованих. Найбільш ефективним було введення соматичних комплексів № 1. Щеплення ними привело до появи протидифтерійних антитіл у титрах, що перевищують захисні показники в 32–64 рази.

Модифіковані антигени № 2 виявились менш інтенсивними подразниками імунної системи. Проте застосування їх виявилось більш ефективним для формування ґрунтімунітету, порівняно з ліпосомальними формами немодифікованих антигенів. Введення останніх за вказаною скороченою схемою лабораторним тваринам дало негативні результати в усіх дослідях.

Під впливом модифікованих антигенів протидифтерійні антитіла в сироватках крові тварин з'являються протягом семи днів і досягають максимальних показників у кінці тижня (табл. 2). Починаючи з 14-го дня динаміка формування гуморального імунітету набуває тенденцію до зменшення кількісної характеристики специфічного захисту, що підтверджується даними серологічного обстеження тварин на 21-й день після щеплення.

Обговорення результатів. Розробка пероральних вакцин може вирішити проблему безперервного антигенного стимулу, що є обов'язковою умовою підтримання на високому рівні імунітету при інфекціях, керованих заходами специфічної профілактики.

Аналіз одержаних даних і результати попередніх досліджень показують, що ліпосомальні форми кашлюкового та дифтерійного антигенів малоефективні при пероральному введенні їх для створення ґрунтімунітету. Застосування їх перспективно у разі комбінованої схеми вакцинації, коли вони вводяться після щеплення парентеральним шляхом. Ревакцинація пероральними формами соматичних антигенів забезпечує швидке формування напруженого імунітету, що має велике значення в протиепідемічній практиці парентеральної імунізації.

Незважаючи на те, що пероральні вакцини мають суттєві переваги (низька реактогенність, відсутність алергічних реакцій, фізіологічний простий спосіб введення та ін.) перед парентеральними, застосування їх обмежується через необхідність введення високих доз для забезпечення достатнього антигенного стимулу. Тому подальші шляхи у розробці таких препаратів пов'язані з підвищенням імуногенних властивостей пероральних вакцин. Одним із них є модифікація антигенів, яка направлена на збереження специфічності клітинних комплексів при ферментативному розщепленні вказаних соматичних сполук на складові.

Результати вивчення імунологічної ефективності модифікованих соматичних субстанцій свідчать про перспективність таких досліджень. Пероральне введення хімічно змінених антигенів *S. diphtheriae* при значно менших дозах (в 3 рази) та скороченій схемі вакцинації, порівняно із застосуванням ліпосомальних форм антигену, дозволяє досягти формування ґрунтімунітету до рівня, що пе-

ревищує значення мінімального захисного титру протидифтерійних антитіл у 32–64 рази.

Висновки

1. Показано, що ліпосомальні форми соматичних антигенів *B. pertusis* і *C. diphtheriae*, які були одержані за допомогою екстракції фізіологічним розчином та ЕДТА- Na_2 , визивали при пероральному їх введенні (в умовах сумарної ревакцинуючої дози кашлюкового компонента 85,0 мг та первинного антигенного навантаження дифтерійного комплексу 225,0 мг) формування специфічного імунітету.

2. Встановлено, що комбіноване щеплення з першочерговим проведенням одноразової

парентеральної імунізації АКДП-препаратом (доза 1 мл) та подальшим пероральним введенням ліпосомальних форм кашлюкового антигену забезпечило вже на 7-й день після закінчення ревакцинації збільшення в 3 рази титрів антитіл порівняно з показниками ґрунд-імунітету і зумовило високий рівень специфічного захисту впродовж 4-х місяців.

3. Розроблена технологія хімічної модифікації соматичних антигенів *C. diphtheriae* дозволяє підвищити імуногенні властивості мікробних комплексів, при введенні яких у лабораторних тварин формувався імунітет з високими титрами антитіл — до 1 : 5120.

Список літератури

1. Воробьев А.А. Непарентеральные вакцины: принципы конструирования и эффективность. Журн. микробиол. 1998; 1: 97–100.
2. Щетинина В.М., Маніна Ж.М., Колоколова О.Б., Везуб Л.Г. Характеристика антигенного складу клітин та біологічних властивостей циркулюючих штамів *Corynebacterium diphtheriae*. Дитячі інфекції 2000; 27: 24–33.
3. Пат. України 6700. Способ получения липосомальной формы противоопухолевого цитостатика (антистатика). А.С. Дудниченко, В.Н. Швец, Ю.П. Тимиров, Ю.М. Краснополяский Бюл. 1996. Заявл. 03.08.1995 г.
4. Єлісєєва І.В., Бабич Є.М., Краснополяський Ю.М. та ін. Імунологічна активність дифтерійного анатоксину та кашлюкового мікробного антигену при пероральному введенні їх лабораторним тваринам. Дитячі інфекції 2001; 28: 45–51.

ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОРМ СОМАТИЧЕСКИХ АНТИГЕНОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДИФТЕРИИ И КОКЛЮША

Е. М. Бабич, В. И. Белозерский, Ю. М. Краснополяский, О. Б. Колоколова, А. В. Мартынов, Л. Г. Везуб, В. М. Щетинина, Г. С. Чайка, Л. А. Ждарова, Н. И. Скляр, С. В. Калинин, С. А. Мишуква

Показано, что пероральные липосомальные формы коклюшных антигенов проявляют высокую ревакцинирующую активность после однократного парентерального введения АКДП-препарата. Модифицированные соматические антигены *C. diphtheriae* при пероральном приеме обеспечивают формирование ґрундиммунитета, уровень которого в 32–64 раза превышает защитные титры противодифтерийных антител.

Ключевые слова: возбудители дифтерии и коклюша, ревакцинация, ґрундиммунизация, доза антигена, схемы вакцинации, гуморальный иммунитет, антитела.

DYNAMICS OF HUMORAL IMMUNITY'S FORMATION UNDER PERORAL INTRODUCTION OF LIPOSOMAL AND MODIFIED FORMS OF SOMATIC ANTIGENS OF CAUSATIVE AGENTS OF DIPHTHERIA AND WHOOPING COUGH

Ye.M. Babich, V.I. Belozersky, Yu.M. Krasnopolsky, O.B. Kolokolova, A.V. Martynov, L.G. Verezub, V.M. Schetinina, G.S. Tchaika, L.A. Jdamarova, N.I. Skliar, S.V. Kalinichenko, S.A. Mishukova

It is shown that peroral liposomal forms of whooping cough antigens after sole parenteral introduction of APOD-preparation manifest high revaccinating activity. Modified somatic antigens of *C. diphtheriae* under peroral introduction form the level of ground-immunity, which exceeds protective titers of antidiphtheric antibodies at 32–64 times.

Key words: causative agents of whooping cough and diphtheria, revaccination, ground-immunity, humoral immunity, antibodies.

ВПЛИВ ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДІВ НА ІМУНІТЕТ ТВАРИН

О.В. Ганчо, Г.А. Лобань, В.П. Міщенко, О.І. Цебржинський

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Наведені дані про вплив вітчизняних пептидних препаратів, отриманих з різних органів і тканин, на імунітет тварин. Показано, що багато пептидних речовин тваринного походження крім органоспецифічної терапевтичної дії мають суттєві імуномодулюючі властивості. Подібні препарати після проходження клінічних випробовувань можуть стати гідними конкурентами закордонних лікарських засобів, які заповнили вітчизняний ринок.

Ключові слова: пептидні препарати, імунітет, імуномодулююча дія.

В останнє десятиріччя з'явилося багато повідомлень про одержання та застосування препаратів пептидної природи тваринного походження, які виявляють імуномодулюючу дію [1–3]. Прототипом добування цих пептидних комплексів став метод, розроблений В.Г. Морозовим та В.Н. Хавінсоном у Військово-медичній академії м. Ленінграда у 80-х рр. ХХ ст. [4]. Ці автори з тимусу створили офіційно прийнятий фармакомітетами СРСР, РФ, України препарат Тималін — пептидний комплекс з тимусу з імуностимулюючими властивостями. Ними разом з В.Н. Анісімовим створено та впроваджено епіталамін — пептидний комплекс з епіфізу, що гальмує старіння [5]. Слід нагадати, що великий французький фізіолог ХІХ ст. Клод Бернар проводив аналогічні дослідження по вивченню впливу на організм втяжки з сім'яників тварин.

Перші пептидні препарати були отримані з органів імунної системи і здійснювали безпосередній імунотропний вплив при екзогенному введенні. У подальшому ця тенденція розвивалась: були отримані різноманітні фракції поліпептидів тимусу [6], фракції пептидів з червоного кісткового мозку [7], пептиди з сумки Фабриціуса [8]. Крім того, була доведена важлива роль імунотропних пептидів в регуляції гемостазу і фібринолізу [9], процесів апоптозу клітин [10]. У той же час поширилась тенденція отримання пептидних екстрактів найрізноманітніших органів і тканин представників тваринного світу з метою їх використання для корекції процесів метаболізму у відповідному органі чи тканині [11, 12].

Цікавість до проблеми пептидних регуляторів різних функцій організму на сьогодні дуже велика, оскільки пептиди приймають участь у регуляції практично всіх фізіологіч-

них функцій організму — від імпульсної активності нейрона до поведінкових реакцій, крім того, знання пептидної регуляції змушує переглянути значну кількість ключових принципів регуляції функції на всіх рівнях інтеграції — від мембрани до цілісного організму [13].

Особливу увагу привертають імунотропні пептиди, які впливають на імунотропні системи, органи і тканини. Автори [14] дію таких препаратів називають екстраімунною. На відміну від власно імунотерапії застосовується комплекс препаратів, які поліпшують загальний стан організму, підвищують його неспецифічну резистентність та які відтворюють різноспрямовану дію на імунну систему в залежності від її вихідного стану [15]. При цьому мається на увазі, що такий препарат підвищує знижені та знижує підвищені показники імунного статусу. Таким чином, за ефектом дії на імунітет імунотропні лікарські засоби можна розділити на імуносупресори, імуностимулятори та імуномодулятори [16].

Нові речовини поліпептидної природи з сировини тваринного походження, які відтворюють імунотропну дію на організм експериментальних тварин і здійснюють специфічний терапевтичний ефект [1–4, 11, 12], після проходження клінічних випробовувань можуть стати гідними конкурентами закордонних лікарських засобів, що заповнили вітчизняний ринок.

Одним з найбільш добре вивчених органоспецифічних препаратів є комплекс поліпептидів, виділений методом кислотної екстракції з судин теляти — вазонін [17]. Введення вазоніну в дозі 0,5 мг протягом 5 днів збільшує у тимусі морських свинок число В-лімфоцитів. У щурів, які отримували протягом 5 днів вазонін на фоні імунізації еритроцитами ба-

рана, у селезінці зростає кількість каріоцитів і антитілоутворюючих клітин. Одночасно в крові збільшується титр гемолізину і гемаглютининів, а також підвищується бактерицидна активність сироватки крові і майже в 4 рази зменшується швидкість міграції лейкоцитів [17].

Імуномодулюючий ефект вазоніну проявився при таких експериментальних патологічних станах, як гнійні стафілококові рани, експериментальний панкреатит, мієлотоксична анемія [17]. Після використання вазоніну в дослідних тварин також відмічалось загальне поліпшення стану та прискорення термінів видужування порівняно з контрольними [17].

Комплекс пептидів, отриманий з нирок великої рогатої худоби, — ренлін, крім органоспецифічної дії при різних захворюваннях нирок, також справляв деякий вплив на імунну систему організму, переважно активуючи Т-ланку імунітету. Після його використання збільшувалась кількість Т-лімфоцитів у крові, а також зростала їх активність [18].

Поліпептиди, які виділені з тромбоцитів, здатні прискорювати процес диференціювання Т- і В-лімфоцитів і зменшувати до норми зростаючу при деяких захворюваннях кількість нульових клітин в крові. Однак при цьому вони відтворюють імуносупресивну дію по відношенню до природних цитотоксичних клітин, а також гальмують реакцію бласттрансформації у змішаній культурі лімфоцитів [19].

Поліпептиди печінки нормалізують показники імунітету і неспецифічного захисту організму, які значно порушені при вірусних гепатитах [20].

Значною мірою впливає на імунну систему поліпептидний гормон, який секретується епітеліальними клітинами слизових антрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки, — гастрин [21]. Крім посилення антитілоутворення та збільшення титрів гемаглютининів, він справляє дозозалежний мітогенний ефект на Т- і В-лімфоцити. Встановлено, що імуномодулюючий вплив гастрину пов'язаний з Fc-рецепторами лімфоцитів [21]. Цікаво, що амінокислотна послідовність гастрину має багато спільного з будовою нейропептиду, який виділений з молюсків, — FMRF-аміду, а також головного активатора гідри [22].

Нейропептиди значно впливають на імунну систему, що підтверджується наявністю відповідних рецепторів до них на Т- і В-лімфоцитах. Однак їхня дія може бути зовсім різною. Так, ендорфін здійснює імуносупресивний ефект на формування гуморальної відповіді у мишей, викликаючи зниження кількості антитілоутворюючих клітин у селезінці у

відповідь на введення еритроцитів барана, у той час як нейропептид дельта-сну сприяє збільшенню антитілоутворюючих клітин після імунізації еритроцитами барана майже у 2 рази. При цьому енкефаліни і β -ендорфіни відомі як препарати, що стимулюють цитотоксичні функції природних килерів і збільшують вміст Т-хелперів при вторинних імунодефіцитних станах. Встановлений різноманітний вплив мет-енкефаліну на бласттрансформацію спленоцитів мишей в залежності від використаного мітогену. На КонА-індуковану проліферацію спленоцитів мет-енкефалін має супресивний вплив, а при бласттрансформації, яка індукована стафілококовим ентеротоксином А, — активуючий [23].

Доведено, що поліпептидний гормон гіпофізу соматотропін відіграє важливу роль у розвитку і функціонуванні імунної системи [24]. Лімфоцити людини мають рецептори до цього гормону. Встановлено також, що соматотропін людини підвищує ФГА-стимульовану проліферацію Т-клітин *in vitro*. Додавання соматотропіну до змішаної культури лімфоцитів також може підвищувати проліферативну відповідь Т-клітин. Встановлені дозозалежні зміни під впливом цього поліпептиду в експресії рецепторів ICAM-1 разом з підвищеною експресією HLA- і DR-рецепторів на мононуклеарних клітинах [24]. Також встановлено, що соматотропін при Т-клітинному імунодефіциті стимулює проліферацію і диференціювання Т-ефекторів, а також посилює регенерацію цитотоксичних Т-лімфоцитів.

У роботі [25], присвяченій проблемі взаємодії імунної та нервової систем, містяться дані, які свідчать про продукцію нейроактивних речовин, у тому числі поліпептидів, імунокомпетентними клітинами, з одного боку, та продукцію інтерлейкінів і цитокинів клітинами нервової тканини — з другого. Питання взаємодії імунної та нервової систем продовжують бути актуальними і зараз і привертають увагу дослідників [26].

Цікавою є робота [27] по вивченню впливу на імунітет поліпептидного препарату, що був отриманий В.Г. Морозовим і В.Х. Хавінсоном за оригінальною методикою з кори головного мозку великої рогатої худоби, — кортексину. Цей препарат справляв імуномодулюючий ефект у тимектомованих мишей, аналогічний тималіну. Його введення приводило не лише до повного відновлення Т-клітинної популяції в селезінці тимектомованих мишей, але й давало значний приріст кількості Т-клітин, порівняно з контрольними тваринами. Відновлення Т-клітинної популяції селезінки під впливом кортексину в тимектомованих мишей сприяло не лише відновленню, але й значній стимуляції імунної відповіді у

цих тварин: число антитілоутворюючих клітин збільшувалось у 1,5 раза, а титр гемаглютининів — у 2 рази [27].

Значний вплив на імунну систему експериментальних тварин має комплекс пептидів, отриманий оригінальним методом з тканин пародонта свині — пародонтилін [28]. Цей препарат не має ніякої дії на імунітет інтактних тварин, при цьому стимулює експресію рецепторів на Т- і В-лімфоцитах і збільшує їхню кількість, яка знижена у тварин з опіками [28]. В експериментальних тварин, яким моделювались такі патологічні стани, як інтоксикація фтором, гострий і хронічний емоційно-больовий стрес, спонтанний та ад'ювантний пародонтит, спостерігалась нормалізація вмісту Т- і В-лімфоцитів, IgG, циркулюючих імунних комплексів, титру аутоантитіл до тканин пародонта і фагоцитарної активності нейтрофілів після внутрішньом'язового введення пародонтиліну в дозі 1 мл/кг протягом 7 діб порівняно з контрольними тваринами, у котрих всі показники імунітету та неспецифічної резистентності у різному ступені відхилялися від норми [28].

Суттєву імуномодельючу дію за умов різних експериментальних патологічних станів виявив комплекс пептидів Вермілат. Він був отриманий зі шкірно-м'язового мішка олігохети *Eisenia foetida* [2]. За фармакологічними критеріями препарат характеризується як коректор метаболізму сполучної тканини, який має колагенопротекторну та протизапальну дію. При цьому встановлено, що вермілат здатний збільшувати проліферативну активність фібробластів, знижувати колагенолітичну активність і сповільняти деструкцію глікопротеїдної матриці сполучної тканини у здорових тварин. В умовах сполучнотканинної патології, яка не регулюється проліферацією фібробластів, дезорганізації синтезу колагенових волокон препарат здатний викликати швидке оновлення колагену, структурування знову синтезованої сполучної тканини [29].

Автором [30] були виявлені суттєві імуномодулюючі властивості даного препарату. За умов моделювання експериментальних пародонтиту й артеріїту у щурів введення комплексу пептидів Вермілат у різних дозах ліквідувало зсуви, які стосувалися клітинної ланки імунітету: здатність лімфоцитів відповідати на КонА, яка була пригнічена внаслідок функціонального розладу, відновилася після застосування вермілату, а киснеактивуюча активність фагоцитів зростала до її значень у інтактних тварин.

Введення вермілату на фоні гнійного запалення, яке було викликане внесенням ста-

філокока в різану рану, ліквідувало значні зсуви імунологічного стану тварин: у дослідних щурів відновлювалась кількість лейкоцитів, вміст і фагоцитуюча активність нейтрофілів, кіснеактивуюча здатність фагоцитів у НСТ-тесті, концентрація комплементу, гемаглютининів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), кількість лімфоцитів та їхня здатність відповідати на КонА в реакції бласттрансформації [30].

Комплекс пептидів Нефролат був отриманий з нирок великої рогагої худоби [2], виявив виражену протекторну дію при імунних, токсичних, стресових ураженнях нирок експериментальних тварин; регенераторний компенсуючий ефект при унілатеральній нефректомії з алостатичною трансплантацією нирки у щурів обумовив нормалізацію показників гемостазу і перекисного окиснення ліпідів при експериментальному нефриті, фтористій інтоксикації та гострому емоційно-больовому стресі [31]. Встановлена виражена імунорегуляторна дія пептидного екстракту нирок при вивченні його впливу на активність лімфоцитів донорської крові та лімфоцитів щурів з експериментальним нефритом [32]. При вивченні впливу окремих пептидних фракцій, виділених з коркової речовини нирок, на проліферативну активність лейкоцитів був встановлений їх неоднаковий імунорегуляторний вплив на організм [31].

Пептидний комплекс Панкреолат, отриманий з підшлункової залози свині [4], відповідно з принципом органоспецифічності виявив виражену терапевтичну дію на острівцевий апарат підшлункової залози при різноманітних експериментальних патологічних станах — цукровому діабеті, гострому і хронічному панкреатиті, резекції 1/2 острівцевої частини підшлункової залози [33]. Панкреолат не має імунотоксичного ефекту, але при експериментальному алоксановому діабеті відтворює імуномодулюючу дію. Введення панкреолату в дозі 0,1 мг/кг протягом 10 діб на цьому фоні частково або повністю відновлює показники неспецифічного захисту організму тварин до величин, характерних для інтактних мишей. Введення панкреолату в дозі 1 мг/кг повністю ліквідує значні зсуви, які відбуваються у мишей після введення алоксану.

Отже, поліпептидні препарати, отримані з різних органів і тканин, крім органоспецифічної дії, яка проявляється при коригуванні відповідних патологічних станів у межах даних органів і тканин, здатні справляти імуномодулюючу дію на організм, оскільки надто часто при різноманітних патологічних станах порушується імунологічний статус організму.

Список літератури

1. Пат. України 5743. Препарат тканинних біологічно-активних речовин, який має регенераторну дію та спосіб його одержання. О.В. Катрушов, І.П. Кайдашев, О.І. Цебржинський. Промисл. власність 1994; 8: 3.39–3.40.
2. Пат. України 10180 А. Спосіб одержання біологічно-активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію. О.В. Катрушов, І.П. Кайдашев. Промисл. власність 1996; 3: 3.1.76.
3. Пат. України 10281. Спосіб отримання біологічно-активної речовини для лікування захворювань підшлункової залози. М.С. Скрипніков, І.П. Кайдашев, О.В. Лігоненко, О.В. Катрушов. Промисл. власність 1996; 4: 3.1.84–3.1.85.
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека. Биохимия 1981; 46, 9: 1652–1659.
5. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Бондарев И.Э. Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК. Успехи соврем. биол. 2003; 123, 5: 467–474.
6. Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., Никольский И.С. и др. Иммунобиология гормонов тимуса. К.: Здоров'я, 1989. 152 с.
7. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Влияние полипептидов, выделенных из костного мозга, на иммунитет и гемостаз. Гематол. и трансфузиол. 1984; 4: 35–37.
8. Кузник Б.И., Степанов А.В., Цыбиков Н.Н. Коррекция иммунитета и гемостаза пептидами из сумки Фабрициуса и костного мозга у эмбрионально бурсэктомированных цыплят. Фармакол. и токсикол. 1988; 51, 1: 53–55.
9. Кузник Б.И., Степанов А.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989. 320 с.
10. Kaidashev I.P., Nojynova O.A., Ryabenko V.V. The role of MHC peptides in the regulation of lymphocyte apoptosis. Allergy 2000; 63, 55: 72.
11. Куценко Л.О. Фізіологічна активність поліпептидного комплексу, одержаного із тканин серця свиней — кордіолату: Автореф. дис. ... канд. с.-г. наук. Полтава, 1997. 24 с.
12. Гаркович О.Л. Фізіологічна активність пептидного комплексу печінки: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Полтава, 2000. 22 с.
13. Цебржинський О.І. Проблема основ регуляції на різних рівнях живого. Вісник Київськ. ДУ 2000; 6: 61–64.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные представления об иммуностропных лекарственных средствах. Иммунология 1996; 6: 4–9.
15. Драннік Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія: Навч. посібник. Одеса: Астропринт, 1999. 604 с.
16. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммуностропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине. Аллергол. и иммунол. 2000; 1, 3: 18–28.
17. Степанова Т.Н. Влияние полипептидов из сосудистой стенки на состояние иммуногенеза, гемостаза и неспецифической резистентности организма в норме и патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1987. 20 с.
18. Колбина Н.А. Влияние щелочных полипептидов-цитомединов из ткани почки на иммунитет, гемостаз и на течение нефрита Мазуги: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1991. 35 с.
19. Аюшиев О.Д. Влияние полипептидов из тромбоцитов на гемостаз и иммунитет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1991. 21 с.
20. Витковский Ю.А. Влияние полипептидов печени на иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 1986. 18 с.
21. Чередеев А.Н., Вчерашняя Н.Н., Гайдар Ю.А., Шамшонкова Т.П. Иммуномодулирующие свойства гастрина. Иммунология 1988; 5: 33.
22. Тилелов Р.Л., Парин С.Б., Крылов В.Н. Реанимирующее действие RFMF-подобных пептидов при клинической смерти у крыс. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996; 4: 417–419.
23. Хегай Л.А., Ким Б.Б., Зайцев С.В., Гаврилова У.М. Влияние мет-энкефалина на бласттрансформацию спленоцитов мышей. Иммунология 1991; 4: 24–25.
24. Априкян В.С., Петров Р.В. Способность биогенных иммуномодуляторов изменять выработку соматотропина человека in vitro. Иммунология 1998; 4: 24–26.
25. Абрамов В.В. Комплексные механизмы взаимодействия иммунной и нервной систем: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1991. 26 с.
26. Адо А.Д., Федосеева В.Н., Камышова В.А. Про взаимодействие нейромедиаторных и иммунных рецепторов. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1999; 1: 4–6.
27. Белокрылов Г.А. Влияние веществ полипептидной природы, выделенных из тимуса, коры и белого вещества головного мозга, на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомированных мышей. Бюл. эксперим. биол. и медицины 1979; 6: 572–574.
28. Силенко Ю.А. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування генералізованого пародонтиту з використанням низькомолекулярних поліпептидних препаратів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Полтава, 1999. 40 с.
29. Кайдашев И.П. Биологическая активность пептидного комплекса «Вермилат», выделенного из тканей червя *Eisenia foetida*. Физиол. і патол. перекисного окислення, гемостазу та імуногенезу. Полтава: УМСА, 1995: 24–25.
30. Ганчо О.В. Вплив комплексів пептидів тваринного походження на імунітет за умов норми та різних функціональних станів організму: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Сімферополь, 2003. 20 с.

31. *Кайдашев І.П.* Регуляторний природний пептидний комплекс нирок: отримання, фізико-хімічні властивості, зв'язок з головним комплексом гістосумісності, імунобіологічні ефекти та розробка фармакологічної речовини: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1999. 30 с.

32. *Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.* Особенности воздействия пептидного комплекса почек на экспресси антигенных детерминант лимфоцитов, обработанных интерлейкином-2 и гидрокортизоном. Иммунология 2000; 2: 17.

33. *Лігоненко О.В.* Комплексне лікування гострих запальних хвороб підшлункової залози: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1997. 44 с.

ВЛИЯНИЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА ИММУНИТЕТ ЖИВОТНЫХ

О.В. Ганчо, Г.А. Лобань, В.П. Мищенко, О.И. Цебржинский

Представлены данные о влиянии отечественных пептидных препаратов, полученных из различных органов и тканей, на иммунитет животных. Показано, что многие пептидные вещества животного происхождения, помимо органоспецифического терапевтического действия, обладают выраженными иммуномодулирующими способностями. Такие препараты после прохождения клинических испытаний могут стать достойными конкурентами зарубежных лечебных средств, заполнивших отечественный рынок.

Ключевые слова: пептидные препараты, иммунитет, иммуномодулирующее действие.

THE ORGANOSPECIFIC REGULATIVE PEPTIDES INFLUENCE FOR THE ANIMALS IMMUNITY

O.V. Gancho, G.A. Loban, V.P. Mistchenko, O.I. Tsebrzhinsky

The data about the native organospecific peptide preparations influence for the animals immunity are presented in the review article. It was showed, that many animal peptide substances has an organospecific therapeutic effect as soon as a considerable immunomodulation properties. Such preparations can compete with foreign medications at the native market after clinical investigations.

Key words: peptid preparations, immunity, immunomodulation action.

ВЛИЯНИЕ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ ВЫШЕДШИХ В РАНУ СЕГМЕНТОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ НА СРОКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН

*Н.В. Жадинский, Ф.И. Гюльмамедов,
Ю.И. Николенко, А.Н. Жадинский*

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

В экспериментах на крысах с кожными ранами показано, что дезинтеграция сегментоядерных лейкоцитов 4%-ным раствором бикарбоната натрия в ране через 24 часа после ее нанесения не снижает шансы на репарацию. Напротив, такое воздействие способствует более быстрому, чем в контроле, появлению клеток молодой соединительной ткани и скорейшему заживлению ран.

Ключевые слова: раны, заживление, сегментоядерные лейкоциты, бикарбонат натрия.

Проблема заживления и лечения ран остается одной из самых актуальных проблем современной медицины [1–3]. Большой интерес представляет изучение реакции клеток в динамике заживления ран [3–5]. Значительная роль в этом отводится нейтрофилам, которые первыми выходят в рану и являются основными клетками раневого экссудата [6–8]. И если возможность трансформации вышедших в рану сегментоядерных лейкоцитов в клетки молодой соединительной ткани еще дискутируется [4, 5, 7, 9], то участие нейтрофилов в переваривании продуктов распада погибших тканей и микроорганизмов в ране общепризнано. Но при этом предполагается, что «заживление ран причинно связано с жизнеспособными нейтрофилами, а дегенерация раневых нейтрофилов снижает шансы на репарацию» [8].

Чтобы подтвердить или опровергнуть это предположение, в данной работе была поставлена задача, используя воздействия, ускоряющие распад вышедших в рану сегментоядерных лейкоцитов, проследить в динамике за цитологической картиной раневой поверхности и сроками заживления экспериментальных кожных ран. Решение этого вопроса является важным для выбора лечебных воздействий на рану с целью ускорения сроков ее заживления.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 24 крысах-самцах массой 190–210 г. Животные были разделены на две группы по 12 в каждой. У животных 1-й группы заживление ран протекало спонтанно, раны животных 2-й группы обрабатывали раствором бикарбоната натрия. Крысам в межлопаточной области под эфирным наркозом наносили кожную рану размером 2,0 x 1,5 см, к краям которой для предотвращения контракции

подшивали рамку, выполненную из пластмассы. На раны накладывали стерильные марлевые салфетки. Для ускорения дезинтеграции вышедших на раневую поверхность нейтрофилов готовили 4%-ный раствор бикарбоната натрия на дистиллированной воде, пропитывали им марлевую салфетку и накладывали на раны крыс 2-й группы через 24 часа после их нанесения. При взятии мазков-отпечатков салфетку приподнимали, брали мазки и опускали салфетку на прежнее место. Мазок-отпечаток фиксировали в метаноле (10 мин), окрашивали по Романовскому (20 мин), микроскопировали.

Истинное представление о характере реакции клеток на ранения и различного рода воздействия на рану возможно только при последовательном сопоставлении данных цитологического исследования одних и тех же ран в процессе их заживления, что и было сделано в данной работе. Мазки-отпечатки с поверхности раны брали сразу же после нанесения ее и через 3, 6, 9, 12, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 36, 48 и далее через каждые 24 часа, вплоть до заполнения раневого дефекта клетками молодой соединительной ткани.

По мазкам-отпечаткам следили за динамикой количества и характера клеток раневой поверхности. Учитывали наличие нейтрофилов, гистиоцитов, недифференцированных клеток, соединительнотканых клеток. Количество клеток оценивали по 5-балльной системе.

Нейтрофилы:

- + - единичные на несколько полей зрения;
- + разрозненные (до 10 в поле зрения);
- + + отдельные небольшие скопления в различных местах отпечатка;
- + + + значительные скопления клеток на протяжении всего препарата;

+ + + + скопления по всему препарату больших масс нейтрофилов, препятствующих их рассмотрению.

Гистиоциты (молодые, вакуолинизированные, макрофаги), клетки соединительной ткани (профибробласты, фибробласты), недифференцированные:

+ - единичные на весь препарат;

+ единичные на 10 полей зрения;

+ + единичные в каждом поле зрения (от 1 до 5);

+ + + в каждом поле зрения (от 5 до 10);

+ + + + в каждом поле зрения свыше 10.

Всего взято и изучено 355 мазков-отпечатков. В качестве критерия заживления ран брали срок заполнения раневого дефекта вновь образованными клетками.

Результаты. Цитологическая картина спонтанно протекающего процесса заживления экспериментальных ран без применения каких бы то ни было воздействий у всех 12 крыс, задействованных в этой серии опытов, была однотипной. В мазках-отпечатках, взятых через 1 мин после нанесения раны, видны единичные лейкоциты и множество эритроцитов, которые находились в излившейся в рану крови. Нейтрофилы ничем не отличались от тех, что обнаруживаются в мазках крови. Размер их 8–12 мкм в диаметре, ядро сегментированного строения, богатое хроматином. В цитоплазме мелкая нейтрофильная зернистость.

Через 3–6 часов количество нейтрофилов до 10 в поле зрения. Морфологическая картина их остается прежней.

Через 9–12 часов количество нейтрофилов нарастает до 10–15 в поле зрения, отмечаются отдельные небольшие скопления в различных местах мазка-отпечатка. Многие из них без цитоплазмы, имеют нечеткие контуры. Одна часть сегментов ядер нейтрофилов увеличивается в размерах, приобретает более светлую фиолетовую окраску; другая — гиперсегментируется, от чего образуется множество шарообразной формы тел, имеющих разные размеры. Постоянно во всех участках препаратов выявляется обильная мелкая зернистость.

Через 24 часа сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов до 20 в поле зрения. Они, как правило, лишены цитоплазмы. Продолжает проследиваться дополнительное дробление их ядер на образования шаровидной и овоидной формы. Появляются клетки с морфологическими признаками молодых гистиоцитов (+ +). Имеется небольшое количество вакуолинизированных гистиоцитов и гистиоцитов-макрофагов (+).

Через 36–48 часов в мазках-отпечатках обнаруживаются значительные скопления нейтрофилов на протяжении всего препарата

(+ + +). В тех участках мазка-отпечатка, где отмечены большие скопления клеток, нейтрофилы небольших размеров, сегменты ядер компактные, темные («сморщенные нейтрофилы»); где отмечены единичные — они крупные, цитоплазмы нет, сегменты ядер увеличены и окрашены в бледно-фиолетовый цвет. При внимательном рассмотрении таких увеличенных сегментов часто можно видеть картину «отпочковывания» ядерного материала в виде сферической формы тел. Количество молодых гистиоцитов, вакуолинизированных и макрофагов остается на прежнем уровне. Увеличение числа этих клеток начинается с 72 часов и к 96–120 часам количество молодых гистиоцитов оценивается в (+ + +), вакуолинизированных в (+ +), макрофагов в (+ +). В этот срок на поверхности раны обнаруживается также много недифференцированных клеток (+ + + +) со светлой, лишь местами окрашивающейся в бледно-голубой цвет цитоплазмой и ядром, как бы «разорванным» на части и оттесненным к периферии. Количество сегментоядерных лейкоцитов снижается до единичных на несколько полей зрения (+ -). Фибробласты начинают появляться с 96-го часа после нанесения раны (+ -).

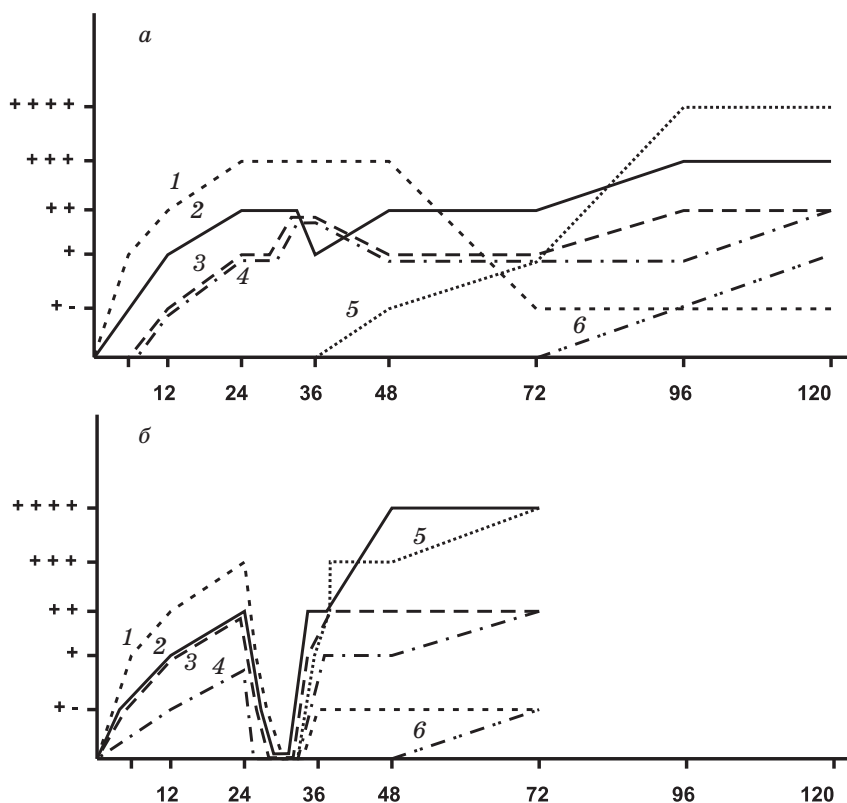
На рисунке *a* показана динамика изменения количества и характера клеток раневой поверхности при спонтанном заживлении раны, на рисунке *b* — при обработке раны 4% -ным раствором бикарбоната натрия. Выбраны кривные, наиболее типичные для каждой группы животных.

Цитологическая картина раневой поверхности крыс 2-й группы в течение первых 24 часов была аналогична таковой крыс 1-й группы, но резко изменялась после обработки ран раствором бикарбоната натрия. К моменту наложения салфетки с бикарбонатом натрия на раневую поверхность находилось большое количество клеток, основную массу которых составляли нейтрофилы.

Через 1–2 часа после воздействия 4% -ным раствором бикарбоната натрия в препаратах не удавалось обнаружить ни одной морфологически нормальной клетки. На фоне мелкой розово-фиолетовой зернистости, которая покрывала весь препарат, можно было видеть лишь единичные на несколько полей зрения ядра с нечеткими контурами.

К 4-м часам зернистость, образовавшаяся в результате дезинтеграции лейкоцитов, увеличивалась в размерах, ядерный материал превращался в тела шаровидной или овальной формы диам. от 1 до 5–7 мкм, прокрашивающиеся по Романовскому в цвет ядерного материала.

К 6-ти часам рост сферических тел продолжался, увеличивалось их количество. Сохра-



Динамика изменения количества и характера клеток раневой поверхности при спонтанном заживлении раны (а, крыса № 8) и при обработке раны 4%-ным раствором бикарбоната натрия (б, крыса № 19):

1 — сегментоядерные лейкоциты; 2 — молодые гистиоциты; 3 — вакуолинизированные гистиоциты; 4 — макрофаги; 5 — фибробласты; 6 — недифференцированные клетки

нялась и более мелкая зернистость. Появлялись недифференцированные клеточные формы, молодые гистиоциты, вакуолинизированные гистиоциты, количество которых к 8–12 часам было достаточно большим (++).

К 24-м часам вся поверхность раны покрывалась множеством клеток, основными из которых были недифференцированные (++) и молодые гистиоциты (+++). Число макрофагов представлено (+), а еще через сутки (+ +). В этот срок появлялись и единичные фибробласты.

Раннее появление большого количества недифференцированных клеток и молодых гистиоцитов приводило к раннему заполнению раневого дефекта клетками молодой соединительной ткани.

Сроки заживления ран (в часах) в обеих группах животных были следующими:

При спонтанном заживлении	При обработке 4%-ным раствором NaHCO ₃
108	72
96	60
108	72
96	60
96	60

84	60
108	84
96	60
108	72
96	72
108	60
84	60
99,0±2,61	66,0±2,45;
	t=9,4 (p<0,0001)

Таким образом, дезинтеграция вышедших в рану сегментоядерных лейкоцитов является естественным биологическим процессом, который начинает проявляться уже в 1-е сутки после нанесения раны. Ускорение этого процесса в тот период, когда сегментоядерные лейкоциты в большом количестве присутствуют в ране, может способствовать скорейшему появлению в ней клеток молодой соединительной ткани.

Нейтрофилы природа наделила большим количеством лизосом [8]. Как отмечено в последние годы, функция лизосом в организме не ограничивается процессом внутриклеточного гидролиза субстратов [10]. Имеются данные о внеклеточном гидролизе биополимеров, который идет за счет гидролаз, секретиремых во внешнюю среду путем экзоцитоза, ли-

бо за счет ферментов лизосом, которые оказываются во внешней среде после разрушения клетки [6, 11]. Именно одномоментным высвобождением большого количества лизосомальных ферментов из дезинтегрированных под действием 4% -ного раствора NaHCO_3 сегментоядерных лейкоцитов и вследствие этого быстрым очищением раны от погибших клеток может быть объяснен быстрый переход раневого процесса в фазу регенерации в нашем эксперименте.

Список литературы

1. Петров С.В. Общая хирургия. СПб.: Лань, 1999. 672 с.
2. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.
3. Безугла О.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. та ін. Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран. За ред. Б.М. Даценка. К.: Здоров'я, 1995. 384 с.
4. Жадинский Н.В. К вопросу об участии сегментоядерных лейкоцитов в регенеративных процессах. Медико-соціальні проблеми сім'ї 1999; 4, 2: 54–56.
5. Макаров М.С. Роль гранулоцитов в процессе воспалительной регенерации по данным сравнительного цитологического исследования. Ставрополь: Кн. изд-во, 1975. 232 с.
6. Дейл М.М. Нейтрофильные лейкоциты: Руководство по иммунофармакологии. Под ред. М. Дейла и Д. Формена. М.: Медицина, 1998: 32–48.
7. Жадинский Н.В. Построение и анализ системы «Воспалительный процесс и регенерация в гнойной ране». Медико-соціальні проблеми сім'ї 2000; 5, 2–3: 52–56.
8. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 344 с.
9. Жадинский Н.В. Влияние различных факторов на процесс трансформации нейтрофилов в моноядерные клетки в опытах *in vitro*. Медико-соціальні проблеми сім'ї 2000; 5, 1: 62–65.
10. Кокряков В.И. Катионные белки лизосом нейтрофильных гранулоцитов при фагоцитозе и воспалении. Вопр. мед. химии 1990; 6: 13–16.
11. Короленко Т.А. Биохимические аспекты лизосомотропизма. Новосибирск: Наука, 1983. 118 с.

ВПЛИВ ДЕЗІНТЕГРАЦІЇ СЕГМЕНТОЯДЕРНИХ ЛЕЙКОЦИТІВ, ЩО ВИЙШЛИ В РАНУ, НА ТЕРМІНИ ЗАГОСННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РАН

М.В. Жадинський, Ф.І. Гюльмамєдов, Ю.І. Ніколенко, А.М. Жадинський

В експериментах на щурах зі шкірними ранами показано, що дезінтеграція сегментоядерних лейкоцитів 4% -вим розчином бікарбонату натрію у рані через 24 години після її нанесення не знижує шансів на репарацію. Навпаки, такий вплив сприяє більш швидкій, ніж у контролі, появі клітин молодой сполучної тканини та скорішому загоєнню ран.

Ключові слова: рани, загоєння, сегментоядерні лейкоцити, бікарбонат натрію.

INFLUENCE OF DISINTEGRATION OF COMING INTO THE WOUND SEGMENT-NUCLEAR LEUCOCYTES ON PERIOD OF HEALING THE EXPERIMENTAL WOUNDS

N.V. Zadinskiy, F.I. Gulmamedov, Yu.I. Nikolenko, A.N. Zadinskiy

It was stated during the experiments on the rats with skin wounds that the disintegration of segment-nuclear leucocytes by 4% solution of bicarbonatis-natrium into the wounds in 24 hours of its bringing, didn't reduce the chances on reparation. On the contrary, such influence promotes more rapid, than in the control group, appearance of cells of connective tissue and faster healing of the wounds.

Key words: wounds, healing, segment-nuclear leucocytes, bicarbonatis natrium.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ

Т.В. Звягинцева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели местного лучевого повреждения кожи у крыс исследованы общие и локальные иммунологические реакции. В иммунологическом ответе организма на местное лучевое воздействие наиболее характерные изменения развиваются в очаге и характеризуются угнетением инфильтративных явлений. Нарушение лейкоцитарной реакции очага проявляется в уменьшении аккумуляции в очаге нейтрофилов и моноцитов, задержке элиминации последних. Персистирующие воспалительные явления лежат в основе несостоятельности заживления. Основные особенности общих иммунологических реакций связаны со специфическими звеньями иммунитета: нарушениями Т-системы, развитием аутоиммунных процессов. Полученные данные позволяют считать локальную иммунокоррекцию наиболее перспективным методом лечения местных лучевых повреждений.

Ключевые слова: *местные лучевые повреждения, иммунокоррекция, заживление.*

Защиту организма от повреждений любой природы определяют неспецифические и специфические механизмы иммунитета, локальные и общие, связанные между собой.

Анализируя накопленные литературные данные о местном влиянии ионизирующего излучения, можно прийти к заключению о двояком его действии. Во-первых, радиация оказывает локальное действие, вызывая изменения клеток гематогенного, сосудистого, эпителиального, стромального происхождения, волокнистых структур, микроциркуляторного русла. Во-вторых, есть свидетельства изменений функций нервной, эндокринной, иммунной систем, и это может влиять на характер процессов в очаге. В конечном итоге совокупность местных и общих, прямых и опосредованных влияний, по-видимому, определяет характер местных лучевых повреждений. Следовательно, всесторонне оценить состояние иммунной системы организма в результате действия локального облучения можно лишь при одновременном исследовании как минимум двух составляющих: первой — реакции иммунной системы в целом на формирование лучевых реакций и повреждений кожи и второй — иммунологических показателей в очаге лучевого повреждения. Это и составило цель настоящего исследования, из которой вытекают две основные задачи: первая — исследование общих и вторая — локальных иммунологических реакций при местном действии ионизирующего излучения.

Материал и методы. Опыты проведены на 120 крысах популяции Вистар массой 180–220 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для воспроизведения радио-

индуцированных повреждений кожи использовали однократное локальное рентгеновское облучение участка задней конечности в дозе 70 Гр у одной группы животных (60 крыс) по разработанной методике [1]. У другой группы животных (также 60 крыс) воспроизводили механическое повреждение путем удаления участка кожи. Площадь и локализация поля облучения соответствовали площади и локализации механического повреждения. Исследования проводили в интервале 1–30 суток после воздействия лучевого и механического агентов. Тестами неспецифической резистентности служили фагоцитарная активность нейтрофилов в отношении *S. aureus*: индекс Гамбургера (ИГ) — процент активно фагоцитирующих нейтрофилов, индекс Райта (ИР) — среднее число микробных клеток, поглощенных одним активным нейтрофилом, индекс переваривания (ИП). Определяли также количество Т-лимфоцитов в периферической крови с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами морской свинки, уровень лимфоцитотоксических антител и реакции связывания комплемента (РСК) с экстрактом кожи [2]. Кусочки облученной кожи фиксировали в нейтральном 10%-ном формалине, подвергали спиртовой проводке, заливали парафином. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван-Гизон, Шифф-йодной кислотой, а также на ДНК по Фельгену–Россенбеку и на РНК по Браше. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Решению первой задачи настоящего исследования — изучению общих иммунологических реакций

в ответ на действие локального облучения, посвящен ряд наших предыдущих работ [3, 4]. Из результатов этого этапа работы вытекает, что абсолютное количество лейкоцитов периферической крови снижается в обеих группах через сутки, оставаясь на низком уровне в течение трех суток у крыс, подвергнутых механическому воздействию; у облученных животных лейкопеническая фаза продолжается до конца исследования. При этом лейкопения развивается в основном за счет уменьшения количества лимфоцитов и в меньшей степени — моноцитов. Число нейтрофилов находится в пределах физиологических колебаний, исключая 3-и сутки у облученных крыс, когда отмечается снижение количества сегментоядерных нейтрофилов. В обеих группах динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофилов имеет фазный характер и во многом схожа. Ранний этап лейкопенической фазы (3-и сутки) совпадает по времени со снижением ИГ и ИР и одновременным увеличением ИП, особенно у облученных животных, что может отражать компенсаторную реакцию на снижение количества фагоцитов и временное падение поглощающей активности; ИР в обеих группах на 7-е сутки имеет тенденцию к увеличению, а на 15-е — возвращается к показателям, близким к исходному уровню.

Показатели, характеризующие динамику комплемента и нормальных гемолизинов, также однотипны в обеих группах. Они имеют двухвершинный характер с максимумами на 3-и и 15-е сутки и минимумами на 1-е, 7-е и 30-е сутки. Фазовое увеличение комплементарной активности и уровня гемолизинов, видимо, связано с разрушением фагоцитов и освобождением эндогенных цитолизинов. При этом колебания показателей у облученных животных имеют большую амплитуду, чем у животных с механическим повреждением.

Таким образом, динамика изученных клеточных (фагоцитоз) и гуморальных (комплемент, гемолизины) факторов неспецифической иммунологической реактивности на фоне механического и местного лучевого повреждения имеет качественно подобный характер, а разница касается преимущественно количественных характеристик: изменения у облученных животных имеют большую амплитуду в сравнении с изменениями после механического повреждения. Этот факт принципиально важен, поскольку указывает на весомый вклад неспецифической компоненты в комплексную реакцию факторов неспецифической иммунологической реактивности на механическое и радиационное повреждение. Возникает вопрос о природе неспецифических сдвигов при действии местного облучения.

Скорее всего, ее основу составляет местная воспалительная реакция, поскольку по Селье местное воспаление представляет форму локального стресса.

Более достоверными оказываются изменения специфических звеньев иммунологической реактивности. Прежде всего это касается Т-лимфоцитов. Их количество при механической травме снижается только на протяжении 1–15 суток, возвращаясь затем к исходным значениям; при радиационной травме число Т-лимфоцитов неуклонно уменьшается, причем прогрессирующее снижение приходится на 15–30-е сутки.

Принципиально отличается в обеих группах динамика ЦИК. У животных с механическим повреждением их уровень был довольно стабилен, у облученных — на 15-е сутки имело место пикообразное повышение, которое уменьшалось на 30-е. Резкое увеличение уровня ЦИК у облученных животных объясняется, скорее всего, развитием иммунного ответа на аутоантигены, которые образуются в ходе разрушения поврежденных лучевой травмой тканей.

Таким образом, хотя важная роль неспецифических механизмов иммунологической реактивности в патогенезе локальных лучевых повреждений кожи очевидна, данное обстоятельство не может служить отрицанием наличия специфических радиогенных патогенетических звеньев. При этом локальное повреждение вызывает масштабную и длительную общую реакцию иммунной системы.

Решение второй задачи — изучение локальных иммунологических реакций, потребовало морфологических исследований [5].

Как и следовало ожидать, развитие раны вследствие механического повреждения сопровождалось характерной для воспаления аккумуляцией лейкоцитов в очаге с доминированием в воспалительном инфильтрате на 1-е сутки после нанесения раны полиморфно-ядерных лейкоцитов, а затем, на 3-и и 7-е сутки, макрофагов. На 3-и сутки из «глубины» (дна) раны происходит рост грануляционной ткани с типичными клеточными элементами (макрофаги, фибробласты), на 7-е сутки вся зона повреждения выполнена грануляционной тканью и начинается процесс ее созревания. Закономерные изменения наблюдаются и в эпидермисе: в ранние сроки в зоне повреждения он утолщен и дистрофизирован, в прилегающей зоне отмечаются признаки гиперпролиферации и повышенной морфофункциональной активности, а в срок эпителизации сформировавшегося рубца зона морфофункциональной активации эпидермиса значительно суживается.

Лейкоцитарная реакция кожи на облучение отличается крайней скудностью. Некото-

рое количество макрофагов и нейтрофилов обнаруживается лишь через неделю после облучения. Негустой инфильтрат (макрофаги, лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты) с доминированием макрофагов обнаруживается на 15–21-е сутки. Только на 15–21-е сутки в участках дезэпителизации кожи и некроза дермы происходит формирование грануляционной ткани, отграничивающей очаг некроза от живых структур. Грануляционная ткань лучевой язвы характеризуется небольшим количеством сосудов и слабым инфильтратом с доминированием макрофагов и фибробластов. Быстрота последующей регенерации с эпителизацией дефекта зависит от выраженности и полноценности грануляционной ткани вокруг очага некроза. Последнее происходит в результате пролиферации эпидермоцитов вокруг лучевого повреждения и сохранившихся глубоких отделов волосяных луковиц.

Выводы

1. В иммунологическом ответе организма на местное лучевое воздействие наиболее характерные отклонения развиваются непосредственно в очаге. Воспаление, вызванное дей-

ствием радиации, характеризуется угнетением инфильтративных явлений. Нарушение лейкоцитарной реакции очага проявляется в уменьшении аккумуляции в очаге нейтрофилов (вплоть до их отсутствия) и моноцитов, задержке элиминации последних. Персистирующие воспалительные явления лежат в основе нарушения фибробластической реакции, слабого развития грануляционной ткани, задержки эпителизации и, в конечном счете, нестойкости заживления.

2. Основные различия в общих иммунологических реакциях касаются специфических звеньев иммунитета. При местных лучевых реакциях и повреждениях кожи иммунные реакции характеризуются прежде всего нарушениями Т-системы, развитием аутоиммунных процессов. Показатели неспецифической иммунологической реактивности подобны зафиксированным при механической травме.

3. В свете полученных данных, ни сколько не умаляя значения широко распространенных методов коррекции иммунологического статуса, локальная иммунокоррекция местных лучевых повреждений обещает дать более эффективные результаты.

Список литературы

1. Звягинцева Т.В. Моделирование місцевих променевиx пошкоджень шкіри. Фізіол. журн. 1998; 44, 56: 106–112.
2. Иммунологические методы. Под ред. Т. Фримеля; Пер. с нем. М.: Медицина, 1987. 518 с.
3. Звягинцева Т.В., Коляда Т.І. Порівняльна характеристика реакцій неспецифічної резистентності на механічне та місцеве радіаційне пошкодження. Одеськ. мед. журн. 2001; 1: 17–19.
4. Звягинцева Т.В., Коляда Т.І. Влияние механического и местного радиационного повреждения на гематологические и иммунологические показатели в эксперименте. Эксперим. і клін. медицина 2000; 4: 11–13.
5. Губина-Вакулик Г.И., Звягинцева Т.В. Морфологические изменения кожи крыс после локального рентгеновского облучения. Эксперим. і клін. медицина 2000; 3: 26–28.

ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ПРИ МІСЦЕВИХ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕННЯХ ШКІРИ

Т.В. Звягинцева

На моделі місцевого променевого ушкодження шкіри у щурів досліджено загальні і локальні імунологічні реакції. В імунологічній відповіді організму на місцеву променеву дію найбільш характерні зміни розвиваються у вогнищі і характеризуються пригніченням інфільтративних явищ. Порушення лейкоцитарної реакції вогнища виявляються в зменшенні акумуляції нейтрофілів і моноцитів, затриманні елімінації останніх. Персистуючі запальні явища лежать в основі неспроможності загоювання. Головні особливості загальних імунологічних реакцій пов'язані зі специфічними ланками імунітету: порушенням Т-системи, розвитком аутоімунних реакцій. Отримані дані дозволяють вважати локальну імунокорекцію найбільш перспективним методом лікування місцевих променевиx порушень.

Ключові слова: місцеві променеві порушення, імунокорекція, загоювання.

IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN LOCAL RADIATION SKIN INJURY

T.V. Zvyagintseva

On the model of local radiation skin injury at the rats were researched general and local immunologic reactions. In the immunologic answer of organism on local radiation most typical changes develop in the nidus and they are characterized by an oppression of the infiltrative phenomena. The disturbance of leukocytic reaction in the nidus was characterized by reduction of accumulation neutrophils and monocytes and delay of elimination last. Persisting inflammation phenomena is the basis of disturbance healing. The basic features of general immunologic reactions are connected with specific mechanisms of immunity: disturbances of T-system, development of autoimmune processes. The received data allow considering local immunocorrection as the most perspective method of local radiation skin injury treatment.

Key words: local radiation injury, immunocorrection, healing.

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ И СУБКЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Т.В. Горбач

Харьковский государственный медицинский университет

Показано, что в латентной стадии экспериментального гломерулонефрита происходит ускорение метаболизма липидов. В дальнейшем активируется синтез триглицеридов и холестерина в печени при снижении их катаболизма. Развитие гломерулонефрита сопровождается снижением секреции фосфоинозитидов печенью и содержания их в сыворотке крови. Нарушение обмена фосфоинозитидов является возможной причиной развития дислипопротеидемии при экспериментальном гломерулонефрите.

Ключевые слова: *гломерулонефрит, печень, липиды.*

Изучение особенностей формирования дислипидемий у больных гломерулонефритом (ГН) вне связи с нефротическим синдромом или хронической почечной недостаточностью приобрело особую актуальность в последние годы, когда в литературе появились данные об участии липопротеидов в развитии склеротических процессов в паренхиме почек [1], а гиперлипидемии стали рассматривать в качестве одного из неиммунных механизмов прогрессирования ГН. Несмотря на большое число работ, посвященных изучению особенностей липидного обмена при ГН [2–4], механизмы развития дислипидемии остаются неясными. В настоящее время основное значение в патогенезе уремии гиперлипидемии придается нарушению экстраренальных механизмов обмена липопротеидов, в частности нарушению периферического катаболизма липопротеидов низкой плотности. Большая часть исследователей склоняется к предположению о том, что в основе нарушений липидного обмена при ГН лежат особенности их биосинтеза печенью.

Целью данной работы явилось изучение спектра липидов сыворотки крови и субклеточных фракций печени крыс при экспериментальном ГН.

Материал и методы. Работа выполнена на 80 крысах-самцах линии Вистар массой 150–180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. ГН моделировали путем однократного введения нефротоксической сыворотки в дозе 1,5 мл/100 г массы животного [2, 5]. Титр антипочечных антител сыворотки в реакции пассивной гемагглютинации составлял 1 : 2560, в реакции связывания компонента — 1 : 1280. Животных выводили из эксперимента на 4-е (латентная стадия заболевания), 8-е (разгар заболевания) и 20-е (подострая стадия) сутки после введения нефроток-

сической сыворотки путем декапитации. Контрольной группой служили животные, которым вместо нефротоксической сыворотки вводили физиологический раствор. Печень перфузировали охлажденной средой, содержащей 0,25 М трис-НСl (рН 7,5), измельчали в этой же среде в гомогенизаторе Поттера из расчета 1 г ткани в 2 мл среды. Субклеточные фракции получали путем дифференциального центрифугирования. Ядра осаждали центрифугированием при 50 с⁻¹, 10 мин, супернатант использовали для получения лизосомально-митохондриальной фракции (167 с⁻¹, 20 мин), а из постмитохондриальной фракции осаждали микросомы (1750 с⁻¹, 60 мин). Супернатант использовали как фракцию цитозоля. Субклеточные фракции суспендировали в среде, содержащей 0,125 М КСl и 0,02 М трис-НСl (рН 7,4), и использовали в дальнейшей работе. Экстракцию липидов из субклеточных частиц и сыворотки крови производили по методу Кейтса [6]. Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикогелевых пластинах в смеси гексан : диэтиловый эфир : метанол : ледяная уксусная кислота (45 : 10 : 1 : 1,5) [6]. Выделение фосфолипидов и разделение их на фракции с помощью двумерной тонкослойной хроматографии в смеси хлороформ : метанол : вода (65 : 25 : 4) проводили по методу, описанному в [7].

Результаты. В микросомальной фракции печени на 4-е сутки после введения нефротоксической сыворотки достоверно увеличивается содержание общих липидов, свободного холестерина (ХС), общих фосфолипидов (ФЛ) при снижении содержания свободных жирных кислот (табл. 1). Очевидно, в микросомах в этот период активируется синтез липидов, причем в наибольшей степени синтез ХС, фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилинозитидов (ФИ). В цитозольной фракции печени

Таблиця 1. Спектр ліпидів мікросомальної, цитозольної і лизосомальної фракції печени крыс (n=30) при експериментальному гломерулонефриті, (M±m) мг/г

Фракції	Контроль	4-е сут	8-е сут	20-е сут
		<i>Мікросомальні</i>		
Общие ліпиди	4,58±0,33	6,07±0,28*	6,38±0,21*	6,72 ± 0,27*
Свободний холестерол	0,19±0,01	0,32±0,02*	0,37±0,02*	0,48±0,02*
Ефіри холестерола	0,55±0,02	0,53±0,03	0,51±0,02	0,77±0,03*
Триглицериди	1,38±0,11	1,32±0,12	1,78±0,11*	2,03±0,12*
Свободні жирні кислоти	0,89±0,05	0,73±0,04*	0,81±0,05	0,70±0,03*
Общие фосфоліпиди	1,45±0,12	2,06±0,08*	2,24±0,06*	2,01±0,12 *
Фосфатидилхолін	0,51±0,02	0,88±0,03*	0,83±0,02*	0,85±0,03*
Лизофосфатидилхолін	0,14±0,01	0,11±0,01	0,23±0,01	0,16±0,01
Фосфатидилинозитиди	0,10±0,01	0,29±0,02*	0,34±0,01*	0,09±0,004
Фосфатидилсерини	0,20±0,02	0,25±0,01	0,23±0,02	0,32±0,02*
Фосфатидилетаноламіни	0,29±0,02	0,26±0,02	0,30±0,03	0,34±0,02
Сфингомієлін	0,21±0,02	0,27±0,02	0,29±0,01	0,25±0,02
		<i>Цитозольні</i>		
Общие ліпиди	6,58±0,21	6,46±0,18	6,49±0,31	7,93±0,29*
Свободний холестерол	0,42±0,02	0,45±0,01	0,41±0,02	0,53±0,03*
Ефіри холестерола	1,58±0,11	1,61±0,07	2,07±0,01*	1,59±0,02
Триглицериди	2,12±0,11	2,06±0,08	2,09±0,01	2,87±0,01*
Свободні жирні кислоти	1,37±0,12	1,32±0,08	1,35±0,11	2,01±0,01*
Общие фосфоліпиди	0,89±0,05	0,92±0,06	0,97±0,04	1,23±0,11*
Фосфатидилхолін	0,30±0,02	0,33±0,02	0,21±0,01*	0,19±0,01*
Лизофосфатидилхолін	0,12±0,01	0,09±0,004	0,18±0,003	0,32±0,01*
Фосфатидилинозитиди	0,09±0,001	0,09±0,001	0,05±0,001*	0,04±0,001*
Фосфатидилсерини	0,11±0,01	0,15±0,01	0,19±0,02	0,18±0,01
Фосфатидилетаноламіни	0,16±0,01	0,18±0,01	0,19±0,01	0,18±0,01
Сфингомієлін	0,11±0,01	0,13±0,01	0,16±0,01*	0,32±0,01*
		<i>Лизосомальні</i>		
Общие ліпиди	8,29±0,32	11,76±1,00*	6,59±0,27*	8,63±0,43
Свободний холестерол	0,55±0,03	0,76±0,03*	0,37±0,01*	0,32±0,02*
Ефіри холестерола	1,11±0,10	1,85±0,12*	1,32±0,11	1,22±0,09
Триглицериди	2,35±0,14	3,48±0,25*	1,43±0,12*	1,79±0,12*
Свободні жирні кислоти	1,08±0,10	0,97±0,03	0,95±0,02	1,12±0,09
Общие фосфоліпиди	3,00±0,22	4,60±0,33*	2,42±0,19*	4,08±0,22*
Фосфатидилхолін	0,85±0,03	1,26±0,11*	0,52±0,06*	0,81±0,05
Лизофосфатидилхолін	0,48±0,02	0,98±0,03*	0,49±0,01*	1,46±0,11*
Фосфатидилинозитиди	0,21±0,01	0,49±0,02*	0,59±0,01*	0,40±0,03*
Фосфатидилсерини	0,45±0,03	0,57±0,01*	0,37±0,02*	0,47±0,02
Фосфатидилетаноламіни	0,55±0,02	0,72±0,03*	0,32±0,02*	0,52±0,03
Сфингомієлін	0,48±0,03	0,58±0,02*	0,20±0,01*	0,42±0,02

* Достовірно по порівнянню з контрольною групою.

в этот период достоверных изменений в содержании липидных фракций, по сравнению с контрольной группой животных, не отмечается (табл. 1). В лизосомальной фракции печени на 4-е сутки эксперимента достоверно увеличивается содержание всех изучаемых фракций липидов, причем в наибольшей степени ХС, ФХ, ФИ. Концентрация свободных жирных кислот снижена (табл. 1). В сыворотке крови в этот период достоверные изменения отмечаются только во фракции свободных жирных кислот, их уровень снижается в два раза (табл. 2). Таким образом, можно сделать вывод, что в латентной стадии заболевания в печени ускоряется обмен липидов, увеличен как их синтез, так и деградация. Отсутствие изменений в липидном спектре сыворотки крови в этот период, вероятно, связано с повышением как секреции, так и катаболизма липидов.

В разгар заболевания (8-е сутки) в микросомальной фракции печени увеличивается содержание общих липидов, триглицеридов (ТГ), общих ФЛ (преимущественно за счет ФХ и ФИ). В лизосомальной фракции печени снижено содержание общих липидов и ФЛ, причем концентрация всех фракций ФЛ (кроме ФИ) ниже, чем у контрольных животных, а концентрация ФИ выше в 2,2 раза. В цитозольной фракции возрастает концентрация эфиров ХС, общих ФЛ. Следует отметить, что во фракции ФЛ отмечается снижение уровня ФИ и ФХ (по сравнению с их уровнем в контрольной группе) и увеличение содержания фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина. В сыворотке крови в этот период отмечается увеличение ТГ, свободного ХС и эфиров ХС, общих ФЛ при значительном снижении уровня ФИ. Следовательно, в разгар заболевания активируется синтез липидов и снижается их ка-

таболизм. По-видимому, секретируемые печенью липопротеиды (особенно липопротеиды высокой плотности, в которых наиболее высокий процент ФЛ) обеднены ФИ и ФХ.

На 20-е сутки заболевания в микросомальной фракции печени увеличено содержание общих липидов, эфиров ХС и свободного ХС, ТГ, общих ФЛ. В цитозольной фракции печени также отмечается увеличение содержания всех изучаемых фракций липидов при значительном снижении уровня ФХ и ФИ. В лизосомальной фракции в этот период увеличено содержание общих ФЛ (преимущественно за счет лизо-ФХ и ФИ), снижено содержание ТГ и свободного ХС. Полученные данные свидетельствуют об увеличении синтеза всех фракций липидов, значительном увеличении катаболизма ФЛ. Причем катаболизм ФЛ, особенно подфракции ФИ, значительно превышает их синтез. Очевидно поэтому в сыворотке крови (табл. 2) снижено содержание ФИ и ФХ.

Обсуждение результатов. Как следует из полученных данных, нарушения липидного обмена появляются в разгар заболевания и увеличиваются в подостром периоде. В разгар заболевания увеличиваются синтез и секреция липидов печенью. При этом, по-видимому, нарушается их обратный захват и катаболизм, о чем свидетельствует снижение содержания изучаемых фракций липидов в лизосомах. На 20-е сутки нарушения липидного обмена усугубляются: синтез ХС и ТГ преобладает над их катаболизмом, а для фосфолипидов (особенно для ФИ) катаболизм превышает синтез. В результате, по-видимому, нарушается состав секретируемых печенью липопротеидов и, как следствие, отмечаются существенные изменения в липидном спектре крови. Следует отметить, что с момента разгара

Таблица 2. Спектр липидов сыворотки крови крыс ($n=30$) при экспериментальном гломерулонефрите, ($M \pm m$) мг/мл

Фракции	Контроль	4-е сут	8-е сут	20-е сут
Общие липиды	2,13±0,19	2,04±0,12	2,46±0,11	3,49±0,19*
Свободный холестерол	0,07±0,01	0,07±0,01	0,091±0,001	0,12±0,01*
Эфиры холестерола	0,91±0,03	0,89±0,11	1,35±0,02?	2,02±0,10*
Триглицериды	0,71±0,02	0,75±0,01	0,98±0,03*	1,05±0,09*
Свободные жирные кислоты	0,22±0,01	0,11±0,01*	0,09±0,01*	0,08±0,01*
Общие фосфолипиды	0,221±0,01	0,223±0,012	0,338±0,02*	0,216±0,012
Фосфатидилхолин	0,062±0,001	0,063±0,002	0,068±0,002	0,050±0,001*
Лизофосфатидилхолин	0,071±0,001	0,073±0,002	0,181±0,001	0,105±0,01*
Фосфатидилинозитиды	0,01±0,001	0,011±0,001	0,005±0,001	0,004±0,001*
Фосфатидилсерины	0,02±0,001	0,019±0,001	0,022±0,001	0,01±0,001*
Фосфатидилэтаноламины	0,027±0,001	0,022±0,001	0,029±0,002	0,018±0,001*
Сфингомиелин	0,031±0,001	0,035±0,001	0,033±0,002	0,029±0,001

заболевания содержание ФИ в цитозольной фракции печени и, как следствие, в сыворотке крови крыс значительно снижается, что, по-видимому, связано с понижением их секреции печенью и повышением утилизации тканями. Ранее в наших работах было показано, что в разгар заболевания и в подостром периоде снижается содержание ФИ в цитоплазматических мембранах [8]. Обращает на себя внимание тот факт, что нарушения липидного обмена при экспериментальном ГН сходны с таковыми при гипотериозе. При гипотериозе нарушается деградация богатых триацилглицеринами липопротеидов, замедляется элиминация частиц липопротеидов низкой плотности, что ведет к увеличению содержания в крови ХС и ТГ. Известно, что в плазматических мембранах клеток печени, сердца крыс в реализации эффектов тиреоидных гормонов через аденилатциклазную систему особо необходимы фосфолипидами яв-

ляются фосфатидилинозитиды [9]. По-видимому, снижение их содержания в мембранах гепатоцитов является причиной «местного» гипотериоза в печени и, как следствие, развития дислиппротеидемии.

Выводы

1. Развитие экспериментального гломерулонефрита сопровождается активацией синтеза триглицеридов и холестерина в печени при снижении их катаболизма.

2. На 8-е и особенно 20-е сутки после введения нефротоксической сыворотки отмечается снижение синтеза и секреции фосфатидилинозитидов печенью и содержания их в сыворотке крови, что приводит к снижению их содержания в мембранах клеток.

3. Нарушение обмена фосфатидилинозитидов, вероятно, лежит в основе механизма развития гиперлиппротеидемии при экспериментальном гломерулонефрите.

Список литературы

1. Gupta S., Rifici V., Growley S., Brownlee M. Interaction of LDL and modified LDL with mesangial cells and matrices. *Kidney International*. 1992; 41, 2: 1161–69.
2. Vztovnik K.F., Connete S., Pric D. Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial, AP-1-dependent pathway. *Kidney International*. 1997; 52, 2: 1016–27.
3. Carla Zoja, Daniela Corna, Daniela Rottoli. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney International*. 2002; 61, 5: 1635–45.
4. Пиріг Л.А., Дудар І.А. Дисліпідемія при гломерулонефриті (нефротичному синдромі) та її значення для прогресування захворювань нирок. *Врач. практика* 2000; 2: 13–21.
5. Саркисов Д.С., Ремизов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.: Медгиз, 1960. 780 с.
6. Осадчая Л.М. Выделение и хроматографическое разделение липидов из субклеточных фракций: Методы биохимических исследований. Под ред. проф. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982: 58–61.
7. Зубер В.Л. выделение общей фракции фосфолипидов из тканей. Разделение фосфолипидов на отдельные фракции методом двумерной тонкослойной хроматографии. Там же: 74–77.
8. Горбач Т.В. Порушення ліпідного складу мембран ниркових клітин у щурів різного віку, хворих на гломерулонефрит, та можливі шляхи його корекції. *Мат. 13-ї Всеукр. конф. нефрологів «Хронічна ниркова недостатність»*, 5–6 жовтня 1999 р. Харків, 1999: 60–64.
9. Никитин В.Н., Бабенко Н.А. Тиреоидные гормоны и липидный обмен. *Физиол. журн.* 1989; 35, 3: 91–99.

ЛІПІДНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ ТА СУБКЛІТИННИХ ФРАКЦІЙ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

Т.В. Горбач

Показано, що в латентній стадії експериментального гломерулонефриту прискорюється метаболізм ліпідів. У подальшому активується синтез тригліцеридів і холестеролу в печінці при зниженні їх катаболізму. Розвиток гломерулонефриту супроводжується зниженням секреції фосфоінозитидів печінкою та вмісту їх у сироватці крові. Порушення обміну фосфоінозитидів є можливою причиною розвитку дисліпопротеїдемії при експериментальному гломерулонефриті.

Ключові слова: гломерулонефрит, печінка, ліпіди.

LIPID SPECTRUM OF THE SERUM AND LIVER'S SUBCELLULAR FRACTIONS AT THE EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

T.V. Gorbach

It was shown that the lipid metabolism process are increased at the latent stage of experimental glomerulonephritis. Then the biosynthesis of the triglycerides and the cholesterol was increased in the liver, but their catabolical processes were decreased. The liver phosphoinositide's secretion and the phosphoinositide's concentration in the serum were diminished during the experimental glomerulonephritis development. The phosphoinositide's metabolism disturbance lead to a development of the dislipoproteidemia during an experimental glomerulonephritis.

Key words: glomerulonephritis, liver, lipids.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКУ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗЛИЧНЫМ РАДИОАКТИВНЫМ ФОНОМ

**Э.И. Федоров, А.П. Подаваленко, А.П. Резников,
В.А. Мороз, Ю.С. Муха*, Н.М. Котляш***

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Ровенская областная санитарно-эпидемиологическая станция

Изучен поствакцинальный противодифтерийный и противостолбнячный иммунитет у детей, проживающих в условиях воздействия различных доз ионизирующего излучения. Установлено неблагоприятное влияние радиации на состояние специфического иммунитета к дифтерии и столбняку детского населения. Показана необходимость разработки адаптированной тактики иммунизации детей на экологически неблагополучных территориях.

Ключевые слова: радиация, поствакцинальный иммунитет, дифтерия, столбняк.

Украина является страной, где сильно развито интенсивное использование источников промышленного ионизирующего излучения. Существует около 8 тыс. предприятий и организаций, которые используют более 100 тыс. таких источников. Наконец, в Украине действует пять атомных электростанций: Хмельницкая, Запорожская, Ровенская, Южно-Украинская и Чернобыльская.

В результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. часть территории Украины была загрязнена кратко- и долгоживущими радионуклидами широкого спектра, среди которых основную роль в радиоактивном загрязнении играют цезий (^{137}Cs), более 95 % суммарной годовой аварийной дозы, и стронций (^{90}Sr). Характерной чертой загрязнения территории указанными радионуклидами является неоднородность их концентрации. При этом жители 5 (из 24) областей — Киевской, Житомирской, Ровенской, Волынской и Черниговской — получили 60 % всей 10-летней коллективной дозы наружного облучения, а Житомирской, Ровенской и Киевской — еще и 80 % всей коллективной дозы внутреннего облучения.

Общеизвестно, что избыточное поступление в организм радионуклидов может вызвать иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания, повреждение наследственного аппарата, врожденные пороки развития.

Воздействие техногенных загрязнителей особенно опасны для здоровья детей в силу их повышенной чувствительности. Влияние неблагоприятных и в том числе радиационных факторов может задержать развитие иммунной системы или даже привести к инволюции

ее отдельных органов. Даже минимальные дозы ионизирующего излучения, в том числе и обусловленного природным фоном, обладают канцерогенным действием, и их нельзя считать абсолютно безопасными [1].

Влияние техногенного загрязнения окружающей среды может привести к подавлению формирования поствакцинального иммунитета, хотя механизмы данного явления до конца еще не выяснены. Их изучение представляется важным как в рамках совершенствования вакцинопрофилактики, так и в целях познания защитных механизмов в отношении канцерогенов, а также факторов биологической природы (бактерии, вирусы) [2].

В 90-х гг. страны Восточной Европы пережили эпидемию дифтерии, отмечено также повышение заболеваемости корью, коклюшем, эпидемическим паротитом. Такое неблагополучие нельзя объяснить только социальными переменами последних лет, так как «прослойка» восприимчивого населения формировалась в течение последних двух десятилетий. В последние годы (2000–2001) в Украине отмечается стабилизация заболеваемости дифтерийной инфекцией — 0,58 на 100 тыс. населения. На фоне снижения заболеваемости и проведения массовых профилактических прививок увеличивается число привитых среди заболевших, что вполне объяснимо. Однако у привитых согласно действующим схемам вакцинации порой отмечается тяжелое течение болезни, что ставит под сомнение надежность и высокую эффективность применяемой тактики иммунизации, особенно в экологически неблагополучных регионах [3, 4].

В указанных условиях актуальность иммунологического контроля за состоянием поствакцинального иммунитета населения, особенно детского, возрастает. Это важно как в плане эпидемиологического надзора за инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики, так и с позиции оценки влияния изменяющейся экологической обстановки на прививочный иммунитет детей. В связи с этим целью данной работы явилось изучение поствакцинального противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета у детей, проживающих в условиях воздействия различных доз ионизирующих излучений.

Материал и методы. Проведено серологическое обследование детей, проживающих на территории двух районов (Ровенская область), различающихся по воздействию экологических факторов, в частности ионизирующего излучения. В 1-ю группу были включены дети, проживающие в относительно благополучном районе, то есть не вошедшем в перечень населенных пунктов, отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения в результате чернобыльской катастрофы, во 2-ю — дети, проживающие в населенных пунктах, отнесенных к зоне безусловного (обязательного) отселения [5]. Кроме последствий аварии, не исключалось дополнительное облучение населения, отнесенного ко 2-й группе, из-за расположенной вблизи атомной электростанции.

Отбор детей для серологического обследования осуществлялся кластерным методом. На каждого ребенка была заведена специально разработанная карта медико-социологического обследования. Всего было отобрано 150 детей (по 75 в каждой группе) в возрасте от 3 до 10 лет, которые были привиты АКДС- и АДС-вакцинами согласно календарю профилактических прививок.

Уровни противодифтерийных и противостолбнячных антител изучали в реакции пассивной гемагглютинации с коммерческими эритроцитарными диагностикумами производства АОТ «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия), активность дифтерийного диагностикума — 1 : 1280, столбнячного — 1 : 1280.

Состояние антитоксического иммунитета против дифтерии определяли по следующим критериям: титры 0; 1 : 20 оценивали ниже

«защитных»; титры 1 : 40, 1 : 80 — как минимальные и низкие «защитные»; 1 : 160–1 : 1280 — как средние и высокие «защитные». Уровни иммунитета против столбняка определяли по следующим критериям: титры 0; 1:10 оценивали ниже «защитных»; титры 1 : 20, 1 : 40 — как минимальные и низкие «защитные»; титры 1 : 80–1 : 1280 — как средние и высокие «защитные».

Результаты и их обсуждение. Изучение специфического гуморального иммунитета в наблюдаемых группах в отношении дифтерии и столбняка, выявило некоторые различия в уровнях антител (таблица).

Как видно из представленных данных, во 2-й группе обследуемых было выявлено (24,0±4,2) % детей, восприимчивых к дифтерии, а в 1-й — 4,0 %. Детей со средними и высокими «защитными» титрами противодифтерийных антител в 1-й группе было в 1,8 раза больше, чем во 2-й (t = 7,3). Восприимчивых к столбняку во 2-й и 1-й группах оказалось одинаковое число детей — 2,7 %. При этом детей со средними и высокими «защитными» титрами в 1-й группе обнаруживали в 1,4 раза чаще, чем во 2-й (t = 3,7).

Согласно проведенному медико-социологическому анализу установлено, что среди обследованных 1-й группы 26 (37,7 %) детей состоят на диспансерном учете. Из этих 26 детей у 10 (38,4 %) был сочетанный диагноз (частоболеющие и железодефицитная анемия, частоболеющие и диффузный зоб). У 16 (61,5 %) находящихся на диспансерном учете детей была выявлена анемия, у 5 (19,2 %) — диффузный зоб, а 9 (34,6 %) детей состояли на диспансерном учете как часто и длительно болеющие простудными заболеваниями.

Во 2-й группе на диспансерном учете состояло всего лишь 9 детей (12 %) с различной патологией: дискинезия желчевыводящих путей (1), микрокардиострофия (2), бронхит (1), нефропатия (1), астигматизм (1), косоглазие (1), перинатальная гипотрофия (1) и риск заболевания туберкулезом (1).

Таким образом, несмотря на то, что в 1-й группе оказалось больше детей, состоящих на диспансерном учете, удельный вес защищенных от дифтерии и столбняка составил более 90 %, что свидетельствует об эффективности

Показатели напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку у детей, проживающих на территории с различным действием ионизирующего излучения (n=75), (%±t)

Группа	Уровни антител к инфекциям					
	дифтерия			столбняк		
	0; 1:20	1:40, 1:80	1:160-1:1280	0; 1:10	1:20, 1:40	1:80-1:1280
1-я	4,0±2,2	16,0±4,2	80,0±4,6	2,7±1,8	8,0±3,1	89,3±3,5
2-я	24,0±4,2	30,7±5,3	45,3±5,7	2,7±1,8	32,0±5,3	65,3±5,4

иммунизации в этом районе. А в группе детей, проживающих на территории с повышенным радиоактивным фоном, число защищенных от дифтерии составляет всего 76 % (57). В отношении столбняка число защищенных лиц хотя и превышает 90 % в каждой из групп, однако во 2-й группе число лиц со средними и высокими «защитными» титрами было заметно ниже.

Выводы

1. Установлено неблагоприятное влияние ионизирующего излучения на состояние специфического иммунитета к дифтерии и столбняку детского населения, проживающего в ус-

ловиях территорий с повышенным радиоактивным фоном.

2. Показатели популяционного поствакцинального иммунитета детей к «управляемым» инфекциям могут рассматриваться не только как прогностический критерий эпидемического процесса, но и как индикатор экологического неблагополучия территории, в частности в отношении ионизирующей радиации.

3. Данные изучения напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку детского населения, проживающего на экологически неблагополучной территории, свидетельствуют о необходимости разработки адаптированной тактики иммунизации детей.

Список литературы

1. Маркевич В.Е., Загородний М.П. Імунологічна реактивність дітей, які проживають в умовах дії малих доз іонізуючого випромінювання та промислових викидів. *Врач. дело* 1999; 3: 49–52.
2. Димитриев Д.А., Румянцева Е.Г. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему. *Гигиена и санитария* 2002; 3: 68–71.
3. Федоров Е.І., Подаваленко А.П. Особливості епідемічного процесу дифтерійної інфекції серед дитячого населення Харківської області. *Укр. міжвідомча збірка «Дитячі інфекції»*. К.: Здоров'я, 2002; 29: 11–17.
4. Чумаченко Т.О., Подаваленко А.П., Зверева Н.Л. та ін. Вплив забруднення повітря викидами автотранспорту на післящеплювальний імунітет дітей дошкільного віку. *Зб. тез допов. наук.-практ. конф. «Актуальні питання гігієни та екології безпеки України»*. К., 2003: 191–192.
5. Ядерная энциклопедия. Под ред. А.А. Ярошинской. М.: Благотворит. фонд Ярошинской, 1996. 656 с.

ОСОБЛИВОСТІ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ У ДІТЕЙ, ЯКІ Мешкають НА ТЕРИТОРІЇ З РІЗНИМ РАДІОАКТИВНИМ ФОНОМ

Е.І. Федоров, А.П. Подаваленко, А.П. Резников, В.О. Мороз, Ю.С. Муха, Н.М. Котяш

Вивчений поствакцинальний протидифтерійний та протиправцевий імунітет у дітей, які мешкають в умовах дії різних доз іонізуючого випромінювання. Встановлено негативний вплив радіації на стан специфічного імунітету до дифтерії та правця дитячого населення. Проведені дослідження свідчать про необхідність розробки адаптованої тактики імунізації дітей на екологічно небезпечних територіях.

Ключові слова: радіація, поствакцинальний імунітет, дифтерія, правець.

FEATURES OF THE POSTVACCINAL DIPHTHERIA AND TETANUS IMMUNITY OF CHILDREN, LIVING IN CONDITIONS OF DIFFERENT DOSES OF IONIZING RADIATION

E.I. Fedorov, A.P. Podavalenko, A.P. Reznikov, V.A. Moroz, Yu.S. Mukha, N.M. Kotyash

It was studied postvaccinal antidipterial and antitetanic immunity in children living in conditions of different doses of ionizing radiation influencing. The unfavorable influencing of radiation on condition of particular immunity of the children's population to diphtheria and tetanus fixed. The conducted researches testify to necessity of mining of adapted tactics of children immunization in ecological unfavorable territories.

Key words: irradiation, postvaccinal immunity, diphtheria, tetanus.

НАПРАВЛЕНІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ З HELLP-СИНДРОМОМ

О.П. Тянько

Харківський державний медичний університет

Стаття присвячена визначенню імунологічного статусу у вагітних з HELLP-синдромом. Встановлено розвиток імунодефіциту за вторинним супресорним варіантом і провідна роль аутоімунного компонента в патогенезі розвитку даного синдрому.

Ключові слова: вагітність, HELLP-синдром, імунологічний статус, аутоімунний компонент.

У період демографічної кризи в Україні, низького соціально-економічного рівня, екологічних негараздів лікарі-акушери несуть особисту відповідальність за кожну народжену дитину та жінку, що народжує [1, 2].

Пізні гестози вагітних є одним з головних і найчастіших ускладнень гестаційного процесу, що в структурі материнської смертності займає одне з перших місць. HELLP-синдром — це тяжке ускладнення пізнього гестозу.

У сучасній вітчизняній літературі недостатньо відомостей про HELLP-синдром, незважаючи на те, що ця недуга супроводжує важкий перебіг гестозу у 4–12 % випадків і характеризується високою материнською (до 75 %) та перинатальною (79 на 1000) смертністю [3–7].

У зв'язку з викладеним метою даного дослідження стало визначення особливостей імунологічних зрушень у вагітних з HELLP-синдромом.

Матеріал і методи. Досліджено 32 жінки, у яких перебіг вагітності ускладнився HELLP-синдромом. Вік вагітних коливався від 22 до 38 років. У 21 (65,6 %) жінки HELLP-синдром розвинувся на тлі хронічного вірусного гепатиту В; у 11 (34,4 %) — при наявності в анамнезі хронічного криптогенного гепатиту, у 3 з них — на тлі хронічного реактивного гепатиту. У 26 (81,3 %) констатовано прееклампсію тяжкого ступеня; у 6 (18,8 %) — прееклампсію середнього ступеня. 22 (68,9 %) жінки з групи, що досліджувалася, скаржилися на нудоту, блювоту; 26 (81,3 %) — на біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї; 23 (71,9 %) — на головний біль, затуманення зору; 20 (62,5 %) — на виражені набряки. Під час розвитку клінічної маніфестації HELLP-синдрому з наявністю класичної тріади симптомів (гемолізу, підвищення рівня трансаміназ, тромбоцитопенії) передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось у 7 (21,9 %) жінок, ДВЗ-синдром — у 15 (46,9 %), ниркова недостатність — у 2

(6,25 %), набряк легенів — у 2 (6,25 %), внутрішньочерепний крововилив — у 3 (9,4 %); розривів печінки не спостерігалось. Клінічне дослідження передбачало опитування жінок, з'ясування анамнезу життя, перенесених захворювань, детальний аналіз менструальної та дітородної функції, вивчення функціонального стану органів і систем, даних зовнішнього акушерського та піхвового дослідження. Особлива увага при зборі анамнезу приділялась виявленню особливостей репродуктивної функції, перенесеним екстрагенітальним і гінекологічним захворюванням.

Проводилось загальноприйняте лабораторне і клініко-інструментальне обстеження вагітних (клінічний аналіз крові, сечі, група крові та Rh-фактор, біохімічне дослідження крові, коагулограма, ЕКГ (матері та плоду). Визначення маркерів вірусного гепатиту проводилось за допомогою стандартних наборів тест-систем.

Для вивчення імунологічних показників у сироватці крові проводили тести першого і другого порядку, які характеризують основні показники клітинної та гуморальної ланок імунітету і стан фагоцитуючих клітин. Клітинні показники імунітету (вміст Т- та В-лімфоцитів, субпопуляції Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів) вивчали в цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ) класів CD3⁺; CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc. (USA). При цьому МКАТ класу CD3⁺ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4⁺ — до популяції Т-хелперів/індукторів, CD8⁺ — Т-супресорів/кілерів; CD22⁺ — до В-клітин. В якості літичної суміші використовували кролячу сироватку, яка була перевірена на нетоксичність.

Обчислювали імунорегуляторний індекс CD4/CD8, під яким розуміли співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Lh/Ls). Імунологічні зсуви оцінювали методом «імунологічного компасу» [8].

Функціональну активність лімфоцитів досліджували в реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ), у тому числі спонтанній та індукованій фітогемаглютиніном (ФГА) та екстрактом печінкової тканини.

Вираженість аутоімунних реакцій до тканинних аутоантигенів — комплексного плацентарного (КПА), тимусного (ТА) та ліпопротеїду печінки людини (ЛПЛ), оцінювали за допомогою реакції гальмування міграції лімфоцитів (РГМЛ) капілярним способом [8].

Вміст ЦІК у сироватці крові визначали шляхом преципітації в розчинах поліетиленгліколу (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 ум. од. із застосуванням модифікованого способу. Вміст фракцій дрібно- (<11S), середньо- (11S-19S) і великомолекулярних (>19S) імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації в 6; 3,5 і 2% -вих розчинах ПЕГ з молекулярною масою 6000 ум. од.

Рівень сироваткових імуноглобулінів визначали способом радіальної імунодифузії в агарозному гелі з моноспецифічними антисироватками, що містять антитіла до IgA, IgM, IgG з наступним виміром діаметра кільця преципітації, який залежить від концентрації даного імуноглобуліну в дослідженій сироватці [8]. Результати враховували після інкубації чашечок Петрі в термостаті протягом 48 год.

Активність лізоциму в сироватці крові вивчали нефелометричним методом за В.Г. Доронейчуком, титр пропердину — модифікованим методом А.М. Яковлевої з співавт.; вміст комплементу визначали гемолітичним методом титрування по 50% -вому гемолізу [8].

Результати. Дослідження показали, що під час розвитку даного ускладнення вагітності мали місце виражені порушення імунологічних показників. Вони характеризувалися наявністю вираженої Т-лімфопенії, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який полягав у переважному зменшенні числа CD4⁺-клітин (Т-хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження кількості Т-супресорів/кілерів (CD8⁺-лімфоцити). Так, рівень тотальної популяції Т-клітин (CD3⁺) у вагітних II триместру був знижений у середньому в 1,6 раза порівняно з нормою у відсотковому відношенні і вдвічі — в абсолютному вирахованні та в III триместрі — у 1,6 раза і втричі відповідно.

Індивідуальний аналіз імунограм показав, що в II триместрі рівень CD4⁺-клітин (Т-хелпери/індуктори) до початку лікування дорівнював у середньому (18,21±0,60) % (при нормі (44,42±1,76) %; p<0,01), тобто зменшувався в 2,5 раза, а в III триместрі кратність різниці даних показників складала лише 1,7 раза (p<0,01). Щодо рівня Т-супресорів/кілерів, то кратність зниження числа CD8⁺-клітин скла-

дала в середньому 1,5 раза як для II, так і III триместру вагітності. Отже, при розвитку HELLP-синдрому в II триместрі відбувалося переважне пригнічення хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів на фоні меншого — супресорної, тоді як в III триместрі обидві субпопуляції зменшувалися майже однаково. Внаслідок цього імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який відбиває співвідношення хелперів і супресорів, мав чітко виражену тенденцію до зниження в II триместрі, досягаючи в середньому значення 0,82±0,01 (при нормі 1,38±0,03; p<0,001), тобто в 1,7 раза, тоді як в III триместрі кратність різниці показника складала лише 1,2 раза (при нормі 1,27±0,07; p<0,01). Клінічним відображенням цієї закономірності був важчий перебіг HELLP-синдрому в II триместрі вагітності. Поряд із цим у вагітних відзначалося зниження показників як спонтанної бластної трансформації, так і індукованої ФГА та ЛПЛ, що свідчило про пригнічення функціональних можливостей лімфоцитів. Так, показник спонтанної РБТЛ знижувався в середньому в 1,6 раза (p<0,05), індукованої ФГА і ЛПЛ — у 1,4 раза (p<0,05). Отже, істотної різниці між цими показниками щодо терміну виникнення HELLP-синдрому не відзначено.

Таким чином, при вивченні показників клітинного імунітету в II та III триместрах встановлено, що при розвитку HELLP-синдрому розвиваються глибокі імунні зсуви. При використанні методу «імунологічного компасу» їх можна було охарактеризувати як відносний супресорний варіант вторинного імунодефіциту. При цьому відзначається, що значні імунологічні зсуви мали місце при ранньому виникненні HELLP-синдрому.

Поряд із суттєвими змінами клітинного імунітету у вагітних спостерігалось значне зростання концентрації ЦІК у сироватці крові. Так, при розвитку «гострої печінки» в II триместрі кратність зростання даного показника складала в середньому 1,5 раза (p<0,001), тоді як в III — 1,6 раза (p<0,001). Дослідження молекулярного складу ЦІК у цих вагітних дозволило виявити також істотні зсуви в їх молекулярному складі. Індивідуальний аналіз імунограм, отриманих у II та III триместрах вагітності, показав, що в складі ЦІК переважали найбільш патогенні середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярні (<11S) імунні комплекси. Дійсно, відносний вміст дрібно- та середньомолекулярних імунних комплексів як найпатогенніших у вагітних з HELLP-синдромом у II триместрі збільшувався в 1,6 і 1,2 раза відповідно та в III триместрі до (39,22±1,89) % (при нормі (29,20±2,21) %, тобто в 1,3 раза; p<0,05) для <11S і (43,67±1,24) % (при нормі (34,30±1,62) %, що було вище, ніж в 1,3 раза; p<0,05) —

для (11S-19S) імунних комплексів. Сума даних фракцій ЦІК досягала в середньому $(73,17 \pm 1,21) \%$ ($p < 0,01$) у вагітних у II триместрі та $(82,99 \pm 2,02) \%$ ($p < 0,01$) — у III. Поряд із цим частка великомолекулярних ЦІК істотно знижувалась, причому в II триместрі до $(26,83 \pm 1,12) \%$ (при нормі $(45,23 \pm 1,38) \%$, тобто в 1,7 раза; $p < 0,01$) та в III майже вдвічі, тобто в середньому $(17,11 \pm 1,14) \%$ (при нормі $(36,50 \pm 2,30) \%$) ($p < 0,01$).

Із викладеного видно, що при виникненні HELLP-синдрому в III триместрі вагітності відзначалися більш суттєві зсуви вивчених гуморальних факторів імунітету. Можливо, більш істотне зростання рівня ЦІК в пізні терміни гестації було пов'язане не лише з порушенням функції печінкової паренхіми, але й зі змінами в плаценті, у тому числі функціонального стану матково-плацентарного бар'єра, який у III триместрі зазнає найбільшого навантаження.

Вивчення фагоцитарної активності моноцитів показало, що у вагітних з HELLP-синдромом мало місце максимальне пригнічення активності ФАМ. При цьому простежувалася деяка залежність зниження індексів ФАМ від терміну виникнення HELLP-синдрому. Так, у II триместрі кратність зниження ФІ складала в середньому 2,2 раза (що дорівнювало $13,4 \pm 0,3$; $p < 0,01$), а в III триместрі — в 2,1 раза (при нормі $29,4 \pm 1,5$; $p < 0,01$); значення ІА зменшувалося в 1,7 і 1,6 раза відповідно.

Індекс ГММ був знижений у порівнянні з нормою у середньому в 1,6 раза у II ($18,2 \pm 2,5$); $p < 0,01$ та вдвічі у III триместрі вагітності, що дорівнювало $(15,1 \pm 1,2) \%$; $p < 0,01$).

При дослідженні стану неспецифічної антиінфекційної резистентності встановлені також максимальні її порушення. При цьому рівень лізоциму зменшувався в середньому в 2,1 раза при розвитку HELLP-синдрому в II триместрі ($5,34 \pm 0,02$) мкг/мл; $p < 0,01$) та в 1,7 раза — у III (при нормі $(11,36 \pm 0,04)$ мкг/мл; $p < 0,01$). Титр пропердину коливався в межах 1:14–1:8

при нормі для вагітних 1:100–1:25. Так, у II триместрі вагітності він спадав в 2,6 раза (складаючи $0,087 \pm 0,012$ при нормі $0,032 \pm 0,001$; $p < 0,001$) та в III триместрі у 2,3 раза, що дорівнювало $0,072 \pm 0,062$ при нормі $0,031 \pm 0,001$ ($p < 0,01$). Аналогічна динаміка була зазначена і при дослідженні стану ферментативної системи комплементу. При цьому титр комплементу у вагітних з HELLP-синдромом зменшувався в середньому в 3,2 раза для пацієток II триместру (що дорівнювало $0,096 \pm 0,002$; $p < 0,01$) та 2,8 раза для вагітних у III триместрі ($p < 0,001$).

Отже, у цілому можна вважати, що при розвитку HELLP-синдрому в II триместрі вагітності виявлялися найбільші зрушення клітинних показників імунітету та факторів НАР, тоді як при його виникненні в III триместрі на перший план виходило значне зростання патогенних середньомолекулярних імунних комплексів на фоні максимального збільшення рівня загальних ЦІК.

Важливо, що викладені зміни імунного статусу відмічені за 7–10 діб до розвитку клінічної маніфестації HELLP-синдрому, тобто передували розвитку цієї патології. Зважаючи на це, слід зауважити, що своєчасне визначення імунологічних зсувів дозволить вжити заходів щодо профілактики розвитку HELLP-синдрому.

Висновки

1. У жінок з пізніми гестозами та хронічною патологією гепатобіліарної системи в 2,6 раза підвищується ризик розвитку HELLP-синдрому.

2. При розвитку HELLP-синдрому в II триместрі вагітності виявляються найбільші зрушення клітинних показників імунітету та факторів НАР.

3. При виникненні HELLP-синдрому в III триместрі на перший план виходить значне зростання патогенних середньомолекулярних імунних комплексів на фоні максимального збільшення рівня загальних ЦІК.

Список літератури

1. Гойда Н.Г. Шляхи зниження материнської смертності при операції кесарева розтину у вагітних з екстрагенітальною патологією. ПАГ 1999; 5: 66–68.
2. Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных. Мед. помощь 1994; 2: 23–26.
3. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Белякова Г.И. HELLP-синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов 1997; 2: 33–37.
4. Сидорова И.С. Поздний гестоз. М.: Медицина, 1996. 222 с.
5. Goodlin R.S. Preeclampsia as the great impostor. Amer. J. Obstet. Gynec. 1991; 164: 1577–1581.
6. Голова В.Я., Чернега М.Я. ХЕЛЛП-синдром. Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. К.: Друк, 1999. 260 с.
7. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартаков В.П. HELLP-синдром при тяжелой форме гестоза. Вестник интенсивной терапии 1992; 2–3: 17–19.
8. Чернущенко Е.Ф. Актуальные вопросы диагностики нарушений иммунной системы. Лаборат. диагностика 1996; 1: 44–50.

НАПРАВЛЕННОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С HELLP-СИНДРОМОМ**О.П. Тянько**

Статья посвящена определению иммунологического статуса у женщин с HELLP-синдромом. Установлены развитие иммунодефицита по вторичному супрессорному варианту и ведущая роль аутоиммунного компонента в патогенезе развития данного синдрома.

Ключевые слова: беременность, HELLP-синдром, иммунологический статус, аутоиммунный компонент.

WAYS OF IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN PREGNANT'S WITH HELLP-SYNDROM**О.Р. Тянько**

The work is devoted to the determination of the state of immunological complex in women with HELLP-syndrom. The presence of immunological disturbances (type 2, hyposuppressor) and the leading role of autoimmune component in the pathogenesis of this syndrome were proved.

Key words: pregnancy, HELLP-syndrome, immunological state, autoimmune component.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДОСТРОГО САЛЬПИНГООФОРИТА

*В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, В.В. Лазуренко,
О.В. Мерцалова, Д.И. Конько*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены клинико-иммунологические особенности подострого сальпингоофорита у 63 больных. Установлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Результаты исследований диктуют необходимость проведения иммунодиагностических и иммунокорректирующих мероприятий у больных с подострым сальпингоофоритом.

Ключевые слова: *подострый сальпингоофорит, иммунный статус, иммунокоррекция.*

Распространенность воспалительных заболеваний половых органов, по данным МОЗ Украины, составляет 60–65 % среди всех гинекологических заболеваний, а 20–25 % больных нуждаются в стационарном лечении [1]. На современном этапе в структуре воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин произошли существенные изменения — почти у 75 % больных процесс локализуется в придатках матки [2]. Эволюция клинического течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов привела к преобладанию процессов без яркой клинической картины, стертым, малосимптомным их формам [3, 4]. В последние годы в этиологической структуре заболевания возросла роль условно-патогенных микроорганизмов, наблюдается снижение эффективности антибактериальной терапии [5, 6].

В основе хронизации и рецидивирующего течения воспаления придатков матки, наряду с патогенными свойствами микроорганизмов, лежат нарушения в иммунной системе. В свою очередь, изменения иммунного гомеостаза при воспалении придатков матки являются ключевым звеном патогенеза данного заболевания. Однако данные, характеризующие иммунные нарушения при воспалении придатков матки, остаются крайне противоречивыми, а существующая иммунокорректирующая терапия не всегда эффективна [1, 7, 8].

В связи со сказанным целью данной работы явилось изучение клинико-иммунологических особенностей подострого воспаления придатков матки и возможности их коррекции с использованием препарата «Гемокорд».

Материал и методы. Под наблюдением находились 63 женщины с клиническими про-

явлениями подострого сальпингоофорита в возрасте 18–36 лет, средний возраст — (26,3±3,8) лет. В ходе лечения больные были разделены на две группы. 32 больным (группа сравнения) была проведена традиционная противовоспалительная терапия. Остальные пациентки (основная группа — 31 женщина) помимо общепринятого лечения получили однократную трансфузию криоконсервированных гемопоэтических клеток кордовой (пуповинной) крови в виде препарата «Гемокорд», разработанного в Харьковском ИПКиК. Препарат вводили после окончания курса антибиотикотерапии. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых женщин, в анамнезе которых отсутствовали гинекологические заболевания и за 6 месяцев до обследования не наблюдалось каких-либо воспалительных процессов.

Комплекс диагностических мероприятий включал общеклинические методы исследования; ультразвуковое трансабдоминальное сканирование, иммунологическое и биохимическое исследование периферической крови, коагулограмма, микробиологическое (бактериологическое и бактериоскопическое) исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры. Для оценки иммунной системы определяли количество лимфоцитов периферической крови, исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и Т-супрессоров в иммунофлюоресцентном тесте с помощью моноклональных антител (МА). Использовали МА ООО «Сорбент» (Россия) для идентификации лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ (тотальная популяция Т-клеток); CD4⁺ (Т-хелперы); CD8⁺ (Т-супрессоры); CD19⁺ (В-лимфоциты); вычисляли иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺). Для оценки функ-

ционального состояния В-лимфоцитов и состояния системного гуморального иммунитета определяли содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии Манчини.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента-Фишера, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Давность заболевания у больных варьировала от 4 месяцев до 10 лет. Большинство пациенток (69,9 %) ранее уже неоднократно получали противовоспалительное лечение. Боли внизу живота различной степени выраженности отмечали практически все больные. Жалобы на патологические выделения из половых путей предъявляли 47 (74,6 %) женщин.

При выяснении анамнеза были получены следующие данные. 21 (33,3 %) женщина начало заболевания связывала с искусственным прерыванием беременности, 16 (25,4 %) — с переохлаждением, 5 (7,9 %) — с использованием ВМК, 2 — с патологическими родами, у 19 (30,2 %) пациенток причина заболевания осталась не установленной. Нарушение менструальной функции имело место у 34 (54,0 %) женщин. В возрасте до 18 лет половую жизнь начали 35 (55,5 %) больных, у 28 (44,4 %) в анамнезе имело место искусственное прерывание беременности, у 6 (9,5 %) — самопроизвольный аборт. Бесплодие выявлено у 13 (20,6 %) больных. Различные внутриматочные вмешательства имели место у 35 (55,6 %) пациенток. 18 (28,6 %) женщин лечились по поводу эрозии шейки матки, 4 (6,4 %) — перенесли метророздометрит.

Температура тела была субфебрильной у 19 (30,2 %) женщин, выше $37,8^{\circ}\text{C}$ — у одной (1,6 %). Живот при пальпации был болезненным у 18 (28,6 %) женщин.

При бимануальном исследовании болезненность придатков матки была выявлена у всех женщин основной группы, патологические изменения придатков матки — у 54 (85,7 %). Двустороннее поражение придатков матки было у 56 (88,8 %) женщин. Эрозия шейки матки при поступлении в стационар выявлена у 10 (15,9 %) пациенток.

Данные ультразвукового исследования в 84,1 % наблюдений соответствовали клиническому диагнозу.

Бактериоскопическое исследование показало II степень чистоты влагалища у 16 (25,4 %) больных, III — у 43 (68,3 %), IV — у 4 (6,3 %). При этом грибы рода *Candida albicans* были выявлены у 14 (22,2 %) больных, *Gardnerella vaginalis* — у 13 (20,6 %), трихомонады — у 4 (6,3 %), лептотрикс — у 3 (4,8 %). При бактериологическом исследовании стафилококк был

высеян у 41 (65,1 %) больной, стрептококк — у 15 (23,8 %), грибы рода *Candida albicans* — у 14 (22,2 %), *E. coli* и энтеробактер — у 10 (15,9 %), *Enterococcus faecalis* — у 9 (14,3 %), коринебактерии — у 6 (9,5 %). У остальных больных были выявлены *Haemophilus influenzae*, энтеробактерии, клебсиеллы, моракселлы, цитробактер. Ассоциации микроорганизмов были выявлены у 41 (65,1 %) больной, ассоциации из 2 микроорганизмов — у 26 (41,3 %), из 3 — у 13 (20,6 %), из 4 — у 2 (3,2 %) женщин. Наиболее часто выявлялись ассоциации стафилококк + грибы рода *Candida*; стафилококк + коринебактерии; стафилококк + *E. coli* + *Enterococcus faecalis*.

При изучении иммунологических показателей обращало на себя внимание статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов у больных с подострым сальпингоофоритом по отношению к контролю, что свидетельствовало об угнетении Т-клеточного звена иммунитета (таблица). В то же время статистически достоверной разницы в содержании Т-супрессоров между больными и здоровыми женщинами не наблюдалось ($p > 0,05$). Это приводило к достоверному ($p < 0,05$) снижению иммунорегуляторного индекса $T_{\text{хелп}}/T_{\text{супр}}$ в группе больных с воспалением придатков матки, что свидетельствует об иммунологической недостаточности по вторичному супрессорному варианту и предрасполагает к хронизации заболевания и его рецидивированию. Достоверная разница в относительном количестве В-лимфоцитов у больных и здоровых женщин отсутствовала ($p > 0,05$). Весьма важным является достоверное ($p < 0,05$) повышение числа О-лимфоцитов в группе больных женщин. Таким образом, при исследовании клеточного иммунитета больных с подострым сальпингоофоритом наиболее значительные нарушения выявлены в Т-звене. У всех больных до лечения наблюдали достоверно ($p < 0,05$) высокий уровень ЦИК, а также IgG. В то же время количество IgA у больных женщин было достоверно ($p < 0,05$) снижено.

Как следует из таблицы, показатели, характеризующие поглотительную активность нейтрофилов периферической крови, были достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин с сальпингоофоритом по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о компенсаторном напряжении поглотительной функции нейтрофилов. Изменения же бактерицидной активности и переваривающей способности (индекс завершенности фагоцитоза) нейтрофилов у больных женщин были достоверно снижены ($p < 0,05$).

Представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения в ходе лечения адекватной иммунокоррекции.

*Иммунологические показатели у больных с подострым сальпингоофоритом
в зависимости от метода лечения (M±m)*

Показатель иммунитета	Здоровые женщины (контрольная группа) (n=30)	Больные до начала лечения (n=63)	Группа сравнения после традиционного лечения (n=32)	Основная группа после лечения гомеопатией (n=31)
Лимфоциты, %	32,00±0,79	26,00±1,55*	22,0±1,8*	30,81±2,03 [@]
Т-лимфоциты, %	66,00±2,21	52,81±1,94*	48,84±1,96*	69,72±3,70 ^{#@}
Т-хелперы, %	36,00±2,46	27,41±1,87*	24,90±1,62*	36,60±2,99 ^{#@}
Т-супрессоры, %	22,00±1,41	21,62±1,45	22,50±1,71	22,13±2,19
В-лимфоциты, %	10,20±0,96	11,83±1,13	13,26±1,29	10,90±0,88
ИРИ, у.е.	1,65±0,12	1,27±0,10*	1,11±0,09*	1,65±0,13 ^{#@}
О-лимфоциты, %	12,00±0,94	22,32±1,45*	24,33±1,67*	8,4±0,6* ^{#@}
IgM, г/л	1,12±0,12	1,35±0,08	1,26±0,10	1,19±0,07 [@]
IgG, г/л	10,20±0,51	14,45±0,78*	12,78±0,67*	11,06±1,02 [#]
IgA, г/л	3,60±0,28	2,37±0,17*	2,41±0,23	3,14±0,28 ^{#@}
ЦИК, у.е.	52,00±4,54	130,52±11,61*	113,5±11,0*	80,70±4,55* ^{#@}
Фаг. нейтроф., %	74,8±2,2	88,00±3,42*	98,00±2,63*	86,51±2,18* [@]
Фаг. число, у.е.	3,33±0,32	3,80±0,38	4,21±0,33	4,00±0,24
Бакт. активность нейтроф., %	42,00±1,04	27,52±0,68*	32,60±0,81* [#]	39,82±0,99 ^{#@}
ИЗФ, у.е.	1,20±0,08	0,76±0,03*	0,84±0,06*	1,12±0,02 ^{#@}

Примечание. p<0,05; * достоверность различий по отношению к здоровым; # между группами до и после лечения; @ между сравнительной и основной группами.

После комплексного лечения у больных группы сравнения статистически достоверно изменился только показатель бактерицидной активности нейтрофилов (p<0,05). Статистически достоверного изменения остальных иммунологических показателей у пациенток группы сравнения после лечения выявлено не было. При этом относительное количество лимфоцитов, тимусзависимых лимфоцитов, Т-хелперов, а также ИРИ у женщин этой группы еще более снижались и достоверно отличались от соответствующих показателей здоровых женщин (p<0,05).

У женщин основной группы после лечения было отмечено статистически достоверное (p<0,05) повышение относительного количества лимфоцитов, тимусзависимых, а также Т-хелперов. Было выявлено снижение относительного количества Т-супрессоров (p>0,05). Такое перераспределение Т-субпопуляций лимфоцитов приводило к достоверному (p<0,05) повышению ИРИ. Относительное количество В-лимфоцитов достоверно не менялось, а относительное содержание О-лимфоцитов достоверно снижалось (p<0,05). Кроме того, в результате проведенного лечения происходило достоверное снижение уровня ЦИК и IgG (p<0,05). Обращала на себя внимание также статистически достоверная нормализация переваривающей и бактерицидной активности нейтрофилов (p<0,05).

После традиционного лечения клиническое выздоровление отмечено у 17 (53,1 %) женщин, улучшение состояния — у 12 (37,5 %). У 3 (9,4 %) пациенток проведенное лечение результата не дало.

После комплексного лечения с использованием трансплантации криоконсервированных гемопоэтических клеток cord blood клиническое выздоровление наступило у 29 (93,5 %) пациенток, улучшение состояния отмечено у 2 (6,5 %) женщин. В процессе лечения больных, получавших гомеопатический препарат, побочных реакций не наблюдалось.

Выводы

1. В настоящее время среди возбудителей воспалительных заболеваний придатков матки преобладают (независимо в монокультуре или в ассоциации) стафилококки, стрептококки, различные представители семейства Enterobacteriaceae, Gardnerella vaginalis.

2. Подострый сальпингоофорит приводит к выраженным изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что можно рассматривать как комбинированный тип нарушений иммунного статуса.

3. Выявленные нарушения иммунологических механизмов у больных с подострыми воспалительными заболеваниями придатков матки обуславливают необходимость их свое-

временной диагностики и адекватной иммунокоррекции.

4. Использование в комплексном лечении подострых сальпингоофоритов трансплантации криоконсервированных гемопоэтических

клеток кордовой крови свидетельствует о том, что препарат «Гемокорд» обладает выраженным клиническим и иммунокорригирующим эффектом.

Список литературы

1. Венцківський Б.М., Чурилов А.В. Гнійно-запальні захворювання придатків матки. Педіатр., акуш. та гінекол. 2002; 2: 108–114.
2. Стрижачков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М., 1996. 255 с.
3. Грищенко В.И., Суббота Н.П., Питько В.А. Состояние иммунитета у больных с подострым сальпингоофоритом после трансплантации криоконсервированной хориальной ткани. Проблемы криобиологии 2000; 2: 102–106.
4. Савельева Г.М., Антонова Л.В., Евсеев А.А. Значение дополнительных методов исследования в дифференциальной диагностике подострого аднексита. Акуш. и гинекол. 1997; 2: 48–51.
5. Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Казимірко Н.К. та ін. Актуальні питання в гінекології. Чутливість збудників гнійно-запальних процесів до антибіотиків. Вісник асоціації акушерів-гінекологів України 2001; 3 (13): 8–12.
6. Peterson H.B., Walker C.K., Kaht J.G. et al. Pelvic inflammatory disease. Key treatment issues and options. JAMA 1991; 266: 2605–2611.
7. Стельмах О.Е. Стан ендогенної інтоксикації та клітинної ланки імунітету у жінок з гнійно-запальними захворюваннями придатків матки. Вісник наук. досліджень 1999; 1: 38–39.
8. Хамадьянова А.У. Клинико-иммунологические особенности хронического неспецифического сальпингоофорита в стадии обострения и комплексное его лечение с применением L-интерферона. Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов 1999; 1: 29–32.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІДГОСТРОГО САЛЬПІНГООФОРИТУ

В.І. Грищенко, М.О.Щербина, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, Д.І. Конько

Вивчено клініко-імунологічні особливості підгострого сальпінгоофориту у 63 хворих. Установлено зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету. Результати дослідження диктують необхідність проведення імунодіагностичних та імунокоригуючих заходів у хворих на підгострий сальпінгоофорит.

Ключові слова: підгострий сальпінгоофорит, імунний статус, імунокорекція.

CLINICOIMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF SUBACUTE SALPINGO-OOPHORITIS

V.I. Grischenko, N.A. Scherbina, V.V. Lazurenko, O.V. Mertsalova, D.I. Konko

Clinicoimmunological peculiarities of subacute salpingo-oophoritis have been studied in 63 patients. The changes in cellular and humoral immunity links have been established. The results of these studies are indicative of the necessity of immunodiagnostic and immunocorrective measures in the patients with subacute salpingo-oophoritis.

Key words: subacute salpingo-oophoritis, immune state, immunocorrection.

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ В СОЧЕТАНИИ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.Н. Щербина, Л.В. Потапова, О.П. Липко

Харьковский государственный медицинский университет

Сравнительный анализ кольпоскопических картин вирусопозитивных и вируснегативных больных выявил большое разнообразие кольпоскопических данных. Имеется прямая зависимость между количеством вирусинфицированных пациентов и степенью предракового процесса шейки матки.

Ключевые слова: кольпоскопия, шейка матки, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса.

К настоящему времени накоплен многочисленный клинический материал, позволяющий заключить, что воспалительные заболевания женских половых органов являются одной из главных причин поражений шейки матки. Генитальная инфекция, являясь фактором нарушения регенерации в очаге эктопии, ведет к канцерогенезу [1–3]. К наиболее распространенным инфекционным заболеваниям, передающимся половым путем, обнаруживаемым в очаге эктопии, относят вирусную инфекцию (вирус простого герпеса (ВПГ-2) и вирус папилломы человека (ВПЧ) [4, 5]. Существенное значение имеет не только непосредственная диагностика вирусной инфекции, но и регистрация тех изменений, которые происходят в слизистой под влиянием вирусов. Патологические процессы, связанные с ВПГ-2, ВПЧ-инфекцией и локализующиеся в генитальном тракте, имеют ряд особенностей [6, 7].

Целью исследования явилось кольпоскопическое выявление особенностей эпителия шейки матки при фоновых и предраковых процессах.

Материал и методы. Обследовано 216 женщин в возрасте 18–62 лет на наличие ВПГ-2 и ВПЧ. Все обследованные были разделены на 3 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 68 (31,5 %) женщин, не имеющих клинических, кольпоскопических, цитологических изменений эпителия шейки матки. Среди них выделено 9 (13,2 %) вирусоносителей: 3 (33,3 %) — ВПГ-2 и 6 (66,7 %) — ВПЧ. Во 2-ю группу вошли 93 (43,1 %) женщины с фоновыми заболеваниями шейки матки, включающими эктопии (в 12,9 % случаев), лейкоплакии, эндометриоз, полипы цервикального канала, эритроплакии. Доля вирусинфицированных женщин во 2-й группе составила 24 (25,8 %). В 3-ю группу вошли 55 (25,5 %) женщин с предраковыми изменениями шейки матки, из них у 37 (67,3 %) выявлены диспла-

стические изменения шейки матки I–II степени, у 18 (32,7 %) — дисплазия III степени. Частота встречаемости онкотропных вирусов среди обследованных этой группы — 47,3 %.

Всем пациенткам проводили расширенную кольпоскопию шейки матки, забор поверхностного эпителия с шейки матки для проведения ПЦР-диагностики вирусов, у всех взяли цервикальные мазки с поверхности экто- и эндоцервикса для цитологического анализа. Для описания кольпоскопических характеристик использовали классификацию патологических процессов шейки матки, предложенную Е.В. Коханевич [7]. ПЦР-диагностику осуществляли путем выделения ДНК из состава эпителиальных клеток с последующей амплификацией.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. У пациенток с фоновой патологией шейки матки (2-я группа) кольпоскопически эктопия шейки матки представлена цилиндрическим эпителием и различными сочетаниями его с зоной трансформации. Типичные папилломы, выявленные либо кольпоскопически, либо визуально, обнаружены у 16 (17,2 %) больных. Типичные герпетические высыпания, чередующиеся с участками дискератоза неправильной формы, отмечены у 8 (8,6 %) больных.

Папилломы из плоского эпителия (сосочковые локальные и очаговые, ворсинчатые или кондиломатозный кольпит) имели розовый или чаще блестящий белый цвет, шероховатую или плоскую поверхность. Сосочковые папилломы были преимущественно розового цвета, что обусловлено развитой капиллярной сетью папилл. Сосудистая сеть в микропапиллярном эпителии была распределена равномерно, что отличало папилломы от опухолевого поражения, где наблюдается атипичное и хаотичное расположение капиллярных

сосудов. Рисунок в каждом из сосочков был идентичным. В большинстве случаев папилломы носили очаговый характер. Также на шейке матки обнаруживалась незавершенная зона превращения, множественные йодоположительные и йодоотрицательные красные пятна, точечный цервицит с рисунком в виде полей, петель, колец с отсутствием реакции на уксусную кислоту, йодонегативные участки с дискератозом и остроконечными кондиломами влагалища.

Плоские и остроконечные кондиломы, обнаруживаемые в зоне трансформации эктопии, возвышающиеся над поверхностью очагов поражения, имели пальцеобразные выпячивания, нечеткие границы и блестящий белый цвет, обусловленный ороговением клеток плоского эпителия. На пробу с уксусной кислотой папилломатозные участки принимали более бледную окраску, границы папиллом становились более четкими, сосуды адекватно сокращались. Подобный ацетобелый эпителий отмечался у трех пациенток. Йодонегативные поверхности выявлены у 22 (23,7 %) среди вирусопозитивных больных с фоновыми процессами шейки матки.

Выявлено, что папилломы шейки матки и герпетические везикулы в 13 (13,9 %) случаях сочетались с эктопией и зоной доброкачественной трансформации, в 3 (3,2 %) — с наличием ацетобелого эпителия и в 5 (5,4 %) — с йодонегативными зонами. В 2 (2,2 %) случаях «немые зоны» были обусловлены наличием лейкоплакии шейки матки. У 11 (11,8 %) больных выявлен воспалительный процесс, у одной женщины — атипия сосудов, у 10 (10,8 %) — телеангиэктазия.

В группе больных с предопухолевыми процессами шейки матки наблюдается усугубление тяжести кольпоскопических изменений эпителия. При сравнении кольпоскопических картин вируснегативных и вирусопозитивных пациенток среди последних выявлены более тяжелые изменения. Обнаружено, что йодонегативные зоны отмечались в 2 раза чаще у вирусинфицированных женщин, чем у вируснеинфицированных, у этих же больных чаще в 7 раз наблюдалась пролиферирующая лейкоплакия и в 2,2 раза — участки атипических сосудов.

Папилломатозные образования у инфицированных пациенток были представлены плоскими (8 (14,5 %) и остроконечными (5 (9,1 %) кондиломами. Папилломы изолированно не встречались, наблюдалось их сочетание с полями атипичного эпителия, атипическими сосудами, йодонегативными зонами, пролиферирующей лейкоплакией. Папилломы и везикулярные высыпания по виду не отличались от описанных в группе больных с фоновой пато-

логией. Поля атипичного эпителия были представлены как мозаикой, так и пунктацией, однако первая наблюдалась чаще — у 43 (78,2 %) больных. Сочетание кольпоскопически определяемых папиллом с цервикальной неоплазией наблюдалось у 13 (23,6 %), а герпетических везикул — у 3 (5,5 %) обследованных.

Необходимо отметить, что кольпоскопическая картина у вируснегативных пациенток с дисплазиями была разнообразной и имела вид атипичного эпителия.

Наиболее часто поля атипичного эпителия обнаруживались с атипической зоной превращения и йодонегативными участками — у 6 (10,9 %) пациенток; у одной, наряду с описанными изменениями, выявлялся и ацетобелый эпителий, в 3 (5,5 %) случаях зона трансформации атипичного эпителия сочеталась с йодонегативными участками и ацетобелым эпителием, в остальных случаях отмечались различные сочетания атипического эпителия.

У вируснегативных пациенток встречались и доброкачественные изменения, чего не отмечалось у вирусопозитивных больных с цервикальными неоплазиями. У 3 (5,5 %) пациенток обнаружена эктопия, у 8 (14,5 %) — доброкачественная зона трансформации с ретенционными кистами и расширенными сосудами. Воспалительные изменения имелись у 9 (16,3 %) пациенток. Как правило, такие доброкачественные изменения наблюдались одновременно с полями атипичного эпителия и атипической зоной трансформации. У двух больных определялись участки простой лейкоплакии с четкими контурами, неправильной формы, расположенные в I и III кольпоскопических зонах, у одной больной визуализировался одиночный железистый полип шейки матки, имеющий розовый цвет, овальную форму и гладкую поверхность.

Выводы

1. Выявлено большое разнообразие кольпоскопических характеристик шейки матки вирусопозитивных и вируснегативных больных. В основном наблюдались сочетанные поражения шейки матки. У вирусопозитивных больных преобладают признаки нарушенной морфоструктуры эпителия шейки матки, что вероятно, связано с воздействием вирусной инфекции. У этих больных в 1,2 раза чаще наблюдаются поля атипичного эпителия, в 2,5 раза чаще — атипичные сосуды и в 10,5 раз чаще — йодонегативные зоны ($\beta < 0,5$).

2. Папилломавирусная и герпетическая инфекции имеют широкий спектр проявлений, причем по мере усугубления тяжести морфологических изменений эпителия шейки матки нарастает кольпоскопическая картина его атипии.

3. В комплексной терапии вирусинфицированных больных с фоновой и предраковой патологией шейки матки целесообразно специфическое противовирусное лечение.

Список литературы

1. Вишневецкая Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск, 1994. 268 с.
2. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2000: 139–152.
3. Щербина И.Н. Сравнительная характеристика эпителизации эктопии шейки матки после различных видов хирургических вмешательств. Эксперим. і клініч. медицина 2003; 1: 156–161.
4. Paz-Combes C., Zaitzman M., Cirac A., Alvarado P.A. Treatment (Rx) of recurrent human papilloma virus (HPV) infection of the uterine cervix (UC) with recombinant interferon alpha 2b (INF) and as immune prevention of cervical carcinoma (CC) (Meeting abstract). Proc. Annu Meet Am. Soc. Clin. Oncol. 1997; 16: A1340.
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses as carcinomaviruses. In: Klein G. ed. Advances in viral oncology. N.Y.: Raven Press, 1989; 8: 1–26.
6. Иванова И.М., Ганина К.П., Исакова Л.М. Кольпоскопические признаки патологических процессов шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Акуш. и гинекол. 1998; 2: 38–42.
7. Коханевич Е.В., Суменко В.В., Суханова А.А. и др. Диагностика и лечение дисплазий эпителия шейки матки у беременных. Тез. докл. X съезда акуш.-гинекол. Украины. Одесса, 1996: 80–81.

КОЛЬПОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ В ПОЄДНАННІ З ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І.М. Щербіна, Л.В. Потапова, О.П. Ліпко

Порівняльний аналіз кольпоскопічних картин вірусопозитивних і віруснегативних хворих виявив велику різноманітність кольпоскопічних даних. Є пряма залежність між кількістю вірусинфікованих пацієнтів і ступенем передракового процесу шийки матки.

Ключові слова: *кольпоскопія, шийка матки, вірус папіломи людини, вірус простого герпесу.*

COLPOSCOPY CHARACTERISTIC OF CERVIX UTERUS DISEASES IN ASSOCIATION WITH A VIRUS INFECTION

I.N. Scherbina, L.V. Potapova, O.P. Lipko

The comparing analysis of colposcopy viruspositive and virusnegative patients found out a tremendous difference of colposcopy results. With rising of viruspositive the direct dependence is had between the quantity of virus-infected patients and displastic condition of cervix uterus.

Key words: *colposcopy, cervix uterus, virus of humen's papilloma, virus of simplex herpes.*

ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ И ГЕРПЕСАССОЦИАТИВНЫЙ ЭНЦЕФАЛОМЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ

Е.А. Вашеv

Харьковский государственный медицинский университет

Обсуждаются особенности клиники, диагностики и лечения острого энцефалита и энцефаломенингита у герпес-инфицированных детей.

Ключевые слова: герпес-инфекция, клиника, диагностика, лечение, дети.

Герпетическая инфекция, вызванная ДНК-вирусами, относится к числу болезней, клинические особенности и роль которой как в моно-, так и в сочетанной патологии детского возраста окончательно не установлены, несмотря на широкую ее распространенность среди человечества.

В практической педиатрии и детской инфекционной патологии острые энцефалиты и энцефаломенингиты независимо от их этиологии выделяются не столько численностью заболеваний, сколько высокой летальностью заболевших и тяжелыми неврологическими осложнениями у выживших. Герпетические вирусы 1 и 2 типов — представители группы ДНК-вирусов способны к персистенции. Персистенция, как известно, — это эволюционно сложившийся тип взаимоотношений хозяина и паразита с длительной, нередко в течение всей жизни, циркуляцией возбудителя в инфекционной системе, что способствует сохранению его (паразита) как биологического вида, а также поддерживает непрерывность инфекционного и эпидемического процессов [1].

Сохранению и распространению герпес-вирусов (HSV) способствуют не только персистенция, но и контактно-бытовой, в том числе воздушно-капельный (аэрогенный) пути заражения, передача его от инфицированной HSV матери к плоду (трансплацентарно), при переливании крови, инфицирование им при других кровяно-контактных манипуляциях [2], а также отсутствие эффективных лечебно-профилактических мероприятий при герпес-инфекции [3].

По данным сотрудников клиники детских инфекционных болезней г. Харькова [4], герпетическая инфекция (HSV-инфекция), вызванная вирусами простого герпеса, в 1990–1997 гг. составила 0,5–1,3 % к общему числу госпитализированных детей, а направленный поиск маркеров герпетической инфекции в 1996–1998 гг. позволил ее выявить у 66,4–70,0 % больных, госпитализированных в связи с острыми гастроэнтероколитами [4, 5]. В

работах [6, 7] отмечаются тяжесть течения герпетических острых нейроинфекций, трудности клинической их диагностики, высокая летальность при них и неврологические резидуальные последствия у выживших.

Приведенные данные свидетельствуют, что герпесассоциативные острые энцефалиты и энцефаломенингиты являются актуальной проблемой инфекционной патологии детского возраста, разработка которой позволит раскрыть неизвестные стороны их клиники, диагностики и лечения.

Целью исследования было изучение клинических особенностей герпетического энцефалита и герпесассоциативного энцефаломенингита, совершенствование их диагностики и лечения больных.

Методы исследования. Клиническое наблюдение за больными в отделении реанимации (тяжелая форма острого периода) и/или отделении нейроинфекций (постреанимационный или период угасания болезни, ранняя реконвалесценция). Диагностика энцефалитов и энцефаломенингитов основывалась на учете совокупности клинико-анамнестических, эпидемиолого-лабораторно-инструментальных и морфологических данных. Неврологическое исследование направлялось на выявление симптомов поражения головного и спинного мозга, клиническую оценку общего состояния и определение степени нарушения сознания. Дети обследованы невропатологом, окулистом. Больным выполнены эхоэнцефалоскопия с определением внутричерепного давления и амплитуды пульсации сосудов мозга, люмбальная пункция и клинко-ликворологическая оценка спинномозговой жидкости (СМЖ); мониторинг показателей центральной гемодинамики методом эхокардиоскопии, определение центрального венозного давления, измерение диуреза, температуры тела. У пятерых больных исследована ПЦР, 20 больным проведена ЯМРТ головного мозга. Наряду с общеклиническими, бактериологическими и инструментальными методика-

ми, в работе использована ИФА-диагностика, направленная на поиск в крови и СМЖ специфических иммунологических маркеров герпетической инфекции: антигены (Ag) вирусов простого герпеса, антитела к ним (анти-HSV) — диагностические и анамнестические.

Результаты и их обсуждение. Всего обследовано 57 больных в возрасте от 1 мес до 15 лет, среди них детей до одного года — 20 (39,1 %), 1–3 лет — 6 (10,5 %), 4–7 лет — 11 (19,3 %), старше 7 лет — 20 (39,1 %). Большинство больных острым энцефалитом и менингоэнцефалитом поступило в тяжелом состоянии с проявлениями мозговой комы различной степени выраженности, у 21 из них наблюдались частые клонико-тонические судороги. 43 (75,4 %) заболевших сразу были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Шестеро (10,5 %) больных из 57 умерли.

Скрининг специфических маркеров герпес-инфекции показал, что у двоих больных обнаружены анти-HSV класса IgG; у пятирх — Ag HSV и анти-HSV — IgG в высоких титрах; у 11 — Ag и анти-HSV — IgM. В крови и СМЖ семерых больных найдены специфические маркеры HSV-инфекции, а в слизи носоглотки, крови и СМЖ — *N. meningitidis*. Анализ результатов скрининга маркеров HSV-инфекции в биологических средах показал, что у 18 (37,6 %) обследованных имела место герпетическая инфекция, которая у 2 (из 18) проявилась как латентная форма, у 5 — рецидивирующая и 11 — острая. Совокупный анализ клинической информации, эпидемиолого-бактериологических данных, инструментальных исследований и ИФА позволил диагностировать герпетический энцефалит у 11 (19,3 %), герпесассоциативный (Ag HSV и анти-HSV+ *N. meningitidis*) энцефаломенингит у 7 (12,3 %), параинфекционный энцефалит у 8 (14,0 %) в связи с заболеванием краснухой или ветряной оспой и корью, а также неуточненный острый энцефалит и/или энцефаломенингит у 31 (54,4 %) больного.

В дебюте заболевания и в течение первой недели болезни наиболее тяжелые, закончившиеся летальным исходом патологические процессы наблюдались у 18 герпесинфицированных детей. В этой группе 6 (44,4 %) умерло, то есть летальный исход заболевания зарегистрирован в 4,2 раза чаще, нежели среди всех больных острым энцефалитом.

В числе больных герпесассоциированным энцефалитом-энцефаломенингитом были в основном дети первого года жизни, четверо из них умерло в возрасте до 2–3 мес. Эти сведения можно расценивать как перинатальное заражение от инфицированных герпес-вирусом матерей. Подтверждением тому могут быть семейный анамнез, в котором с достаточной частотой у родите-

лей отмечены рецидивирующие формы обычного герпеса различной локализации, и маловесные дети, рожденные от патологически протекавших беременностей и/или родов.

Герпетический энцефалит и герпесассоциативный энцефаломенингит по клиническим признакам различались изолированным поражением ЦНС без вовлечения внутренних органов и поражений кожи и/или слизистых. Повышенное внутричерепное давление, расширение вен сетчатки глаз, кардиогемодинамические расстройства зарегистрированы в 88,8 % наблюдений.

Спинномозговая жидкость вытекала под повышенным давлением, была прозрачной с умеренным цитозом (до 50 % нейтрофилов с примесью эритроцитов) при герпес-энцефалите и гнойной, тоже с примесью эритроцитов, при герпес+менингококковом, то есть герпесассоциативном менингококковом энцефаломенингите. ЯМРТ-исследование показало, что в отличие от параинфекционных и неуточненной этиологии энцефалитов и энцефаломенингитов герпетические, как и герпесассоциативные, характеризовались деструктивными процессами в коре головного мозга в виде очаговых некрозов в передних его отделах — лобных и теменных, реже диффузных (лейкоэнцефалит), которые подтверждены морфологически при летальном исходе болезни.

Лечение больных заключалось в респираторной поддержке (75 % больных), в коррекции гемодинамических расстройств путем инфузий гипертонических-гиперонкотических растворов (10 % хлорид натрия + реополиглюкин или гидроксиэтилкрахмал) в дозе 4–5 мл/кг тела, в поддержке нормогликемии и осмолярности сыворотки крови в пределах 300–320 мосм/л и центрального перфузионного давления не ниже 50–60 мм рт. ст. По показаниям назначали антиконвульсанты, ноотропы, кортикостероиды, а также препараты, улучшающие метаболизм и церебральную гемодинамику.

Этиотропная терапия проведена ацикловиром (30 мг/кг·с) в сочетании с клафероном или неовиром в дозах, соответствующих возрасту больного, и в комбинации с цефалоспорином — при герпесассоциативном энцефаломенингите.

Выводы

Тяжелые поражения головного мозга, нарушение сознания и развитие у больных клонико-тонических судорог должны рассматриваться как потенциальные клинические признаки герпетических энцефалитов и герпесассоциативных энцефаломенингитов. Таким больным в ранние сроки болезни показаны противовирусные препараты. Клиническая диагностика герпетических поражений голов-

ного мозга должна базироваться на учете клинико-лабораторных и эпидемиолого-инструментальных данных, как и на анализе результатов мониторинга крови и СМЖ, направленного на выявление специфических маркеров HSV-инфекции (антигены вирусов, антитела к ним, ДНК-последовательности). Своевременная комплексная этиотропно-патогенети-

ческая терапия, поддержка и/или протезирование витальных функций организма ребенка, коррекция кардиогемодинамических расстройств снижают число летальных исходов от энцефалитов, предупреждают ишемическо-гипоксические поражения ЦНС у больных и количество неврологических осложнений у реконвалесцентов.

Список литературы

1. Фролов А.Ф. Персистенція від факту до узагальнення. Інфекційні хвороби 1996; 2: 28–29.
2. Коломиец А.Г., Коломиец Н.В. Эпидемиология герпетической инфекции. Здравоохранение Белоруссии 1986; 11: 60–64.
3. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпес-вирусных инфекций. Тер. архив 1995; 1: 55–59.
4. Міщенко В.А., Білоконова Л.А. Вплив герпетичної інфекції на перебіг гострих кишкових інфекцій у дітей. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць «Ветеринарні науки» Харк. зоовет. ін-ту. Харків: ХЗВІ, 2001; 7 (31): 125–126.
5. Казмірчук В.В. Герпетична інфекція в структурі критичних станів при інфекційній патології у дітей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2000. 18 с.
6. Осадча І.Д., Вашев Є.А., Макаренко К.К., Манжела Л.Я. Особливості клінічного перебігу герпетичних енцефалітів у дітей. Актуальні питання клінічної інфектології. Тернопіль: Укрмедкнига, 1998: 326–328.
7. Книженко О.В., Ходак Л.А., Навет Т.І. Клініко-діагностичні особливості енцефалітів, спричинених вірусом простого герпесу і цитомегаловірусом, у дітей старшого віку. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002: 24–25.

ГЕРПЕТИЧНИЙ ЕНЦЕФАЛІТ І ГЕРПЕСАСОЦІАТИВНИЙ ЕНЦЕФАЛОМЕНИНГІТ У ДІТЕЙ

Є.А. Вашев

Обговорюються особливості клініки, діагностики та лікування гострого енцефаліту та енцефаломенингіту у герпес-інфікованих дітей.

Ключеві слова: *герпес-інфекція, клініка, діагностика, лікування, діти.*

HERPETIC ENCEPHALITIS AND HERPESASSOCIATIVE ENCEPHALOMENINGITIS AT CHILDREN

Ye.A. Vashev

The features of clinic, diagnostics and treatment of acute encephalitis and encephalomeningitis at herpes-infections of children are discussed.

Key words: *herpes-infection, clinic, diagnostics, treatment, children.*

ИММУНОДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

*А.И. Кожемяка, В.А. Феклин, Т.В. Сиренко, В.П. Кандыба,
Д.Т. Древаль, В.Д. Гирка, И.В. Сорокина, А.Ф. Яковцова*

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты клинико-иммуноморфологического обследования новорожденных и детей раннего возраста, больных пневмонией. Выявлены нарушения показателей системного иммунитета и иммуногистологических показателей тимуса, селезенки и легких. Эти данные свидетельствуют о важной роли иммунологической дисфункции в патогенезе пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста. Использование в комплексной терапии иммунокорректирующих средств способствует нормализации некоторых иммунологических показателей. Изучена их клиническая эффективность.

Ключевые слова: *новорожденные, дети раннего возраста, пневмония, иммунитет, иммунотерапия.*

Болезни органов дыхания у детей по-прежнему остаются самой распространенной патологией. Общеизвестно, что эта патология во многом определяется состоянием иммунологической реактивности. Широко использование в пульмонологии современных методов иммунологических и аллергологических исследований способствовало выявлению этиологической структуры ОРЗ и пневмонии у детей, а также внедрению в практику иммуностропных средств и иммунозаместительной терапии. Наиболее доступными для клиницистов стали такие иммуносерологические исследования, как определение в парных сыворотках титров антител к специфическим антигенам респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусов, RS-вирусов, коронавируса), а также наиболее распространенных микробных возбудителей (пневмококка, стрептококка, стафилококка) и атипичных возбудителей (микоплазма, хламидии, уреоплазма). В последние годы применялись методы экспресс-диагностики — иммунофлюоресцентные исследования носоглоточной слизи, иммуноферментный анализ (ИФА) и ПЦР.

В клинике детских болезней Харьковско-го государственного медицинского университета (база — областная детская клиническая больница № 1) на протяжении последних 25 лет широко внедрены иммунологические методы диагностики и лечения в специализированных отделениях — пульмонологическом, аллергологическом и клинической иммунологии. Многолетний мониторинг этиологии инфекционной патологии органов дыхания у детей Харьковского региона свидетельствует о значительном колебании этиологической структуры этой группы болезней. Так, в этио-

логической структуре ОРЗ в межэпидемическом по гриппу периоде вирусы гриппа составляют 10,9 %, парагриппа — 16 %, аденовирусы — 7,4 %, RS-вирусы — 5,2 %, микоплазма пневмонии — 6,3 %, ассоциации вирусов — 46,8 % [1, 2]. При острой пневмонии в последние годы существенно возросла этиологическая роль пневмококка и атипичных возбудителей — микоплазмы, хламидий, уреоплазмы, легионелл при «домашних» пневмониях и грамотрицательной флоры (протей, кишечная палочка, синегнойная палочка и др.) при внутрибольничных пневмониях. Кроме того, по данным иммунофлюоресцентных исследований носоглоточной слизи, очень часто выделялись антигены респираторных вирусов: RS-вирусы в 15,6 %, гриппа — 10 %, парагриппа — 14 %, аденовирусы — 7,85 % [3, 4]. Установлено, что интенсивность прироста антител в парных сыворотках существенно зависит от возраста детей. Так, у новорожденных детей в динамике заболевания кратность прироста антител в 4–8 раз отмечена лишь у 21 % доношенных детей [5], у недоношенных детей эти показатели были еще ниже [6], у детей в возрасте после 6 месяцев кратность прироста антител 8–16–32 раза.

Изучение факторов неспецифической резистентности (фагоцитарная активность нейтрофилов, титр комплемента сыворотки крови, С-реактивный белок) показало, что у детей раннего возраста в процессе пневмонии состояние неспецифического иммунитета отражает фазность инфекционного процесса, степень нарушения которого зависит как от вирулентности возбудителя, так и от индивидуальной реактивности организма, определяемой уровнем онтогенетической зрелости.

В большинстве случаев эти нарушения имеют обратимый характер и восстанавливаются по мере выздоровления.

Углубленное изучение состояния Т- и В-системы иммунитета у детей раннего возраста, больных пневмонией, позволило выявить в остром периоде болезни существенное снижение уровня IgG и повышение концентрации IgM и IgA в сыворотке крови. Особенно низкое содержание IgG отмечалось у недоношенных новорожденных [4–7]. В клеточном звене иммунитета отмечалось снижение уровня В-лимфоцитов (CD21) в периферической крови, снижение количества субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4) и нарушение их функциональной активности (снижение БТЛ на ФГА и бактериальные антигены). При благоприятном течении пневмонии отмечены постепенное восстановление количественного состава Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и тенденция к нормализации их функциональной активности.

Проведено клинимономорфологическое сопоставление у 47 детей, умерших от пневмонии [3, 4, 8]. Посмертно в 35 % случаев подтверждена вирусная и в 54 % — вирусно-бактериальная этиология заболевания. При микроскопическом исследовании основных органов иммуногенеза — тимуса, селезенки, а также локальных иммунных реакций в легких, установлены такие наиболее характерные изменения. В тимусе всегда отмечается акцидентальная трансформация (АТ) от I до III фазы. Для АТ I–II фазы была характерна слабая перестройка тимуса, сохранялось дольчатое строение железы, междольковая строма представлена нежно-волокнистыми структурами, содержащими камбиальные лимфоидные элементы. В цитоплазме выявлялась яркая пиронфильная реакция, а ядра давали слабоположительную реакцию Фольгена–Россенбека на ДНР. В субкапсульной зоне находили преимущественно CD3 и Thy-тимоциты. В коре тимуса наблюдалась картина «звездчатого неба» вследствие усиленного апоптоза кортикальных тимоцитов и усиленной макрофагальной реакции. Все это свидетельствовало о достаточно высокой функциональной активности клеток. При АТ III фазы отмечалась инверсия слоев тимуса (когда корковое вещество светлее мозгового). В коре выявлялись преимущественно CD3, CD4, CD5, CD8-лимфоциты. Т-лимфоциты с антигеном Thy-1 почти исчезают параллельно с объединением междольковой стромы с камбиальными элементами, что указывало на резкое угнетение лимфоцитопоза. Иммунологически перестройка в селезенке характеризовалась увеличением размеров пульпы за счет как Т-зоны, так и В-зоны. В периартериальных Т-зонах доминировали CD3 и CD5-лимфоциты;

в маргинальных фолликулах встречались преимущественно CD22-лимфоциты, плазмобласты и плазмоциты с иммуноглобулинами классов М, G и С3-фракцией комплемента. Местные иммунологические реакции в легочной ткани при бактериальной инфекции характеризовались наличием в альвеолярном экссудате полинуклеаров с антигеном CD18 на фоне слабовыраженной макрофагальной реакции и плазматизации. При вирусной инфекции в стенках альвеол и внутриальвеолярном экссудате обнаруживаются преимущественно макрофаги моноцитарного происхождения CD18, а также CD3, CD4, CD8-лимфоциты.

Выявленные иммуноморфологические изменения в тимусе, селезенке и легких детей, умерших от пневмонии, зависели не столько от возбудителя, сколько от онтогенетической зрелости их иммунной системы. Проведенные исследования дают основание считать, что новорожденные дети, больные пневмонией, слабо и неадекватно реагируют на инфекционные агенты. Об этом свидетельствует доминирование в иммунном ответе Т-клеточного звена над В-клеточным и моноцитарно-макрофагальными звеньями. Дети грудного возраста реагировали на инфекцию более совершенным ответом как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Для местных иммунных реакций в легочной ткани в обеих возрастных группах был характерен дефицит альвеолярных макрофагов. Описанные морфофункциональные изменения тимуса, селезенки и местных иммунных реакций в легочной ткани можно охарактеризовать, как проявление максимального напряжения иммунных реакций организма и срыва их компенсации вследствие неполной морфофункциональной зрелости иммунных органов и несбалансированности кооперации основных звеньев иммунной системы.

Установленные клинические и клинимономорфологические особенности пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста были использованы для организационно-лечебной схемы, предусматривающей строгое разграничение госпитализации новорожденных с инфекционной патологией, поступивших из родильных домов и с участков. Для детей грудного возраста, поступающих с «домашней» и «госпитальной пневмонией», выделялись отдельные палаты. Стартовая терапия включала антибиотики с учетом эпидемиологической ситуации лечебных учреждений, откуда поступали дети. Новорожденным обычно назначали 2 антибиотика: один эффективный относительно Gr⁺-флоры (пенициллин, ампициллин, аммоксициллин или цефалоспорины), другой — действующий против Gr⁻-флоры (гентамицин, амикацин, бруламицин)

продолжительностью 7–10 дней. Детям грудного возраста при внебольничной форме назначали макролидные препараты (ровамицин, сумамед, клацид) курсом 5–7 дней, а также пенициллиновые производные (ампициллин, амоксилин). При госпитальных формах пневмонии использовали комбинированную антибиотикотерапию аминогликозидами с цефалоспоридами или антибеталактамазными препаратами (амоксиклав). Для предупреждения развития дисбактериоза параллельно с антибиотиками назначались микостатические препараты и пробиотики. Детям с выявленными иммунологическими нарушениями проводили в основном иммунозаместительную терапию (донорский иммуноглобулин, нативная плазма) в курсовой дозе 50–100 мг/кг массы в перерасчете на IgG. Назначение иммуномодуляторов тимусного происхождения (тималин, тимоген), по нашему мнению, следует назначать больным лишь с тяжелыми формами пневмонии на фоне тимомегалии и значи-

тельного угнетения Т-клеточного иммунитета. Под влиянием иммунотерапии и иммунотерапии отмечено восстановление уровня IgG в сыворотке крови и некоторых показателей Т-клеточного иммунитета (общего количества Т-лимфоцитов, их субпопуляций и повышение БТЛ на ФГА).

Выводы

Исследованием установлено, что пневмония у новорожденных и детей раннего возраста часто протекает на фоне дисфункции иммунной системы. Нарушение иммунологического статуса имеет обратимый характер и при благоприятном течении болезни спонтанно восстанавливается. Однако при тяжелых формах пневмонии, сопровождающихся значительным угнетением иммунитета, наряду с этиотропной и патогенетической терапией, следует использовать иммунозаместительную и иммуномодулирующую терапию, которая улучшает эффективность лечения.

Список литературы

1. *Кожмяка А.И.* Клинико-иммунологическая характеристика пневмонии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 1973. 26 с.
2. *Древаль Д.Т.* Динамика клинико-иммунологических показателей при острых респираторных заболеваниях смешанной этиологии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1982. 23 с.
3. *Гирка В.Д., Кожмяка А.И., Сиренко Т.В., Яковцова А.Ф.* Клинико-иммуно-морфологические сопоставления при перинатальных пневмониях у новорожденных. Мат. I конгрессу неонатологів України. Харків, 1998: 19–23.
4. *Гирка В.Д.* Клініко-імунологічні зіставлення при пневмонії у новонароджених та грудних дітей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2000. 21 с.
5. *Гоцуляк Т.И.* Клинико-иммунологические параллели при пневмониях у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1980. 21 с.
6. *Поддубная И.Н.* Клиническое значение определения иммунологического статуса и содержания альфа-фетопротеина у недоношенных новорожденных с респираторной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1985. 20 с.
7. *Кандыба В.П.* Состояние иммунитета и его коррекция у детей раннего возраста, больных осложненными формами пневмонии в процессе интенсивной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1980. 21 с.
8. *Гирка В.Д., Сорокина И.В., Яковцова А.Ф.* Морфофункциональные особенности иммунной системы детей, умерших от пневмонии. Вопросы эксперим. и клин. медицины. Донецк, 1997: 41–44.

ІМУНОДІАГНОСТИКА, ІМУНОТЕРАПІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ДИТЯЧОГО ВІКУ

А.І. Кожем'яка, В.О. Фьоклін, Т.В. Сіренко, В.П. Кандиба, Д.Т. Древаль, В.Д. Гірка, І.В. Сорокіна, А.Ф. Яковцова

Надані результати клініко-імуноморфологічного обстеження новонароджених і дітей раннього віку, хворих на пневмонію. Виявлені порушення показників системного імунітету та імунологічних показників тимусу, селезінки і легень. Ці дані свідчать про важливу роль імунологічної дисфункції в патогенезі пневмонії у новонароджених і дітей раннього віку. Використання в комплексній терапії імунокоригуючих засобів сприяє нормалізації деяких імунологічних показників. Вивчено їхню клінічну ефективність.

Ключові слова: немовлята, діти раннього віку, пневмонія, імунітет, імунокорекція.

ROLE IMMUNODIAGNOSIS AND IMMUNOTHERAPY IN PNEUMONIA OF NEWBORNS AND INFANTS

A.I. Kojemyaka, V.A. Fjoklin, T.V. Sirenko, V.D. Girka, V.P. Kandyba, I.V. Sorokina, A.F. Yakovtsova

The article contains results clinical and immunomorphological investigation of newborn and infant, suffering from pneumonia. The changes of some immunological characteristics and immunomorphological changes of thymus, spleen and lungs are established. It is showed that the immunological dysfunction is one of the key factors of the pneumonia in newborn and infant. Adjunctive treatment with using immune correction means provides for the normalization of some immunological data in clinical cases. Their clinical efficiency is studied.

Key words: newborn, infant, pneumonia, immunity, immunocorrection.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И ИХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ

*А.Я. Цыганенко, Е.Я. Гречанина, В.Б. Давиденко,
В.В. Вьюн, В.В. Лапшин*

Харьковский государственный медицинский университет

Разработанные лечебно-диагностические критерии врожденных пороков развития повысили эффективность лечения детей данной категории. При этом сокращены сроки поступления новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта на 20,05 ч и снижена послеоперационная летальность на 31 %. У детей с пороками развития мочевыделительной системы уменьшены сроки начала лечения с 5,6 лет до 5,8 мес, проявления пиелонефрита снижены на 73 %.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, пренатальная диагностика, хирургическое лечение.

Неблагоприятные исходы лечения детей с врожденными пороками развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевыделительной системы (МВС) во многом обусловлены поздним поступлением, что приводит к развитию тяжелых дооперационных осложнений (аспирационная пневмония, перитонит, некроз кишечника, обструктивный пиелонефрит, почечная недостаточность). Авторами [1] выявлена четкая зависимость между сроком поступления новорожденных и исходом лечения. На результаты хирургического лечения ВПР у новорожденных среди прочих факторов большое влияние оказывает ранняя диагностика патологии [2]. Одним из путей улучшения диагностики и в связи с этим результатов лечения в современных условиях является пренатальная диагностика ВПР.

Материал и методы. Выполнено клиническое обследование 92 беременных с пренатальной диагностированными ВПР и новорожденных с дородово выявленными пороками развития. Детей, у которых были известны результаты пренатальной диагностики ВПР, было 76, и они составили основную группу. В контрольную группу вошел 291 ребенок, которым пренатальная диагностика не проводилась и которых обследовали и лечили традиционно. Обе группы в свою очередь делились на две подгруппы в зависимости от выявленной патологии (пороки ЖКТ и МВС). Кроме того, дети основной группы были разделены на две подгруппы по срокам поступления в хирургическую клинику. Определялся перечень врожденных заболеваний, при подозрении на которые новорожденные требовали безотлагательного перевода из родовспомогательного учреждения.

Результаты и их обсуждение. Из всех больных, находившихся на лечении с известным пренатальным диагнозом, безотлагательного перевода требовало 40 новорожденных — (53±6) %. Немедленная госпитализация была предложена одному больному с атрезией пищевода, 8 новорожденным [(20±6) %] с врожденной высокой непроходимостью на уровне двенадцатиперстной кишки, 8 пациентам [(20±6) %] с непроходимостью различных отделов кишечника, что было расценено как врожденная низкая непроходимость. С аноректальными пороками наблюдали одного ребенка. Кистозная патология органов брюшной полости, требовавшая urgentных действий, отмечена у двух новорожденных [(5±3) %]. Пять детей [(12±5) %] срочно переведены в клинику в связи с наличием врожденной патологии передней брюшной стенки (с гастрошизисом оперировано трое детей, с эмбриональной грыжей — два).

К врожденной патологии МВС, требовавшей незамедлительного перевода, отнесены двусторонние поражения: гидронефроз с обеих сторон у семи новорожденных [(18±6) %] и двусторонний мегауретер у одного [(2±2) %]. Семь детей [(18±6) %] с множественными ВПР (МВПР) доставлены в кратчайшие сроки после родов.

В 35 наблюдениях [(48±6) %] рекомендована госпитализация для диагностики и лечения в периоде новорожденности. Это была следующая патология МВС: односторонний гидронефроз — 12 [(36±8) %], двусторонняя пиелоктазия — 11 [(31±8) %], односторонняя пиелоктазия — 4 [(11±5) %], удвоение мочевых путей — 2 [(6±4) %], кистозная патология почки с одной стороны — 5 [(14±6) %].

Мальчик с антенатально диагностированной гипоспадией осмотрен в месячном возрасте, с рекомендацией оперативного лечения в более позднем сроке.

Учитывая литературные данные и собственные наблюдения о необходимости экстренной госпитализации новорожденных, особенно с ВПР ЖКТ, проанализировали сроки поступления детей этой категории. Всем детям с пренатально установленными пороками ЖКТ рекомендован немедленный перевод в клинику, где в срочном порядке начинали проводить лечебно-диагностические мероприятия по общепринятым методикам.

В возрасте до 6 ч после рождения госпитализировано 12 пациентов [(43±10) %]; от 6 до 12 ч — 8 [(29±8) %] и от 12 до 24 ч — 5 [(18±7) %] с ВПР ЖКТ. Учитывая тот факт, что симптоматика врожденной высокой непроходимости появляется ближе к концу первых суток жизни ребенка, у (72±9) % больных лечебно-диагностические мероприятия начали еще до манифестации порока. К концу первых суток жизни новорожденного в клинику госпитализировано 25 детей [(89±6) %]. Один новорожденный [(4±4) %] поступил на 4-е сутки жизни с подозрением на кисту брюшной полости, два ребенка [(7±5) %] — на 10-е и 14-е сутки, у одного из них подозревалась высокая кишечная непроходимость, у другого — низкая. Причиной поздней госпитализации всех троих детей является невыполнение неонатологами наших рекомендаций. В трех наблюдениях, где пренатально диагностированы МВПР, пороки ЖКТ определены как ведущие, и дети госпитализированы в 1-е сутки.

Тяжелая ретенционная патология почек и мочевых путей, носившая двусторонний характер, заподозрена у восьми плодов, рекомендован экстренный перевод их в клинику. В ранний неонатальный период госпитализировано 10 новорожденных [(21±6) %]. В 1-е сутки после рождения поступило трое детей [(6±3) %], на 2–7-е сутки жизни — 7 [(15±5) %], на 8–28-й день — 10 [(21±6) %]. У 20 детей [(43±7) %] с ВПР МВС обследование и лечение проводилось в периоде новорожденности.

Анализируя данные по срокам госпитализации и начала лечения больных в зависимости от возраста, установили, что 48 детей подверглись обследованию и лечению в период новорожденности. В это число вошли все дети I подгруппы [(37±6) %] и 20 — II подгруппы [(26±5) %]. Остальные 27 детей II подгруппы госпитализированы в разные возрастные периоды: от 1 до 6 мес — 10 [(13±4) %], от 6 мес до 1 года — 11 [(15±4) %], от 1 года до 3 лет — 6 [(8±3) %]. В одном наблюдении отмечен мертворожденный плод со стенозом пищевода и патологией плаценты у беременной.

Проведена оценка результатов лечения детей с врожденной патологией ЖКТ и МВС без пренатальной диагностики. В возрасте до 12 ч жизни с патологией ЖКТ госпитализировано 27,12 % новорожденных, из них наибольшее количество составили дети с патологией передней брюшной стенки — 36 (20,34 %) и атрезией пищевода — 10 (5,65 %). Значительная часть больных доставлена в клинику в возрасте 12–24 ч жизни — 66 (37,29 %): с атрезией пищевода — 27 (15,25 %), аноректальными пороками — 14 (7,91 %), пороками передней брюшной стенки — 12 (6,78 %), врожденной низкой кишечной непроходимостью — 12 (6,78 %), нарушением проходимости двенадцатиперстной кишки — 1 (0,56 %). На 2–3-е сутки жизни переведено 49 новорожденных (27,68 %): с атрезией пищевода — 20 (11,30 %), высокой кишечной непроходимостью — 11 (6,21 %), низкой — 6 (3,39 %), пороками развития ануса и прямой кишки — 12 (6,78 %).

Результаты проведенного лечения оценивались по послеоперационной летальности, которая составила 60,45 % во всей подгруппе с ЖКТ и 57,36 % — без учета ВПР передней брюшной стенки, при которых, как известно, уровень смертности остается самым высоким.

Ценность программы пренатальной диагностики ВПР ЖКТ определялась по срокам госпитализации и летальности в сравнении с контрольной группой.

Большинство детей основной группы [(43±10) %] приняты на лечение в возрасте до 6 ч жизни, тогда как в контрольной этот показатель составил 18,64 %; до 12 ч — (29±8) % детей с ранее проведенной пренатальной диагностикой и 8,48 % — без нее. Таким образом, до 12 часов жизни переведено (72±9) % новорожденных основной группы и 27,12 % — контрольной. В возрасте 12–24 ч жизни начато лечение у (18±7) % больных группы с пренатальной диагностикой и у 37,29 % пациентов без нее.

Следовательно, в 1-е сутки жизни госпитализировано (89±6) % детей основной группы и 64,41 % — контрольной. В сопоставляемых группах позднее первых суток поступило (11±6) и 35,59 % новорожденных соответственно, что отрицательно повлияло на результаты лечения, особенно у детей без дородовой диагностики. Средний возраст жизни с момента рождения до госпитализации в сопоставляемых группах составил 9,64 ч в основной и 29,69 ч в контрольной.

Послеоперационная летальность в основной группе составила (29±11) %, в контрольной — (60,45) %.

Урологическая патология манифестировала в контрольной группе детей с ВПР МВС в периоде новорожденности и грудном возрасте у 12 больных (10,53 %). В 1–3 года пороки

развития были у 16 детей (14,03 %), причем у 12 (10,53 %) обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который проявился пиелонефритом. В 3–7 лет пороки развития МВС установлены у 26 детей (22,81 %). Наибольшее количество ВПР почек и мочеточников обнаружено у пациентов школьного возраста. 60 больных (52,63 %) оперированы в этот возрастной период, причем у 12 детей выполнены нефрэктомии по поводу терминальных стадий ретенционной патологии.

У 102 детей (89,47 %) диагностирован хронический пиелонефрит, проявление характерных симптомов которого вынудило родителей обратиться в детское нефрологическое отделение. Изменения в почках, характерные для хронического пиелонефрита, выявлены у 70 % больных с гидронефрозом, а с ПМР, уретерогидронефрозом и патологической дубликацией почек — у 100 % детей, что говорит о высокой степени инфицирования мочевых путей.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) отмечена у восьми больных (7,02 %) с двусторонним уретерогидронефрозом, причем у двух причиной данного состояния был ПМР IV–V степени. Лечение в контрольной группе у 10 пациентов (8,77 %) начато с разгрузки мочевых путей посредством наложения уретерокутанеостомы как наименее травматичной операции на фоне ХПН и уросепсиса.

Нефрэктомия при терминальных стадиях ретенционной патологии почек выполнена у 14 детей (12,28 %). Органоносящая операция произведена шести больным с гидронефрозом и четырем — с уретерогидронефрозом. В четырех наблюдениях ПМР удаление почки предпринято вследствие развития в ней вторичного сморщивания.

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения детей с ВПР МВС основной и контрольной групп показал следующее: (43±7) % пациентов с пренатальным диагнозом госпитализировано в клинику в периоде новорожденности и (22±6) % — в возрасте до 6 мес. До 6-месячного возраста лечение начато у (65±7) % больных, тогда как в контрольной группе только у 3,51 % детей; от 6 мес до одного года — у (24±6) % пациентов основной группы и 7,02 % — контрольной. Всего в грудном возрасте обследовалось и лечилось (87±5) % детей основной группы и 10,53 % — контрольной.

В возрасте 1–3 года нами наблюдалось (13±5) % детей основной группы и 14,03 % — контрольной. Дальнейшее сравнение провес-

ти невозможно, так как детей старше двух лет в основной группе не было. Средний возраст больных основной группы был 5,81 мес, контрольной — 5,61 года.

Обструктивный пиелонефрит диагностирован у (16±6) % пациентов основной и 89,47 % контрольной группы; ХПН — у (3±3) и 7,02 % соответственно. Как указывалось ранее, у 12,28 % детей контрольной группы лечение по поводу ретенционной патологии почек заканчивалось нефрэктомией, а у детей основной группы органоносящая операция не выполнялась. Паллиативные хирургические вмешательства с целью разгрузки мочевых путей предприняты у (6±4) % пациентов основной и 8,77 % контрольной группы. Следовательно, применение пренатальной диагностики позволило начать лечение в более раннем возрасте, уменьшить удельный вес детей с инфицированием мочевых путей и ХПН и, следовательно, не допустить развитие терминальной стадии ретенционной патологии почек.

Выводы

Благодаря разработанной методике пре- и постнатального наблюдения новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта (основная группа) госпитализировано в первые 12 часов жизни на 43,88 % больше, чем в группе, где пренатальная диагностика не проводилась (контрольной), к концу первых суток — на 24,59 %, а средний возраст с момента рождения на 20,1 ч меньше. Летальность в основной группе с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта уменьшилась на 31,45 %.

Средний возраст оперированных детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы уменьшился с 5,61 лет в контрольной группе до 5,81 мес в основной. В периоде новорожденности госпитализировано (43±7) % пациентов, до 6-месячного возраста в основной группе по сравнению с контрольной больше на 61,49 %, а до одного года — на 76,47 %.

Хронический пиелонефрит в основной группе встречался на 73,47 % реже. Органоносящие операции по поводу терминальных стадий ретенции и вторичного сморщивания почек в основной группе не проводились из-за отсутствия подобных изменений.

Эффективность пренатальной диагностики в исследуемой группе составила (74±5) %, в том числе при пороках ЖКТ — (59±9) %, а при пороках МВС — (83±5) %.

Список литературы

1. Шаевский Д.В., Родионова Н.И., Гонцов С.В. Хирургическое лечение врожденной патологии желудочно-кишечного тракта у детей. Труды Крымск. мед. ин-та «Актуальные вопросы детской хирургии»; Т. 122. Симферополь, 1989: 35–37.

2. Langer J.C., Adzick N.S., Filly R.A. et al. Gastrointestinal tract obstruction in the fetus. Arch. Surg. 1989; 127, 10: 1183–1187.

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ТА ЇХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ

А.Я. Циганенко, О.Я. Гречаніна, В.Б. Давиденко, В.В. В'юн, В.В. Лапшин

Розроблені лікувально-діагностичні критерії природжених вад розвитку підвищили ефективність лікування дітей цієї категорії. При цьому скорочені строки надходження новонароджених з природженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту на 20,05 год та знижена післяопераційна летальність на 31 %. У дітей з вадами розвитку сечовидільної системи зменшені строки початку лікування з 5,6 років до 5,8 місяців, проявлення пієлонефриту знижені на 73 % .

Ключові слова: діти, природжені вади розвитку, шлунково-кишковий тракт, сечовидільна система, пренатальна діагностика, хірургічне лікування.

CONTEMPORARY POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS AND THEIR PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN CHILDREN

A.Ya. Tsiganenko, E.Ya. Grechanina, V.B. Davidenko, V.V. Vjun, V.V. Lapshin

Elaborated treatment-and-diagnostic criteria of congenital malformations have increased the efficiency of medical treatment for the patients of this category. Besides terms of admitting to a hospital for the patients with congenital malformations of gastrointestinal tract are reduced by 20,05 hours, postoperative lethality is also reduced by 31 %. Terms of beginning of the treatment for the children with congenital malformations of urinary system are reduced from 5,6 years to 5,8 month, manifestations of pyelonephritis are reduced by 73 % .

Key words: children, congenital malformations, gastrointestinal tract, urinary system, prenatal diagnostics, surgical treatment.

ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.В. Бойко, Ю.И. Козин, В.В. Леонов, В.В. Ганичев

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский институт озонотерапии и медоборудования*

Представлены результаты лабораторных, экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности озонотерапии в лечении больных туберкулезом, урогенитальной инфекцией и гнойно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. На основании комплексного клинико-лабораторного мониторинга при лечении 355 урологических больных с помощью различных оригинальных методик озонотерапии достоверно положительный результат получен у 331 (94,2 %) пациента, что подтвердило перспективность данного направления в детоксикации, усилении антиоксидантной защиты и иммунокоррекции.

Ключевые слова: *гнойные инфекции, уросепсис, почечная недостаточность, нефротуберкулез, урогенитальная инфекция.*

Эпидемиологическую картину в урологии определяют заболевания, которые по распространенности стабильно занимают ведущие места, и среди них инфекции мочевыводящих путей и половых органов. Их количество и тяжесть течения неуклонно возрастают, что привело за последние пять лет к росту инвалидности и повышению смертности в 1,5–2 раза [1].

В урологических стационарах буквально у каждого третьего больного с острым пиелонефритом развиваются гнойные формы воспаления, которые грозят такими тяжелыми осложнениями, как почечно-печеночная недостаточность, уросепсис и септический шок [2, 3]. С возрастом частота пиелонефрита нарастает, достигая 45 % у мужчин и 40 % у женщин, при этом в 90–92 % наблюдений воспалительные изменения в почках у лиц пожилого и старческого возраста носят вторичный характер [4]. У женщин инфицированию почек содействуют дисбактериоз кишечника и нарушения уродинамики мочевыводящих путей в результате гормональных изменений в организме, у мужчин — инфравезикальная обструкция вследствие гиперплазии предстательной железы [5].

У лиц молодого возраста наиболее актуальной проблемой в лечении более 60 % женщин и 50 % мужчин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой сферы, является урогенитальная инфекция. При этом среди более чем 20 видов возбудителей, передаваемых при половых контактах, в 66 % случаев в соскобе из уретры и секrete простаты обнаруживаются хламидии, а в

остальных случаях — ассоциации их с микоплазмами, трихомонадами, гонореей, гарднереллой, кандидозами и вирусами [6, 7]. Инфекция, в 30–60 % случаев попадая в уретру восходящим путем, приводит к развитию цистита и пиелонефрита. У мужчин из-за уретропростатических и уретровезикулярных рефлюксов микроорганизмов развивается хронический уретропростатит, приводящий к снижению потенции, патологическим изменениям спермограммы и мужскому бесплодию [8].

В последние десять лет отмечается также тенденция к росту заболеваемости урогенитальным туберкулезом, особенно в северо-восточных и центральных областях Украины, где заболеваемость достигает соответственно 10,71 и 1,0 на 100 000 населения [9]. За период 1991–1999 гг. заболеваемость туберкулезом выросла на 72,5 %, или с 32 больных на 100 000 населения до 55, а смертность выросла на 92,6 %.

До 4,9 % в 2000 г. возросла реактивация туберкулеза мочеполовых органов, и за последние пять лет реактивация туберкулезного воспаления диагностирована у 5,58 % (обострения у 3,5 %, рецидив у 2,08 %) [10].

Неудовлетворительные результаты консервативного и оперативного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов, активация и генерализация патогенной и условно-патогенной микрофлоры в 40–60 % случаев связаны с существенными нарушениями функционирования иммунной системы у урологических больных, особенно в пожилом и старческом возрасте [2, 4, 7–9].

В комплексном лечении больных важное место принадлежит иммунокорригирующей терапии. Наиболее стандартизируемыми и нетоксичными методами иммунокоррекции являются физические [8, 11, 12].

Наиболее высокоэффективными, легко воспроизводимыми и недорогими методами детоксикации и иммунокоррекции, повышающими эффективность антибактериальной терапии и оптимизирующими обменные процессы у наиболее тяжелой категории больных с хронической инфекционно-воспалительной патологией, как явствуют данные литературы и выполненные нами с 1991 г. исследования, являются методы озонотерапии [2, 7, 8, 11, 12].

Материал и методы. Экспериментально-клиническое изучение возможности применения метода озонотерапии (ОГТ) для экстракорпоральной детоксикации организма животных и больных начато после совместной разработки с НПО «Меридиан» работающего на кислороде озонатора «Озон-15». Производительность озонатора — до 2 г/ч, что позволяет при экспозиции барбатажного воздействия на растворы в течение 10–15 мин достигать бактерицидной концентрации озона до $(3,5 \pm 0,3)$ мг/л.

Первая серия проведенных в 1992–1993 гг. лабораторных исследований включала барбатажное озонирование мясоептонного бульона (150 образцов) и физиологического раствора (83 образца), инфицированных культурами кишечной палочки, стафилококка, стрептококка и палочки сине-зеленого гноя в стационарной фазе роста, приготовленных по бактериологическому стандарту № 5 ($0,5 \cdot 10^9$ м.т. в 1 мл среды).

В последующем изучена эффективность барбатажного воздействия озонокислородной смеси на инфицированную плазму и цельную инфицированную кровь (187 образцов). Кровь и плазма с истекшими сроками хранения инфицировались путем добавления культур стафилококка, стрептококка, кишечной палочки и палочки сине-зеленого гноя в концентрации 10^3 мг/мл. Барбатажное воздействие выполнялось с помощью обтурированных в торце и микроперфорированных в этой части игл-воздушек в стандартных флаконах (250 мл) при температуре $(19 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение (10 ± 3) мин, до достижения концентрации $(1,0 \pm 0,2)$ и $(3,5 \pm 0,2)$ мг/л.

Следующий этап экспериментальных исследований выполнен на 400 мелких животных (белые крысы и мыши) и 35 кролях рода шиншилла. Озонированный физиологический раствор (ОФР) с концентрацией озона $(1,1 \pm 0,2)$ мг/л вводился в хвостовую вену в количестве $(1,8 \pm 0,2)$ мл повторно (3–5 раз).

Клинический этап применения ОГТ начат с 1994 г. при лечении 25 больных с токсической острой почечной недостаточностью (ОПН) и сочетал ежедневное капельное введение ОФР с концентрацией озона $(1,1 \pm 0,2)$ мг/л, в количестве (5 ± 1) мл на 1 кг веса больного с плазмозамещением. При этом освобожденная от форменных элементов крови плазма озонировалась, после чего перфузировалась больным по замкнутому циклу. В дальнейшем высокоэффективная дезинтоксикационная, иммуномодулирующая, антибактериальная и оптимизирующая обменные процессы ОГТ была с успехом применена в комплексном лечении 57 урологических больных (камни обеих почек и доброкачественная гиперплазия простаты), страдающих от обострений экскреторной хронической почечной недостаточности (интермиттирующая и терминальная стадии).

Последующее внедрение данного метода осуществлено при его включении в комплексную терапию 123 больных гнойно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов, осложнившимися сепсисом и функциональной почечной недостаточностью.

Актуальность проблемы лечения деструктивных форм урогенитального туберкулеза, осложненного вторичным пиелонефритом, не вызывает сомнения, и сокращение до 5–6 недель сроков бактериовыделения со стабилизацией процесса у 32 (66,7 %) больных, а через 12 недель у 39 (81,25 %) больных, получавших курсы ОГТ, на наш взгляд, является несомненным успехом. Внутривенное капельное введение 48 больным нефротуберкулезом озонированного по разработанной нами методике физиологического раствора по 200–400 мл в течение 30–40 дней в сочетании с эндолимфатической озонотерапией и стационарной ударной противотуберкулезной терапией (рифампицин 0,6–0,9 г; изониазид по 10–15 мг/кг массы; этамбутол по 10–20 мг/кг и стрептомицин до 1000 мг) позволила в 2–3 раза повысить эффективность проводимого лечения.

При обострениях и диссеминациях урогенитального туберкулеза и при различных аллергических состояниях больным проводили курсы малой ОГТ путем ежедневного внутримышечного введения венозной крови, предварительно смешанной с равным количеством ОФР (O_3 с 6 до 12 мг/л), паранефрально и паравезикально эндолимфатического введения озонокислородной смеси, микроклизм с ОФР или озонированной дистиллированной водой (O_3 4–6 мг/л) и инстилляций в полость мочевого пузыря озонированных масел.

Благодаря гепатотропному, антиоксидантному и иммуностимулирующему действию озонотерапии существенно повышалась эффективность антибактериальной и дезин-

токсикационной терапии больных деструктивным урогенитальным туберкулезом, сокращая до 3–4 месяцев сроки их клинической реабилитации.

В последнее десятилетие отмечается постоянный рост заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) — урогенитальным хламидиозом, микоплазмозами, уреоплазмозами, гарднереллами, вирусными заболеваниями. Выраженные изменения при данных инфекциях активности иммунной системы не позволяют добиться 100%-ной гарантии излечения ни одним из предложенных методов этиотропной терапии ЗППП. Возникающий эндобиоцитоз гонококка, его L-форм, трихомонад и хламидий, являющийся причиной рецидивов заболевания, требует разработки новых подходов в их лечении. Поэтому в комплексное лечение 102 больных ЗППП были включены методы большой и малой, а также местной озонотерапии с учетом выраженных антибактериального, антивирусного, фунгицидного, стимулирующего микроциркуляцию, иммуномодулирующего, оптимизирующего обменных процессов, стимулирующих антиоксидантную систему и репарацию действия озона. Проведенная по разработанной нами оригинальной методике внутривенная, малая внутримышечная и эндолимфатическая ОГТ в сочетании с уретральными инстилляциями озонированных масел позволила у 99 (97,1 %) больных получить быструю и стойкую положительную динамику клинико-бактериологических и лабораторно-иммунологических показателей.

Полученные лабораторные, экспериментальные и клинические материалы были статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. Лабораторные исследования 233 инфицированных образцов мясопептонного бульона и физиологического раствора, подвергшегося барбатажу озонкислородной смесью при контрольных посевах, показали, что при концентрации озона в растворах ($3,5 \pm 0,2$) мг/л достигается их гарантированная (100 %) дезинфекция.

Аналогичные результаты повторного бактериологического контроля получены после озонирования 90 проб инфицированной плазмы. Даже после ее хранения в закрытых емкостях на протяжении 9 дней при температурном режиме хранения (7 ± 1)°С контрольные бакпосевы были стерильны. При этом концентрация озона в плазме ($3,5 \pm 0,2$) мг/л не вызвала существенных сдвигов средних показателей общего белка и его фракций, отмечалась незначительная тенденция к снижению основных электролитов (калия, кальция, натрия, магния). Существенно снижались показатели мочевины — с ($6,9 \pm 0,2$) до ($4,5 \pm 0,3$) мм/л и креа-

тинина — с (103 ± 3) до (87 ± 2) мкм/л. В озонированной консервированной и инфицированной крови, помимо ее дезинфекции, установлена достоверная активация таких важных ферментов, как креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, трансферазы (АсАТ, АлАТ), щелочная фосфатаза, альдолаза, фосфофруктокиназа, цитохром С, что указывало на повышение молекулярной биоэнергетики крови через активацию жизненно важных ферментов. Электронно-микроскопическое исследование форменных элементов крови после воздействия озона позволило установить, что лишь при повышении ОЗ в крови более 1,5 мг/л появляются признаки частичной денатурации клеточных мембран эритроцитов.

Комплексные биохимические исследования, проведенные в ходе эксперимента по введению ОФР внутривенно животным, позволили установить достоверное повышение в миокарде, мозгу и почках уровень щелочной фосфатазы, ЛДГ, МДГ и кратковременно альдолазы, АсАТ и АлАТ с последующей их нормализацией, снижался уровень мочевины, повышалось количество эритроцитов и уровень гемоглобина. Существенных изменений гепатоцитов и эпителиальных клеток канальцев почек не выявлено. Значительно увеличивался селезеночный индекс (до 2,0) и общее количество клеток (до 213 млн). Повышался индекс стимуляции клеток лимфоузлов в реакции бласттрансформации с ФГА (до 17,8 при норме 17,1), индекс стимуляции в реакции БТР на ЛПС лимфоцитов селезенки мышей (до 9,8 при норме 9,3). На кролях экспериментально создавался внутривисочечный гнойный очаг культурой *E. coli*, который купировался ОГТ. Динамикой лабораторных исследований после ОГТ установлено снижение и нормализация количества продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и пероксидаза С), мочевины крови, а также показателей активности органоспецифических ферментов в сыворотке крови экспериментальных животных (ЛДГ, МДГ, АсАТ, АлАТ, гамма-ГТ, ЩФ). Морфологические исследования подтвердили отсутствие грубых морфологических изменений в паренхиматозных органах и в крови.

Оценивая в целом десятилетний опыт клинического применения различных методов озонотерапии в комбинированном лечении 355 больных с разнообразной инфекционно-воспалительной патологией мочеполовых органов, установили стойкий положительный клинико-лабораторный эффект у 331 (94,2 %) больного. При этом в группе больных уросепсисом, осложненным почечно-печеночной недостаточностью, положительная динамика в

клиническом течении с существенной нормализацией основных показателей гомеостаза достигнута у 116 (94,3 %) больных благодаря разработанной оригинальной методике ступенчатого ежедневного повышения концентрации озона на $(0,5 \pm 0,1)$ мг/л в ОФР в пределах 2–12 мг/л. В зависимости от выраженности нарушений гомеостаза и токсико-дистрофических изменений в организме больных ОФР в количестве от 200 до 1000 мл вводился сразу после приготовления внутривенно ежедневно или через день на протяжении 10–20 дней.

У наблюдаемых больных, помимо положительной динамики клинических анализов крови и мочи, достигалось значительно более быстрое снижение средних показателей мочевины с $(19,8 \pm 1,05)$ до $(9,02 \pm 0,36)$ мм/л и креатинина с $(376,9 \pm 18,8)$ до $(132,24 \pm 11,6)$ мкм/л крови. Улучшались окислительно-восстановительные процессы, что подтверждалось снижением и нормализацией показателей активности органоспецифических ферментов: АсАТ — с $1,82 \pm 0,26$ до $1,02 \pm 0,23$; АлАТ — с $1,68 \pm 0,20$ до $0,92 \pm 0,16$; щелочной фосфотазы — с $12,16 \pm 1,24$ до $8,61 \pm 0,94$. Существенно снижались в плазме крови показатели углеводного обмена: фосфофруктокиназа с $(20,8 \pm 1,6)$ до лечения до $(10,46 \pm 0,9)$ мк моль/г белка; альдолаза с $(5,83 \pm 0,42)$ до $(1,72 \pm 0,21)$ ЕД/мл и гексокиназа с $19,9 \pm 1,58$ до $10,2 \pm 0,32$ после лечения.

У больных, которым проводилась комплексная озонотерапия установлена наиболее выраженная и достоверная положительная динамика всех основных показателей иммунитета. Так, если до лечения у всех больных выявлены низкие (ниже нормы) значения показателей клеточного иммунитета (Т-хелперы, Т-супрессоры, пре-Т-лимфоциты), то после лечения наблюдается положительная динамика этих показателей. Наиболее выражен рост количества Т-хелперов (в 1,5–2,0 раза по сравнению с исходным уровнем). Незначительно увеличивается число пре-Т-клеток. Лишь в трех случаях имело место уменьшение исходного высокого уровня пре-Т-лимфоцитов до нормы. Количество Т-супрессоров также увеличивается, но сдвиг выражен в меньшей степени (в 1,1–1,4 раза).

В соответствии с этим показатель соотношения $T_{\text{хелп}}/T_{\text{супр}}$ у половины обследованных достоверно увеличивался, у оставшейся части больных имел тенденцию к увеличению. Существенно повышались показатели активности Т-лимфоцитов по уровню спонтанного розеткообразования (Т-РОК), способности к бласттрансформации (РБТЛ с ФГА), значительно возрастала фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов: Е-РОН с $(22,6 \pm 1,63)$ до $(32,9 \pm 1,24)$ % и НСТ-тест с $(26,9 \pm 2,37)$ до $(12,2 \pm 1,86)$ %. Достоверно улучшались фаго-

цитарный показатель [с $(27,8 \pm 2,6)$ % до $(48,1 \pm 3,26)$ %]; фагоцитарный индекс с $(0,5 \pm 0,03)$ до $(1,6 \pm 0,08)$; индекс завершенности фагоцитоза с $(4,3 \pm 0,26)$ до $(11,4 \pm 0,32)$.

При исследовании В-клеточного звена иммунитета существенных сдвигов в содержании IgA, IgM, IgG выявлено не было. Характеризуя динамику этих показателей, можно говорить лишь о тенденции к их увеличению.

Индексы, выражающие соотношение между различными субпопуляциями Т-лимфоцитов ($T_{\text{хелп}}$, $T_{\text{супр}}$) и В-лимфоцитами, в большинстве случаев также имеют тенденцию к увеличению.

Несомненно, важным является то, что было достигнуто значительное снижение количества циркулирующих в плазме иммунных комплексов с $(19,8 \pm 1,02)$ до $(8,6 \pm 0,86)$.

Таким образом, характеризуя в целом динамику иммунограмм, можно отметить активизацию иммунитета, преимущественно за счет Т-клеточного звена и мононуклеарно-фагоцитирующей системы.

Изучение динамики процессов ПОЛ позволило охарактеризовать степень разрушения клеточных мембран, то есть носило первичный характер по отношению к другим нарушениям гомеостаза. После курсов озонотерапии значительно снизилось количество продуктов ПОЛ в плазме крови: уровень ДК с $(26,8 \pm 2,8)$ до $(14,6 \pm 1,7)$ нмоль/мл, МДА с $(14,6 \pm 1,7)$ до $(8,3 \pm 1,2)$ нмоль/мл, пероксидазы С от $80,62 \pm 3,47$ до лечения до $63,72 \pm 1,14$ после лечения. Существенно снизилась интенсивность быстрой вспышки хемоллюминесценции сыворотки крови, индуцируемой Fe^{2+} с (886 ± 82) до (602 ± 41) имп/с/мл и H_2O_2 с (1327 ± 114) до (1012 ± 93) имп/с/мл, что отражало динамику суммарного количества гидроперекисей жирных кислот. Такая мощная регуляция интенсивности процессов ПОЛ озонотерапией объясняется усилением систем антиокислительной и антирадикальной защиты. Подтверждением достоверного снижения напряжения антиоксидантной системы было также снижение содержания в сыворотке крови глутатиона с $(9,23 \pm 0,36)$ до $(6,2 \pm 0,32)$ мг % и SH-групп с $(70,84 \pm 0,52)$ до $(63,6 \pm 1,7)$ мг %.

После курса озонотерапии достоверно улучшились количественные и функциональные показатели всех основных звеньев иммунитета и значительно снижалось количество циркулирующих в плазме иммунных комплексов с $19,8 \pm 1,23$ до $8,7 \pm 0,86$.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения различных методик озонотерапии в комплексное лечение урологических больных с инфекционно-воспалительной патологией в качестве основного метода детоксикации и иммуномодуляции.

Выводы

1. Больным с разнообразной острой и хронической инфекционно-воспалительной патологией целесообразно включать различные методики озонотерапии в качестве основного метода детоксикации и иммуномодуляции.

2. Озонокислородная смесь и озонированные растворы в высоких концентрациях действуют антибактериально, антивирусно и фунгицидно, а в низких — повышают молекулярную биоэнергетику крови, активируя жизненно важные ферменты, улучшая окислительно-восстановительные и обменные процессы.

3. Высокостандартизируемые методики озонотерапии позволяют, ликвидируя наруше-

ния микроциркуляции и внутриорганную гипоксию как при острой, так и при хронической инфекционно-воспалительной патологии различных органов, эффективно корректировать нарушения систем иммунитета, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

4. Качество лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений, исходя из разработок Института озонотерапии и медоборудования, во многом зависит от решающих возможностей единственного сертифицированного отечественного универсального медицинского озонатора «ОЗОН УМ-80» и разработки новых методологических подходов в применении озонокислородных смесей.

Список литературы

1. *Возианов А.Ф.* Медицинская наука и практика на стыке тысячелетий. Доктор 2001; 1 (5): 3–8.
2. *Козин Ю.И.* Современные проблемы лечения уросепсиса и его осложнений. Харьк. мед. журн. 1995; 3–4: 40–43.
3. *Возианов О.Ф., Пасечников С.П., Лисовий В.М. та ін.* Диференційна діагностика серозної та гнійної стадії гострого пієлонефриту. Урологія 1997; 1, 1: 4–8.
4. *Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. и др.* Пиелонефрит. К.: Здоров'я, 1989. 272 с.
5. *Удовицький Ю.І.* Уриногенні джерела інфікування нирок. Урологія 1998; 2, 2: 27–34.
6. *Руденко А.В.* Урогенитальный хламидиоз: современные методы диагностики. Лабораторная диагностика 1998; 2: 38–42.
7. *Козин Ю.И., Россихин В.В.* Комбинированная экстракорпоральная иммунотерапия в лечении больных с урогенитальной инфекцией. Актуальные проблемы урогеникологии. Харьков, 2001: 296–298.
8. *Козин Ю.И., Жукова Н.В., Хильченко М.Б.* Озонотерапия в комплексном лечении урогенитальной инфекции. Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейна. Утилизация отходов. Сб. науч. тр. XI междунар. науч.-техн. конф.; В 4-х т. Харьков: УкрВОДГЕО. УП Сиверская. 2003; I: 174–181.
9. *Павлова Л.П., Камишан І.С., Сайдакова Н.О., Павлов М.О.* Захворюваність на туберкульоз сечових органів населення України (стан, прогноз, причини, реактивації, лікування). Урологія 2001; 3: 15–19.
10. *Мельник В.М.* Туберкульоз — глобальна проблема. Лікарська справа 1998; 2: 158–162.
11. *Козин Ю.И.* Развитие метода озонотерапии и возможности его применения в практике урологов и андрологов. Харк. хірург. шк. 2002; 4 (5): 112–116.
12. *Козин Ю.И., Ганичев В.В.* Озонотерапия — проблемы и решения. Междунар. мед. журн. Приложение: Озонотерапия 2003; 21–25.

ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХНІХ УСКЛАДНЕНЬ

В.В. Бойко, Ю.І. Козін, В.В. Леонов, В.В. Ганичев

Наведені результати лабораторних, експериментальних і клінічних досліджень з вивчення ефективності озонотерапії в лікуванні хворих туберкульозом, урогенітальною інфекцією і гнійно-запальними захворюваннями сечостатевої системи органів. На підставі комплексного клініко-лабораторного спостереження в перебігу лікування 355 урологічних хворих різноманітними оригінальними методами озонотерапії вірогідно позитивний результат одержано у 331 (94,2 %) пацієнта, що підтвердило перспективність даного напрямку в детоксикації, посиленні антиоксидантного захисту та імунотерапії.

Ключові слова: гнійні інфекції, уросепсис, ниркова недостатність, нефротуберкульоз, урогенітальна інфекція.

OZONE MEDICINE IN COMPLEX TREATMENT OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES AND THEIR COMPLICATIONS

V.V. Boiko, Yu.I. Kozin, V.V. Leonov, V.V. Ganichev

The work containing the results of laboratory experimental and clinical methods for the effective study of ozone medicine in treatment of patients like tuberculosis, urogenital infections and infectious-inflammatory diseases of urogenital organs. On the basis of complex clinical laboratory monitoring during the treatment of 355 urological patients with different original methods of ozone medicine which has given positive results. But 331 (94,2 %) patients proved persistent for the above treatment like detoxication, increasing protection of antioxidants and immune corrections.

Key words: purulent infection, urosepsis, nephrotuberculosis, urogenital infection.

ВПЛИВ ЕРБІСОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

В.М. Козько, О.М. Винокурова

Харківський державний медичний університет

Досліджено динаміку показників ліпідного обміну у хворих на гострий вірусний гепатит В в залежності від лікування (препарат «Ербісол», базисна терапія). Отримано дані про позитивний вплив ербісолу на клініко-біохімічні показники у хворих на гепатит В.

Ключові слова: гострий гепатит В, ліпідний обмін, простагландини.

Вірусний гепатит В через широке розповсюдження, часте ураження осіб найбільш працездатного віку, широкий спектр клінічних проявів — від легких до фульмінантних форм, високу частоту хронізації процесу, відсутність специфічних високоефективних методів лікування є дуже важливою проблемою сьогодні. Як відомо, гепатит В — імуноопосередковане захворювання, тому нашу увагу привернув препарат «Ербісол» — біостимулятор загальнобіологічної дії, який сприяє стимуляції процесів регенерації печінки. Фармакологічні властивості та активність ербісолу визначаються вмістом в ньому біологічно активних пептидів, зокрема специфічних глікопептидів, які виступають як гаптени, що стимулюють систему до пошуку та ліквідації патологічних змін в органах і тканинах. Препарат гальмує процеси перекисного окиснення, підвищує активність глутатіонзалежної антиоксидантної системи крові, не знижуючи при цьому активність ферментів мікросомального окиснення та вміст цитохрому P₄₅₀. Враховуючи досвід застосування препарату «Ербісол» у хворих на гепатит В [1] й дані про позитивний вплив препарату на показники ліпідного обміну [2], ми вважали доцільним подальше дослідження дії цього препарату на показники ліпідного обміну при гепатиті В, тим більше що деякі вчені [3] розцінюють порушення ліпідів мембран як основу розвитку патології та причину для створення нових ліків.

Матеріал і методи. Клінічному спостереженню й обстеженню підпали 100 хворих на гострий гепатит В. Діагноз верифікувався на підставі анамнестичних даних, клініко-біохімічних показників і визначення серологічних маркерів гепатиту В за допомогою методу імуноферментного аналізу на тест-системі виробництва НВО «Діагностичні системи» (Н. Новгород, Росія): HBsAg, anti-HBeIgM (у більшості хворих також визначали HBeAg, anti-HBe); застосовували полімеразну ланцюгову реак-

цію для визначення ДНК-НВВ (набір реагентів «Полигеп В» фірми «Литех», Москва, Росія). Враховувався негативний результат виявлення антитіл до вірусів гепатитів С, А, у частини хворих Д. За уніфікованими методами було визначено усі «стандартні» біохімічні показники: рівень білірубину — загального, прямого і непрямого, показники сулемової та тимолової проб, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази. Неестерифіковані жирні кислоти (НеЖК) досліджували колориметричним методом визначення мідної солі. Загальні ліпіди, β-ліпопротеїди (β-ЛП), тригліцериди (ТГ) визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Laheta» (Чехія) згідно з інструкцією. Для визначення профілю жирних кислот (ЖК) і простагландинів (P_g) було обрано газохроматографічний метод: розподіл і реєстрацію вільних ЖК проводили на хроматографі «Хром-5» (Чехія) з полум'яно-іонізаційним детектором, а оцінку простагландинів — на хроматографі «Цвет-106» (Держинський ОКБА) з детектором по захопленню електронів. Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша — 42 особи, яким було призначено базисну терапію (діста № 5, режим, уживання достатньої кількості рідини, полівітаміни); 2-га — 58 осіб, в комплексній терапії яких застосовували ербісол (по 2 мл внутрішньом'язово ввечері 1 раз на добу).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стьюдента при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У хворих 2-ї групи встановлено зменшення тривалості (у порівнянні із хворими 1-ї групи) жовтяниці шкіри та склер, головного болю, гарячкової реакції, болі в епігастрії, що свідчить про позитивний вплив препарату «Ербісол» на основні клінічні симптоми у хворих на гострий вірусний гепатит В. Також у групі хворих, де застосовувався ербісол, швидше відбувалися нормалізація активності АлАТ — зниження на 87,9 % рівня, який був перед початком лікування (в 1-й групі відпо-

відно на 66,1 %), й нормалізація вмісту білірубину — як загального, так і його прямої та непрямої фракцій: зниження відповідно на 78,7 та 89,3 і 64,5 % рівня, який був перед початком лікування (у хворих 1-ї групи відповідно на 66,2 та 82,3 і 48,7 %).

Виявлено, що у хворих, в комплексній терапії яких використовували ербісол, швидше йшла зміна показників ліпідного обміну до рівня контрольної групи: рівень β -ЛП, який зафіксовано до початку лікування, знизився на 30 % (1-ша група — 8,3 %), початковий рівень ТГ знизився на 25,1 % (у хворих 1-ї групи зниження не спостерігалось); загальних ліпідів — на 11,9 % (1-ша група — 2,8 %), за-

гального холестерину — на 7,7 % (1-ша група — 3 %), таблиця. Стосовно спектра ЖК вірогідно позитивних змін показників під впливом ербісолу (у порівнянні з хворими 1-ї групи) виявлено не було. Щодо активності ейкозаноїдів, отримано наступні дані: у хворих, які отримували в комплексному лікуванні ербісол, активність T_xB_2 була збільшеною до лікування у порівнянні з контрольними значеннями та знижувалася після лікування на 25,4 % порівняно з його вмістом до лікування (1-ша група — 2,6 %). Активність $PgF_{2\alpha}$, яка була збільшеною до лікування, зменшилася на 24,5 % після проведеної терапії (1-ша група — на 16,3 %). За нашими даними, актив-

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на гострий гепатит В в залежності від лікування ($M \pm t$)

Показник		1-ша група		2-га група	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>n=23</i>					
Загальні ліпіди, г/л		6,41±0,28*	6,23±0,54	8,17±0,75	7,24±0,43
β -ліпопротеїди, ммоль/л		2,27±0,20	2,08±0,27	2,76±0,30	1,94±0,25
Тригліцериди, ммоль/л		1,79±0,27	2,4±0,73	1,95±0,37	1,46±0,18
Загальний холестерин, ммоль/л		6,52±0,44	6,32±0,34	6,59±0,54	6,08±0,47
Вільний холестерин, ммоль/л		2,96±0,62	2,16±0,39	1,61±0,29	1,77±0,21
НеЖК, мкмоль/л		544,01±49,57	448,51±46,28	470,91±42,86	493,82±26,02
<i>n=17</i>					
ЖК, мкг/мл	C_{10}	0,40±0,10	0,30±0,08	0,75±0,21	0,61±0,15
	C_{13}	0,26±0,10	0,31±0,11	0,48±0,06	0,45±0,06
	C_{14}	0,69±0,11*	1,00±0,24	1,46±0,20	1,37±0,19
	C_{15}	0,41±0,08	0,34±0,08	0,49±0,08	0,57±0,12
	C_{16}	9,09±1,83*	10,65±1,75	16,22±1,49	15,90±2,67
	C_{17}	3,93±0,82	2,13±0,30*	4,91±0,63	4,31±0,57
	$C_{17:1}$	0,16±0,07	0,26±0,12	0,26±0,10	0,32±0,12
	C_{18}	4,69±0,53	4,76±0,73	5,17±0,88	4,60±0,76
	$C_{18:1}$	19,24±2,60	15,75±3,40*	21,10±2,77	25,60±2,82
	$C_{18:2}$	17,25±3,81	15,92±2,45	21,10±1,60	18,90±2,08
	$C_{18:3}$	0,74±0,43	1,41±0,57	1,16±0,65	0,63±0,46
	$C_{20:3}$	1,32±0,57	2,31±1,31	2,56±0,91	2,20±0,84
$C_{20:4}$	5,12±0,95*	8,03±1,47	10,05±1,18	8,80±0,87	
P _g , пг/мл	T_xB_2	6,83±2,80	6,65±3,31	4,32±1,52	3,22±1,05
	$PgF_{2\alpha}$	11,6±3,45	9,70±2,55	5,57±2,28	4,22±2,02
	PgF_1	16,13±7,00	30,25±17,50	15,42±4,87	20,38±13,64
	PgE_1	22,55±6,75*	30,75±9,54	56,15±12,46	24,27±9,11
	PgI_2	13,20±6,19	25,20±9,42*	7,98±4,07	4,32±2,60

* $p < 0,05$; вірогідність між показниками 1-ї та 2-ї груп.

ність P_gF_{1α} підвищувалася на тлі лікування ербісолом на 32 % (не виключено, є підвищена потреба в ньому як в модуляторі імунологічних реакцій, пов'язаних із створенням анти-тіл й синтезом імуноглобулінів [4]). Активність P_gE₁, підвищена до лікування, вірогідно знижувалася після проведеної терапії на 56,7 % (у хворих 1-ї групи зниження не спостерігалось). Активність P_gI₂, яка була підвищеною до лікування в порівнянні з контроль-

ними значеннями, після лікування у хворих 2-ї групи знизилась на 45,8 % (рівень P_gI₂ після лікування вірогідно менше, ніж у хворих 1-ї групи, де зниження не спостерігалось).

Отже, виявлено позитивний вплив ербісолому на клініко-біохімічні показники, особливо показники ліпідного обміну (β-ліпопротеїди, тригліцериди, загальні ліпіди й холестерин, T_xV₂, P_gF_{2α}, P_gE₁, P_gI₂) у хворих на гострий гепатит В.

Список літератури

1. Вовк А.Д., Громашевская Л.Л., Татьянченко Н.В. Опыт лечения эрбисолом больных вирусным гепатитом В. Новый украинский препарат эрбисол: Тез. докл. К., 1994: 12-14.
2. Бондар П.М., Лопушенко Н.І., Ніфонтова Л.В. Препарат ербісол у терапії інсулінзалежного цукрового діабету. Фарм. вісник 1999; 2: 23-27.
3. Гула Н.М. Порухення ліпідів мембран як основа розвитку патології та мішеней для створення нових ліків. Лікування та діагностика 1998; 4: 7-8.
4. Малая Л.Т., Гришина Е.И., Бабак О.Я., Яблучанский Н.И. Эйкозаноиды при хронических заболеваниях печени. Клини. медицина 1991; 3: 49.

ВЛИЯНИЕ ЭРБИСОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В

В.Н. Козько, О.Н. Винокурова

Исследована динамика показателей липидного обмена у больных вирусных гепатитом В в зависимости от лечения (препарат «Эрбисол», базисная терапия). Получены данные о позитивном влиянии эрбисола на клинико-биохимические показатели у больных гепатитом В.

Ключевые слова: острый гепатит В, липидный обмен, простагландины.

INFLUENCE OF ERBYSOLE ON LIPID METABOLISM INDEXES OF PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B

V.N. Kozko, O.N. Vinokurova.

The study represents the investigation of lipid metabolism indexes dynamics of patients with acute hepatitis B at dependence on treatment with whether Erbysole (medicine drug) or basic therapy. The data show positive influence of Erbysole on clinical and biochemical indexes patients with hepatitis B.

Key words: acute hepatitis B, lipid metabolism, prostaglandins.

ПОРУШЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Н.О. Нікітіна, В.М. Козько, А.В. Каніщев

Харківський державний медичний університет

У 130 хворих на гострі вірусні гепатити А та В були вивчені показники вегетативного тонусу в динаміці захворювання. Виявлені помірні зміни вегетативного тонусу, які мали двофазний характер, з переважанням парасимпатикотонії. Ці зміни мали тривалий характер, зберігались через 6 місяців після одужання. Виявлено зв'язок парасимпатикотонії з холезією, рівнем АЛАТ, а також дискінетичними та астеновегетативними симптомами хвороби.

Ключові слова: *гострий вірусний гепатит, вегетативний тонус, дискінетичний і астеновегетативний симптоми.*

Ураження нервової системи, у тому числі її вегетативного відділу, займає важливе місце в патогенезі і клінічних проявах гострих вірусних гепатитів (ГВГ). Такі ураження виникають ще в переджовтяничному періоді і характеризуються як астеновегетативний синдром, можуть зберігатися в періоді розпаду захворювання, а нерідко й в періоді віддаленої реконвалесценції як залишкові явища [1–6]. Рядом дослідників виявлені функціональні розлади нервової системи, що вказують на втягування в патологічний процес усіх її відділів [7], включаючи гіпоталамус та інші вегетативні утворення [8], які можна пояснити наявністю віремії, холезії та іншими механізмами інтоксикації. Були виявлені ознаки вегетативної дистонії, зниження мозкового кровообігу, дистрофічні та некробіотичні зміни макро- та мікроглії, стінок судин мозку, що, очевидно, відіграє важливу роль у виникненні та стабільності неврологічних розладів у хворих на ГВГ [9, 10]. Зазначено, що в перші 6 місяців після перенесеного ГВГ астеновегетативні розлади не тільки залишаються, але й зростають [3]. Відмічені дані свідчать, що клініко-біохімічних показників не завжди достатньо для визначення критеріїв одужання, необхідні деякі показники стану нервової системи для розробки медичної та соціально-трудової реабілітації хворих.

Метою дослідження було вивчення стану вегетативного тонусу (ВТ) у хворих на ГВГ в динаміці захворювання та визначення зв'язку цих порушень з клінічною симптоматикою.

Матеріал і методи. Під нашим наглядом було 130 хворих на ГВГ віком від 19 до 39 років, які знаходились на лікуванні в гепатитних відділеннях ОКІЛ м. Харкова. Серед них 78 осіб хворіли на ГВГА, 52 — на ГВГВ. Діагноз у всіх випадках встановлювався на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів біо-

хімічного обстеження (печінкових проб) і визначення відповідних серологічних маркерів. У всіх хворих при надходженні до стаціонара вранці, натщесерце визначали базисний систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ); повторне обстеження проводили через два тижні, у періоді реконвалесценції. На підставі одержаних даних визначали показники, які характеризують ВТ — індекс Кердо (ІК) та хвилинний об'єм крові (ХОК), розрахований непрямим методом за формулою Лільєстранда–Цандера [11]. Цей показник в нормі складає 3,2 л, підвищення його свідчить про переважання симпатикотонії, а зниження — парасимпатикотонії [11]. Для вивчення стану повноти реабілітації хворих на ГВГ проводили катamnестичне обстеження їх через 6 місяців після виписки із стаціонара. Для вивчення самопочуття хворих у цей період застосовувався анкетний метод. Одержано анкети від 29 осіб, з яких 16 були реконвалесцентами після ГВГА та 13 — після ГВГВ.

Отримані дані статистично обробили з використанням критеріїв Фішера та Стьюдента, а також методу кореляційного аналізу.

Результати. В групі хворих на ГВГА було 44 чоловіки та 34 жінки. Захворювання в усіх випадках було типовим, мало у 24 осіб легкий перебіг, у 54 — середньотяжкий. Залежності тяжкості перебігу хвороби за статевою ознакою виявлено не було. У всіх хворих захворювання характеризувалось циклічним перебігом з розвитком жовтяниці. У переджовтяничному періоді ті чи інші прояви астеновегетативного синдрому спостерігались у всіх хворих

В групі хворих на ГВГВ було 32 чоловіки та 20 жінок. Захворювання у 25 осіб мало легкий перебіг, у 27 — середньотяжкий. Серед жінок середньотяжкі форми хвороби зустрічались суттєво частіше ($p < 0,05$). Як і в групі хворих на ГВГА, захворювання мало циклічний перебіг і

супроводжувалось розвитком жовтяниці. Астеновегетативні прояви хвороби спостерігались у всіх хворих в переджовтяничному періоді і зберігались в перші дні жовтяниці.

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, основні показники ВТ, одержані в гострому періоді та періоді реконвалесценції, у хворих як на ГВГА, так і на ГВГВ практично не відрізнялись від нормальних для осіб цього віку показників ($p > 0,05$). ІК характеризувався тенденцією до симпатикотонії, особливо в гострому періоді, з подальшою зміною в бік парасим-

торному дослідженні $r = -0,39$) і сонливість (за даними ІК при повторному дослідженні $r = -0,77$). У осіб, у яких показники ІК характеризувалися симпатикотонічними зрушеннями ВТ, спостерігався прямий кореляційний зв'язок з таким симптомом катамнестичного періоду, як головний біль ($r = 0,47$).

У хворих на ГВГВ вивчення кореляційного зв'язку показників ВТ з клініко-лабораторними даними виявило пряму залежність між показником ДАТ в ранньому періоді хвороби та висотою температури, а також зворотний

Таблиця 1. Показники ВТ у хворих на ГВГА та ГВГВ при легкому та середньотяжкому перебігу в динаміці хвороби

Показники ВТ	Хворі на ГВГ	Легкий перебіг		Середньотяжкий перебіг	
		1-ше дослідження	2-ге дослідження	1-ше дослідження	2-ге дослідження
ЧСС, уд/хв	А	78,4±1,8	78,0±3,2	76,8±1,8	76,4±2,8
	Б	80,3±2,5	75,4±3,5	79,1±2,4	74,9±2,3
САТ, мм рт. ст.	А	112,0±1,7	110,3±2,6	110,0±2,4	106,0±3,3
	Б	116,6±2,7	110,0±3,3	112,1±2,4	107,8±2,6
ДАТ, мм рт. ст.	А	70,7±1,3	73,7±1,9	70,4±1,9	70,0±3,5
	Б	73,0±2,5	70,0±3,6	74,3±1,8	72,2±1,9
ІК	А	7,7±2,6	3,6±4,8	7,0±3,5	7,5±5,5
	Б	7,7±3,1	6,7±4,6	3,6±4,2	1,8±4,2
ХОК	А	3543±149	3191±271	3394±194	3182±258
	Б	3687±197	3356±284	3228±171	2932±103
Число спостережень	А	54	20	24	20
	Б	25	14	17	18

Примітка. Статистично достовірної різниці між показниками ВТ в гострому періоді та періоді реконвалесценції, а також між показниками при легкому та середньотяжкому перебігу хвороби виявлено не було.

патикотонії в період реконвалесценції. В динаміці відмічено також деяке зниження ХОК як при легкому, так і при середньотяжкому перебігу хвороби, що також може бути розцінено як зсув до парасимпатикотонії. У хворих на ГВГВ спостерігалось також уповільнення ЧСС у динаміці та зниження артеріального тиску, особливо систолічного в періоді реконвалесценції, однак суттєвої різниці за усіма цими показниками виявлено не було. Особливо цікавими є дані кореляційного аналізу, які свідчать про зв'язок ВТ з окремими симптомами хвороби та з віком хворих. Так, у хворих на ГВГА показники ІК при повторному дослідженні та показники ХОК як в гострому періоді, так і періоді реконвалесценції суттєво корелювали з віком ($r = -0,53$; $r = -0,28$ та $r = -0,55$ відповідно), що свідчить про зміну ВТ у бік парасимпатикотонії в періоді реконвалесценції, особливо в осіб старших за 30 років. Крім того, ці зміни суттєво корелювали з такими скаргами, як слабкість (за даними ХОК при пов-

зв'язок між ХОК і анорексією. Показники ВТ, виміряні на 3-му тижні хвороби (ІК, ЧСС), також зворотно корелювали з сонливістю, а ХОК — з вираженістю болю в правому підбер'ї ($r = -0,53$). Виявлений був також зворотний кореляційний зв'язок між САТ та ІК в гострому періоді з показниками загального та непрямого білірубіну ($r = -0,33$) та між ХОК і показниками АлАТ ($r = -0,42$).

Катамнестичне обстеження хворих через 6 місяців після виписки зі стаціонара показало, що період реконвалесценції в обстежених осіб в усіх випадках вважався сприятливим, ознаки рецидиву або хронізації хвороби були відсутні. Серед реконвалесцентів після ГВГА 9 осіб вважали своє здоров'я повністю відновленим, у той час як у групі реконвалесцентів після ГВГВ таких було лише двоє ($p < 0,05$). Решта осіб пред'являла різноманітні скарги, які можна було згрупувати на скарги диспептичного та астеновегетативного характеру (табл. 2).

Таблиця 2. Характеристика скарг у хворих на ГВГ в періоді пізньої реконвалесценції (дані катамнезу)

Провідні симптоми	Типи ГВГ	
	А (n=10)	В (n=10)
Диспептичні симптоми:		
зниження апетиту	3	–
гіркота у роті	1	3
печія	1	6
біль у правому підребер'ї	9	8
нудота	1	2
запори	–	2
Кількість хворих з даними проявами	9	9
Астеновегетативні симптоми:		
головний біль	3	2
слабкість	6	7
втомлюваність	6	8
сонливість	5	6
безсоння	2	2
Кількість хворих з даними проявами	10	10
Кількість хворих з проявами обох груп симптомів	10	13

Слід відзначити, що серед осіб, які вважали себе вже здоровими, у ряді випадків теж відмічались аналогічні прояви (у трьох реконвалесцентів після ГВГА та в обох — після ГВГВ).

При вивченні зв'язку показників ВТ з характером самопочуття хворих на ГВГА у пізньому періоді реконвалесценції (дані вивчення катамнезу) була виявлена суттєва кореляція між такими проявами, як слабкість, сонливість і показниками ВТ, вимірними при повторному дослідженні, які мали зрушення до ваготонії ($r = 0,47$). У осіб, у яких показники ІК характеризувались як симпатикотонічні, спостерігався прямий кореляційний зв'язок з такими симптомами катамнестичного періоду, як головний біль.

У хворих на ГВГВ була виявлена зворотна залежність між ІК та ЧСС і больовими відчуттями у правому підребер'ї, а також між ХОК і анорексією ($r = -0,53$).

Обговорення результатів. У хворих на ГВГ показники ВТ характеризувались переважно тенденцією до парасимпатикотонії. З парасимпатикотонічним тонусом були пов'язані больові відчуття в правому підребер'ї як в гострому періоді, так і в періоді реконвалесценції, а також такі прояви, як сонливість і анорексія. В

осіб з переважанням симпатикотонії частіше спостерігались прояви гарячки в гострому періоді та головний біль. Наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками ВТ і загального і непрямого білірубіну, АЛАТ може свідчити про роль холемії та запального процесу в печінці у виникненні ваготонії.

Можна погодитись з припущенням, що астеновегетативні розлади у хворих на ГВГ носять двофазний характер [12]. Зміни в гострому періоді, очевидно, зумовлені симпатикотонією, особливо у переджовтничному періоді. Клінічні прояви цього періоду різноманітні, характеризуються слабкістю, астенізацією, диспептичними розладами, відчуттям дискомфорту та болю в правому підребер'ї. Непрямим підтвердженням зв'язку ряду симптомів цього періоду з вегетативними порушеннями є кореляційна залежність, що виявлена в осіб з переважанням симпатикотонії, з такими проявами переджовтничного періоду, як головний біль та гарячка, а також явний зв'язок парасимпатикотонії з показниками АЛАТ, загального та непрямого білірубіну. В подальшому з розвитком «пігментного кризу», незважаючи на суб'єктивне поліпшення, вегетативні порушення зберігаються, проявляють усе більшу тенденцію до парасимпатикотонії.

Виникнення цих розладів не можна пояснити тільки наявністю холемії. Очевидно, певну роль має ендогенна інтоксикація, що продовжує зберігатись [13, 14], порушення мікроциркуляції та енергетичних процесів в організмі, на фоні яких виникають зміни центральної та вегетативної нервової системи. Одержані дані свідчать, що ці зміни є досить тривалими, виявляються навіть через 6 місяців після виписки із стаціонара. Так, в наших дослідженнях був виявлений кореляційний зв'язок ваготонії з диспептичними проявами та больовими відчуттями, які можна розцінювати як дискінетичні як в клінічному періоді, так і в катамнезі. Другий тип клінічних проявів, з якими корелювали прояви ваготонії в період ранньої та пізньої реконвалесценції ГВГ, можна розцінити як суто астеновегетативні (сонливість, анорексія, слабкість). За даними [15], тривала ваготонія свідчить про зміни адаптаційного реагування і може розцінюватись як неадекватна відповідь організму на дію інфекційного агента, що може гальмувати одужання. Так або інакше, показники ВТ можуть бути одним з критеріїв реабілітації хворих, прогнозу щодо перебігу хвороби, а також висвітлюють можливість медикаментозної корекції залишкових явищ.

Висновки

1. У хворих на гострі вірусні гепатити виявлені незначні порушення вегетативного то-

нусу, які носили двофазний характер: у гострому періоді переважали прояви симпатикотонії, у періоді реконвалесценції — парасимпатикотонії. Виявлений зв'язок порушень вегетативного тону з холемією та біохімічними показниками запального процесу в печінці.

2. Порушення вегетативного тону у хворих на гострі вірусні гепатити є досить стійкими, зберігались через 6 місяців. Виявлений зв'язок ваготонії з диспептичними (дискінетичними) та астеновегетативними (сонливість, анорексія, слабкість) проявами у цей період.

Список літератури

1. Азизбекова Н.Х. Вегетативно-сосудистые нарушения и динамика изменения терморегуляции при болезни Боткина. Сб. тр. Азербайджанск. НИИ курортологии и физических методов лечения им. С.М. Кирова. Баку, 1970; 13: 187–193.
2. Качор В.О. Вирусные гепатиты. Запорожье: Полиграф, 1998. 109 с.
3. Лекарь П.Г., Мищенко И.В., Гользанд И.В. Неврологические расстройства при вирусном гепатите у детей. Л.: Медицина, 1980. 168 с.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб.: ТЕЗА, 1996. 306 с.
5. Угрюмов Б.А., Андрейчин М.А. Астенический синдром при вирусном гепатите. Врачебное дело 1979; 2: 106–110.
6. Ничик Н.А. Прогностична важливість показників ендогенної інтоксикації у хворих з важким злоякісним перебігом гострого гепатиту В. Інфекційні хвороби 1998; 3: 13–16.
7. Ващенко М.А., Муравская Л.В., Вовк А.Д. Неврологические синдромы у больных вирусным гепатитом и циррозом печени. Диагностика, патогенез, лечение и профилактика острых кишечных инфекций и вирусного гепатита: Тез. докл. I Всесоюз. съезда инфекционистов. К., 1979: 295–296.
8. Гольдельман М.Г., Гафт П.Г. Неврологические нарушения при эпидемическом гепатите. Врачебное дело 1967; 12: 59–62.
9. Лобзин Ю.В., Воробьев А.П., Зинченко Е.А. и др. Субклинические изменения нервной деятельности и мозговой гемодинамики у больных вирусным гепатитом. Воен.-мед. журн. 1986; 10: 51–53.
10. Михайлова А.М. Клинические проявления и механизмы развития вегетативно-сосудистых расстройств при инфекционном гепатите. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Кишинев, 1971. 31 с.
11. Вейн А.М., Соловьёва А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. М.: Медицина, 1981. 320 с.
12. Иванов К.С., Лобзин Ю.В., Решетников М.М. и др. О психофизиологической характеристике структуры и динамике астеновегетативных расстройств при вирусном гепатите А. Воен.-мед. журн. 1989; 7: 46–50.
13. Андрейчин А.А., Ничик Н.А. Вплив ендогенної інтоксикації на імунну систему організму при гострому вірусному гепатиті В. Інфекційні хвороби 1997; 1: 20–25.
14. Гонський Я.Г., Ничик Н.А. Вплив ентеросорбції на стан антиоксидантної системи організму у різні фази розвитку експериментального токсичного гепатиту. Інфекційні хвороби 2000; 2: 40–43.
15. Савчук А.І. Вегетативний гомеостаз у хворих на псевдотуберкульоз. Інфекційні хвороби 1997; 1: 49–51.

РАССТРОЙСТВА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Н.А. Никитина, В.Н. Козько, А.В. Канищев

У 130 больных острыми вирусными гепатитами А и В были изучены показатели вегетативного тону в динамике заболевания. Выявлены умеренные изменения вегетативного тону, имеющие двухфазный характер, с преобладанием парасимпатикотонии. Выявленные изменения имели продолжительный характер, сохранялись через 6 месяцев после выздоровления. Обнаружена связь парасимпатикотонии с холеимией, уровнем АЛАТ, а также с дискинетическими и астеновегетативными симптомами болезни.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит, вегетативный тонус, дискинетический и астеновегетативный симптомы.

DISORDERS OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS

N.O. Nikitina, V.M. Kozko, A.V. Kanishchev

Investigation of vegetative tonus in 130 patients with acute viral hepatitis A and B was performed. Moderate changes of vegetative tonus of two-phased character were found; parasympathetic tonus predominated. Revealed changes were prolonged, stayed within 6 months after recovery. Connection of parasympathetic tonus with cholemia, level of ALAT, diskinetik and asthenoneurotic signs of disease was revealed.

Key words: acute viral hepatitis, vegetative tonus, diskinetik and asthenoneurotic sign.

СКРЫТЫЙ СИФИЛИС — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинов**

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, г. Харьков

**Крымский государственный медицинский университет*

им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Значительный вес в структуре заболеваемости сифилисом составляют скрытые формы — более 30 %. Скрытый сифилис представляет серьезную угрозу здоровью населения, что обусловлено как уровнем его распространенности, так и тяжелыми последствиями. Существуют различные комплексы лечения, однако необходимы новые методики лечения скрытого сифилиса с учетом особенностей его эпидемиологии и патогенеза.

Ключевые слова: сифилис, эпидемиология, иммунитет.

Заболевания, передающиеся половым путем, — сифилис, гонорея, хламидиоз и другие, являются серьезной угрозой здоровью населения. Это обусловлено как уровнем их распространенности, так и тяжелыми последствиями [1].

Болезни, возникающие в результате половых контактов, как никакие другие инфекции подвержены влиянию окружающей среды. Факторы, оказывающие влияние на эпидемиологическую ситуацию как в отдельном городе, регионе, так и в стране в целом, можно свести к нескольким основным. Среди них биологические факторы микросреды (микробиологические, иммунологические, нейроэндокринные), факторы, определяющие поведение субъекта (психологические особенности личности, уровень культуры, традиции, стереотипы полового поведения) [2], факторы макросреды — состояние системы здравоохранения, социальная защищенность, стабильность и т. д.

За последние годы эпидемиология венерических болезней существенно изменилась. Это связано с такими тенденциями, как распространение ВИЧ, преимущественно половой путь передачи ряда возбудителей — вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, цитомегаловируса, дрожжевых грибов, условно-патогенных анаэробов. Кроме того, значительно расширился спектр осложнений при инфекциях, передаваемых половым путем, — бесплодие, невынашивание беременности, болезни плода и новорожденного, реактивные артриты. Также появились новые механизмы устойчивости возбудителей бактериальной и вирусной природы к антибиотикам и химиопрепаратам [3].

Сифилис — одно из наиболее широко распространенных венерических заболеваний во многих странах. По данным ВОЗ, ежегодно в

мире сифилисом заболевает около 12 млн человек.

В настоящее время в Украине отмечается некоторое снижение заболеваемости сифилисом, однако она остается стабильно высокой в последнем десятилетии. Пик заболеваемости пришелся на 1996–1998 гг. В 2001 г. заболеваемость составила: абсолютные цифры — 37806, на 100 тыс. населения — 77,1; в 2002 г. — соответственно 30764 и 63,8 [4].

По имеющимся данным, в Украине, а также в странах ближнего и дальнего зарубежья в структуре заболеваемости сифилисом значительный удельный вес составляют скрытые формы — от 20 до 40 %.

Наиболее низкая заболеваемость ранним скрытым сифилисом отмечалась в 1995–1996 гг. Затем был отмечен рост до 20,8 % в 1998 г. В 2000 и 2001 г. заболеваемость ранним скрытым сифилисом по Украине составила: абсолютные числа — 17141 и 15007, на 100 тыс. населения — 34,7 и 30,6; в 2002 г. — соответственно 12897 и 26,7.

Международная классификация болезней, травм и причин смерти (МКБ-Х) предусматривает деление скрытого приобретенного сифилиса на ранний, поздний и неуточненный. Диагноз ранний скрытый сифилис устанавливается пациентам с давностью заболевания до двух лет, поздний скрытый сифилис — свыше двух лет, неуточненный — при невозможности определить длительность процесса.

В группе больных скрытым сифилисом преобладают лица с ранними формами — от 57 до 95,7 %. Поздний сифилис регистрируется у 9,8–13,6 %, а неуточненный — у 6,4–13,1 % больных.

Большая часть больных скрытым сифилисом (98,8 %) выявляется активно: как контактные лица — 32,5 %, при медицинских ос-

мотрах — 31,7 %, в процессе серологического обследования соматических больных — 21,2 %. По другим данным, скрытый сифилис выявляется активно в 44,2 % : в соматических стационарах — в 22,9 %, при обследовании доноров — в 7 %, у беременных — более 8 % случаев. Скрытый сифилис выявляется у ВИЧ-инфицированных больных в 25,2 % случаев и регистрируется у 19–58 % наркоманов. Лишь 8,5 % больных скрытым сифилисом обращались в медицинские учреждения сами, узнав о заболевании партнера.

Эпидемиологическими исследованиями выявлено, что ранний скрытый сифилис обычно регистрируется в возрастной группе 20–40 лет и чаще у женщин. В группе больных поздним скрытым сифилисом преобладают лица среднего и пожилого возраста. Последние литературные данные свидетельствуют о том, что процент пациентов в возрасте 50–70 лет растет. Практически половина больных скрытым сифилисом — это люди пожилого возраста. Ранний скрытый сифилис диагностируется у 21 % больных, а поздний скрытый — практически у 27 %. Причем специфическая инфекция протекает у них тяжелее, чем у лиц более молодого возраста, сопровождаясь сопутствующей патологией практически у всех больных.

Большинство пациентов с ранней формой скрытого сифилиса не состоит в браке и не имеет постоянного полового партнера. Среди больных, имеющих двух и более половых партнеров и случайные половые связи в течение года до заболевания сифилисом, практически в 30 % случаев диагностируется ранний скрытый сифилис и в 3,1 % он сопровождается нейросифилисом. Также в 3,1 % случаев диагностируется поздний скрытый сифилис. Среди больных, имеющих одного полового партнера в течение года до заболевания сифилисом, скрытый ранний диагностировался практически у 9 % мужчин и 30 % женщин, а скрытый поздний у 3,4 % женщин [5]. Около 40 % лиц, состоящих в браке, имеют внебрачные половые связи. Лишь 8 % мужчин, имеющих внебрачные половые связи, применяют барьерные методы контрацепции (презервативы).

Результаты социальных и медицинских исследований свидетельствуют о выраженной тенденции к повышению сексуальной активности людей и особенно молодежи во всем мире. По данным анализа сексуального поведения подростков в Украине, в 16,9 % случаев юноши и девушки начинают половую жизнь в возрасте до 15 лет. А по данным анализа сексуального поведения лиц с венерическими болезнями, именно раннее начало половой жизни лежит в основе распространения этой патологии [6].

Диагностика скрытого сифилиса всегда сложна, так как столь ответственный диагноз требует точного подтверждения с использованием клинико-серологического обследования. Принцип обследования населения с целью диагностики сифилиса единый в Украине, а именно сначала выявление, а затем уточнение. В качестве отборочных материалов для постановки реакций используют микрореакцию (МР) и комплекс серологических реакций (КСР) (РВ + МР) в зависимости от обследуемых контингентов, а для подтверждения специфичности — РИТ и РИФ [7].

Основой для постановки диагноза скрытого сифилиса обычно служат повторно положительные результаты КСР крови, подтвержденные положительными результатами трепонемных тестов — РИТ и РИФ. Однако установление диагноза скрытого сифилиса на основании повторных резко положительных результатов КСР (при невозможности исследования РИФ и РИТ) может привести к гипердиагностике этих форм заболевания. Возможны ситуации, когда регистрируются и неоднократно отрицательные результаты КСР при повторно положительных результатах РИТ и РИФ.

У больных скрытым сифилисом зачастую выявляют инфицированных половых партнеров или же факты, косвенно подтверждающие существование клинически асимптомной инфекции, вплоть до нахождения бледных трепонем в лимфатических узлах и ликворе больных и заражения ими лабораторных животных.

Диагностика скрытого сифилиса бывает затруднена, поскольку возможно существование острых и хронических биологических ложноположительных серологических реакций (БЛСР). Данные реакции могут вызывать такие общеизвестные заболевания, как септические эндокардиты, хронические гепатиты, лепра, малярия, ревматизм, коллагенозы, и другие аутоиммунные заболевания. Причиной их возникновения могут быть также такие состояния, как общий наркоз, беременность и пр. Кроме того, БЛСР могут быть обусловлены обширными травмами, переломами, ЧМТ, инфарктом легких и миокарда, искусственной иммунизацией против многих инфекций. Ложноположительные серореакции также обнаруживаются у лиц пожилого возраста [8].

Причины длительной бессимптомности сифилитической инфекции до конца не выяснены. В последние годы широко распространены самостоятельный прием антибиотиков, способствующих появлению значительного числа атипично протекающих форм болезни. К подобному течению инфекции также может привести лечение заведомо недостаточными дозами антибактериальных препаратов при

возникновении специфического поражения в области гениталий. Статистические данные свидетельствуют о том, что около 6 % больных принимают антибиотики в связи с наличием проявлений на гениталиях, подозрительных на венерическое заболевание, а 23 % лечились антибиотиками (пенициллин и др.) по поводу различных интеркуррентных заболеваний (гонорея, ангина, пневмония и др.). Кроме того, на увеличение инкубационного периода (до 2–3 мес) оказывает влияние смешанная инфекция: сифилитическая и гонококковая или хламидийная, микоплазменная, вирусная [9].

Состояние иммунного статуса организма является одним из существенных факторов патогенеза инфекционного заболевания и, в частности, определяет основные клинические проявления болезни и объясняет полиморфизм клинических симптомов одного и того же заболевания у разных больных. В латентный период болезни специфические сывороточные антитела уничтожают часть бледных спирохет и препятствуют их распространению по организму. В результате антигенный стимул снижается и оказывается недостаточным для развития специфических клеточных воспалительных очагов в различных органах и тканях. Следовательно, отсутствие клинических симптомов при латентном сифилисе свидетельствует о защитной функции гуморальных антител, хотя и не радикальной.

Определяли уровень иммунокомпетентных клеток больных скрытым сифилисом, при котором было выяснено, что общее количество лейкоцитов и лимфоцитов повышено. Уровень CD3⁺ лимфоцитов, представляющих популяцию «зрелых» дифференцированных лимфоцитов, имел тенденцию к повышению. При изучении лимфоцитов, обладающих иммунорегуляторными свойствами, выявлено, что абсолютные значения CD4⁺, выполняющих хелперно-индукторные функции в иммунном ответе, при раннем скрытом сифилисе повышены. Абсолютные значения CD8⁺ лимфоцитов, несущих супрессорно-цитотоксические функции в иммунном ответе, были повышены, повышен и иммунорегуляторный индекс — CD4⁺/CD8⁺. Количество В-лимфоцитов также повышено [10].

Проводился ряд исследований состояния иммунитета при скрытом сифилисе. Сравнение показателей неспецифической реактивности у больных с активными проявлениями сифилиса и у больных с латентными формами сифилитической инфекции свидетельствует о разной напряженности неспецифических факторов защиты при различных стадиях инфекционного процесса. При изучении неспецифической иммунологической реактивности

выявлена более высокая фагоцитарная активность лейкоцитов и бактерицидная активность сыворотки у больных поздним и неуточненным скрытым сифилисом по сравнению с больными ранней формой скрытого сифилиса. Также установлено, что специфический иммунный ответ у больных ранним скрытым сифилисом характеризовался более высокими титрами реагинов (1 : 120–1 : 320) и более низкими процентами иммобилизации трепонем, в то время как у больных поздним скрытым сифилисом наблюдается обратное соотношение (1 : 5–1 : 400).

Изучали состояние неспецифической реактивности у больных скрытым сифилисом по уровню бактерицидной активности сыворотки крови. У больных поздним скрытым сифилисом уровень бактерицидной активности сыворотки крови был выше, чем у больных ранним скрытым сифилисом (93,1 и 84,6 % соответственно).

Считается, что отрицательный результат ТТМЛ (тест торможения миграции лейкоцитов) указывает на подавление клеточного иммунитета, что может способствовать дальнейшей генерализации бледных трепонем. У больных латентным сифилисом ТТМЛ был всегда положительным. С помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов установлено, что при скрытом сифилисе отмечается наименьшая трансформирующая активность.

Изучали реактивные сыворотки крови больных с различными стадиями сифилиса в РИФ-абс для того, чтобы определить, к каким классам иммуноглобулинов принадлежат трепонемные антитела. Обнаружено, что эти антитела могут относиться к IgG, IgA и IgM при любой стадии сифилиса. В частности IgG находили в сыворотках всех больных, а IgM — у 50 % больных скрытым сифилисом.

У больных сифилисом определяется низкий уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2), так как в сыворотке крови больных сифилисом содержится ингибитор данного интерлейкина. Низкий его уровень наблюдается при раннем и позднем скрытом сифилисе, так как при данных формах заболевания определяется в сыворотке крови наиболее высокое содержание ингибитора ИЛ-2, что ведет к ослаблению функций Т-клеток и резистентности к инфекции, вызванной T. Pallidum.

Развитие ранних форм сифилиса сопровождается нарушениями в информационно-генетической системе гомеостаза [11].

Больные скрытым сифилисом имеют высокую эпидемиологическую значимость. Важно, что у лиц, имевших половые контакты с больными скрытым сифилисом, обнаруживаются проявления сифилитической инфекции. Бытовое заражение не является редкостью. Почти

50 % случаев заражения детей сифилисом бытовым путем приходится на долю контактов с больными ранним скрытым сифилисом.

Необходимость своевременного выявления скрытых форм болезни обусловлена и возможностью в дальнейшем развития специфических нейровисцеральных поражений у этих лиц. *T. Pallidum* является «нейротропным» паразитом, который обнаруживается в нервной ткани дермы уже на ранних стадиях болезни [12]. Исследование ликвора выявляет патологию в среднем у 36,2 % больных, что свидетельствует о наличии у больных бессимптомного менингита. Для изучения микрогеомодинамических нарушений у больных ранними формами сифилиса проводили исследование кровообращения головного мозга методом реоэнцефалографии. У больных ранним скрытым сифилисом отмечалась выраженная межполушарная асимметрия пульсового кровенаполнения.

Скрытый сифилис может быть причиной возникновения специфического поражения внутренних органов. Описаны случаи увеита у больных ранним сифилисом [13], сифилитического гепатита. При раннем скрытом сифилисе у 81,3 % больных наблюдали патологические изменения желудка: у 75 % — легкие (гастрит), у 6,3 % — умеренно выраженные в виде эрозий [14]. При изучении показателей тиреоидного статуса у больных скрытым ранним сифилисом выявлено, что возрастает продукция тиреотропного гормона в гипофизе, а проведение специфической терапии сопровождается приближением большинства показателей тиреоидного статуса организма к нормальным значениям [15].

Статистика свидетельствует, что рост заболеваемости сифилисом в последние годы привел к тому, что возросло количество заражений беременных женщин. Беременные с диагнозом сифилис составляют от 8 до 12 % всех больных сифилисом. В группе беременных женщин, больных сифилисом, значительную долю заболеваемости составляет именно скрытый сифилис — до 67 %, который может приводить к внутриутробной гибели плода, а также возникновению врожденного сифилиса [16].

Причины скрытого течения сифилитической инфекции до конца не выяснены. Также до настоящего времени неясно, почему развивается латентная инфекция при сифилисе, как долго она может протекать, обязательно ли возникнут манифестные формы инфекции. Патогенетические механизмы формирования скрытых форм сифилиса обусловлены сложным взаимодействием иммунной системы организма и бледной трепонемы. Эти же взаимодействия обуславливают возникновение серорезистентности при сифилисе, персистенции бледной трепонемы в организме [17].

По данным многих авторов, при состоянии серорезистентности критерии бактериологической стерилизации макроорганизма отсутствуют, вместе с тем между организмом и возбудителем, вирулентность которого ослаблена, может наблюдаться состояние равновесия, свидетельствующее лишь о кажущемся клиническом, но не биологическом излечении [12, 17]. При исследовании иммунной системы у пациентов с серорезистентностью обнаружены специфические противотрепонемные IgM и IgG, свидетельствующие о присутствии в организме бледной трепонемы.

Основным фактором, обуславливающим сохранение трепонем в организме после первичного лечения больных сифилисом, является недостаточность лечения, назначаемого без учета длительности болезни. Дополнительными факторами, роль которых нельзя исключить, могут быть иммунологические последствия перенесенного гепатита В, хронической алкогольной или наркологической интоксикации.

Для лечения больных скрытым сифилисом предлагался ряд комплексных методик, включающих как специфические, так и неспецифические средства. Лечение проводилось препаратами пенициллина и его производными, которые до настоящего времени остаются основными лекарственными средствами для лечения сифилиса, так как хорошо проникают в лимфу и лимфатические узлы, являющиеся резервуаром *T. pallidum*. В практике лечения сифилиса используют соли бензилпенициллина и бензатинпенициллин. Натриевая соль хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Этот препарат является основным при лечении в условиях стационара [18]. Для лечения больных скрытыми формами сифилиса также применялся пенициллин G — средство нового поколения препаратов пенициллинового ряда.

В последние годы широко применялись препараты пенициллина пролонгированного действия — ретарпен, экстенциллин и бициллин, обеспечивающие в сыворотке крови более высокую концентрацию, чем при лечении водорастворимым пенициллином. Однако по мере накопления числа наблюдавшихся больных и анализа отдаленных результатов лечения оказалось, что нередко при строгом соблюдении рекомендуемых схем лечения имеют место неудачи — развились явления нейросифилиса или длительно (в течение нескольких лет) сохранялись положительными серологические реакции. После лечения экстенциллином и ретарпеном у 25,4 % больных ранним скрытым сифилисом к концу 3-летнего срока наблюдения КСР сохранялись положительными. Также после проведенного лечения данными препаратами среди больных ранним скрытым сифилисом отмечалась боль-

шая в 2–3 раза частота серорезистентности. Серологические, а также клинические рецидивы заболевания среди данных больных регистрировались чаще, чем среди больных другими формами раннего сифилиса.

При лечении больных ранним скрытым сифилисом прокаин-пенициллином только у 40 % больных отмечалась полная негитивация КСР в течение года после проведенного лечения. У 40 % больных отмечалось лишь снижение титров, а у 20 % больных вообще не отмечалось тенденции к негитивации [19].

В терапии раннего скрытого сифилиса применяли мегациллин (пенициллин В, феноксиметилпенициллин). Негитивация стандартного комплекса серологических реакций наступила в среднем через (7,4±3,6) месяца. Однако в 15 % случаев РВ и через год после лечения показывало «сомнительный» либо «слабоположительный результат».

В терапии скрытого сифилиса также использовались азитромицин, цефтриаксон, док-

сикалин, олететрин, эритромицин, лечение сумамедом малоэффективно [20]. После лечения азитромицином больных ранним скрытым сифилисом негитивация КСР наблюдалась в сроке до года, однако в 50 % случаев после лечения отмечалось развитие серорезистентности.

При лечении цефтриаксоном больных ранним скрытым сифилисом негитивация не-трепонемных тестов отмечалась у 48 % больных, снижение титров — у 33 %, тесты остались неизменными у 15 % больных. В 3 % случаев после проведенного лечения наблюдался клинический рецидив заболевания [21].

Несмотря на многочисленные исследования по проблеме скрытого сифилиса и различные комплексы лечения, остается ряд нерешенных вопросов, требующих изучения и внимания как венерологов, так и врачей других специальностей. Необходимы новые методики лечения скрытого сифилиса с учетом особенностей его эпидемиологии и патогенеза, которые еще предстоит установить.

Список литературы

1. Мавров И.И. Состояние проблемы заболеваний, передающихся половым путем. Дерматол. та венерол. 2003; 3 (17): 3–10.
2. Мавров Г.И. Медицинские и социальные аспекты эпидемии венерических болезней. Журн. дерматол. и венерол. 2000; 2: 62–68.
3. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Инфекции, передающиеся половым путем: новое понимание старой проблемы. Укр. мед. альманах 1999; 2, 1: 78–79.
4. Резенкіна Л.Д. Аналіз захворюваності венеричними та шкірними хворобами в Україні за останні роки. Журн. дерматол. та венерол. 2000; 2: 56–60.
5. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Клинические и поведенческие особенности больных сифилисом с различным количеством половых партнеров. ИППП 2000; 2: 26–32.
6. Бабюк И.А. Система нравственно-полового воспитания молодежи как новый этап в профилактике ВИЧ-инфекции и других венерических болезней. Дерматол. та венерол. 2001; 3 (13): 67–70.
7. Тацкая Л.С. Серологическая диагностика сифилиса: новые подходы к решению старых проблем. Дерматол. та венерол. 2003; 3 (12): 61–62.
8. Мавров И.И. Половые болезни. Харьков: Факт, 2002: 203–207.
9. Бондаренко Г.М. Сифилис и сопутствующие венерические инфекции. Журн. дерматол. и венерол. 2000; 1 (9): 69–70.
10. Скрипкин Ю.К., Резайкина А.В., Бухова В.П., Усовецкий И.А. Уровень иммунокомпетентных клеток у социально дезадаптированных больных сифилисом. Вестник дерматол. и венерол. 1999; 3: 5–7.
11. Мавров И.И., Лебединская Л.А. Цитогенетические, иммуноцитогенетические и иммунологические исследования при ранних формах сифилиса. Дерматол. та венерол. 2003; 3 (21): 4–9.
12. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Ультроструктурные изменения нервной и сосудистой тканей дермы у больных ранними формами сифилиса. Журн. дерматол. и венерол. 2000; 1 (9): 11–16.
13. Кащенко О.А., Блявська С.П. Увєїт у хворих з раннім сифілісом. Дерматол. та венерол. 2002; 1 (15): 41–43.
14. Юлдашев К.А., Мухтарова Ш.Т. Изучение функции желудка с помощью эзофагогастродуоденоскопии у больных сифилисом в зависимости от формы заболевания. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2002; 4 (7): 72–73.
15. Кураמיшина Е.Р., Гильманов А.Ж., Хисматуллина З.Р., Гафаров Т.У. Влияние скрытого раннего сифилиса и противосифилитической терапии на показатели тиреоидного статуса организма больных. Тез. научн. работ I Рос. конгр. дерматовенерологов; Т. 2. М., 2003: 60.
16. Мавров Г.И., Губенко Т.В. Влияние сифилиса на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Дерматол. та венерол. 2002; 4 (18): 41–43.
17. Мавров Г.И., Безрученко А.А. Новые методы лечения пациентов с серорезистентным сифилисом, разработанные на основе изучения эпидемиологических и патогенетических особенностей заболевания. Дерматол. та венерол. 2003; 3 (21): 20–25.
18. Мавров Г.И., Мамедлі М.М., Губенко Т.В. та ін. Принципи етіотропного лікування сифілісу. Ліки 1998; 4: 54–58.
19. Чеботарев В.В., Павлик Н.В., Беляева Н.В., Земцов М.А. Итоги 5-летнего использования в лечении больных сифилисом азитромицина и бензатин-бензилпенициллина: достижения и нерешенные проблемы. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней 1999; 3: 51–57.

20. Ломоносов К.М., Иванов О.Л., Фадеев А.А., Алленов С.Н. Прокаин-пенициллин в лечении ранних форм сифилиса. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней 2000; 5: 39–41.

21. Ющенко О.М., Кабанова И.А. Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. Тез. научн. работ I Рос. конгр. дерматовенерологов; Т. 2. М., 2003: 77.

ПРИХОВАНІЙ СИФІЛІС — СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Г.І. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинов

Значну вагу в структурі захворюваності на сифіліс складають приховані форми — більш ніж 30 %. Прихований сифіліс є серйозною загрозою здоров'ю населення, зумовленою як рівнем його розповсюдженості, так і тяжкими наслідками. Існують різні комплекси лікування, однак потрібні нові методи лікування прихованого сифілісу з урахуванням особливостей його епідеміології та патогенезу.

Ключові слова: сифіліс, прихований сифіліс, епідеміологія, імунітет.

LATENS SYPHILIS — THE MODERN STATE OF PROBLEM

G.I. Mavrov, Yu.V. Shcherbakova, G.P. Chinov

The main part in the structure of the illness of syphilis takes the latent forms — more then 30 %. The latent syphilis is the seriously threat to the health of population, deal with its level of spread and its hard consequences. There are the different complexes of treatment but it is necessary new methods of treatment of the latent syphilis in consideration with specialties of its epidemiology and pathogenesis.

Key words: syphilis, latent syphilis, epidemiology, immunity.

ТЕРАПІЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЯТИЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Н.П. Копица, В.В. Попов, О.В. Петюнина, Е.А. Ульянец

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Проведена прогностическая оценка показателей электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГВР) у 84 пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Пятилетняя сердечно-сосудистая смертность (ССС) постинфарктных пациентов при наличии патологического фильтрованного комплекса QRS ($\text{totQRSF} > 114$ мс) составила 31 %. В группе с нормальными значениями $\text{totQRSF} < 114$ мс показатель смертности равнялся 15 %. При сочетании патологической ЭКГВР ($\text{totQRSF} > 114$ мс) и низкой фракции выброса ($\text{ФВ} < 30$ %) ЛЖ ССС достигала 45 %, а внезапная кардиальная смерть (ВКС) — 35 %. Патологическая ЭКГВР, а именно $\text{totQRSF} > 114$ мс, является высокочувствительным прогностическим маркером смерти постинфарктных больных. Наличие патологического фильтрованного комплекса ($\text{totQRSF} > 114$ мс) и низкой сократительной способности ЛЖ ($\text{ФВ} < 30$ %) свидетельствует о наиболее высоком риске как ВКС, так и ССС.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогноз, электрокардиография высокого разрешения.

Электрокардиография высокого разрешения (ЭКГВР) — высокочувствительный метод, позволяющий благодаря усилению и фильтрации электрического сигнала обнаружить поздние потенциалы желудочка (ППЖ), свидетельствующие о наличии анатомического субстрата для возникновения угрожающих желудочковых аритмий [1, 2]. Предсказательная ценность выявленных ППЖ у постинфарктных больных доказана многими исследователями [1–7]. Однако отдаленный прогноз патологической ЭКГВР у постинфарктных больных изучен мало. Особый интерес представляет исследование прогностической значимости ППЖ у лиц с дисфункцией левого желудочка, так как эта категория пациентов подвержена высокой смертности.

Целью настоящего исследования явилось прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда по результатам ЭКГВР и ультразвуковой диагностики сократительной функции миокарда — фракции выброса левого желудочка.

Материал и методы. Обследовано 84 больных, перенесших острый инфаркт миокарда

(ОИМ) в клинике Института терапии АМН Украины в 1996–1997 гг., из них 80 мужчин и 4 женщины. Средний возраст пациентов — $(54,2 \pm 10,9)$ лет. Передняя локализация инфаркта зарегистрирована у 40 пациентов (48 %), нижняя — у 29 (34 %), боковая — у 15 (18 %). Из числа обследованных у 20 пациентов (24 %) ИМ был повторным. Сердечная недостаточность (СН) I–II ФК выявлена у 38 пациентов (45 %), III ФК — у 46 (55 %). У всех пациентов регистрировали ЭКГВР на аппаратном комплексе «Геолинк» (Россия–Швеция). Определяли количественные критерии ППЖ: продолжительность фильтрованного комплекса QRS ($\text{totQRSF} > 114$ мс, среднюю квадратичную амплитуду последних 40 мс в комплексе QRS ($\text{RMS40} < 20$ мкВ, продолжительность низкоамплитудных (< 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS ($\text{LAS40} > 38$ мс).

Ультразвуковое исследование выполнено на эхокардиографе «Aloka-280LS» фирмы «Aloka Co LTD» (Япония) и TIG28A Харьковского НИИ радиоизмерений (Украина). Определяли такие показатели, как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), фракция укорочения (ФУ), конечно-систолический диаметр (КСД) и конечно-

диастолический диаметр (КДД) левого желудочка по общепринятой методике.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили аппаратным комплексом фирмы «Diagnostic monitoring» (США).

Для лечения использовали традиционные схемы терапии ИМ (нитраты, аспирин, ингибиторы АПФ, гепарин). В исследование не включали пациентов с мерцанием, трепетанием предсердий, с полной внутрижелудочковой блокадой, а также леченных антиаритмическими средствами I, III классов (по классификации Vaughan-Williams). Определялись конечные точки — сердечно-сосудистая смерть (ССС) — смерть от повторного ИМ или прогрессирующей СН, а также и внезапная коронарная смерть (ВКС) — внезапная смерть при стабильном состоянии пациента.

Для оценки прогностической значимости ЭКГВР пациентов разделили на группы с $\text{totQRSF} > 114$ мс и < 114 мс; $\text{RMS40} > 20$ и < 20 мкВ; $\text{LAS40} > 40$ и < 40 мс. Определяли кривые выживаемости для каждого показателя в течение пяти лет. Также оценивали предсказательную ценность объединенных данных ЭКГВР и ФВЛЖ.

Полученные данные обработали статистически с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Из 84 первоначально обследованных с Q-ИМ проведен анализ выживаемости 76 пациентов (судьбу 8 выяснить не удалось в связи с изменением места жительства).

Исходная характеристика обследованных больных следующая:

Возраст	54±11
ИМ, %	
передний	40 (48)
нижний	29 (34)
боковой	15 (18)
ИМ повторный	20 (24)
ФВЛЖ, %	37±12
ФК СН по NYHA, %	
I-II	38 (45)
III	46 (55)
ЖЭ (суточное кол-во)	746±298
ЖТ, %	10 (12)
$\text{totQRSF} > 114$ мс	36 (43)
$\text{totQRSF} < 114$ мс	48 (57)
$\text{RMS40} < 20$ мкВ	32 (38)
$\text{RMS40} > 20$ мкВ	52 (62)
$\text{LAS40} > 38$ мс	30 (36)
$\text{LAS40} < 38$ мс	54 (64)

ППЖ выявляются у постинфарктных больных с разной частотой в зависимости от локализации ИМ, состояния сократительной способности миокарда ЛЖ, возраста и пола. В нашем исследовании наблюдалась различная частота отдельных параметров ППЖ: от 36 % $\text{LAS40} > 38$ мс до 43 % $\text{totQRSF} > 114$ мс.

В течение 5 лет 10 больных (13 %) умерли внезапно, у 17 установлена ССС. Для определения прогностической ценности каждого параметра патологической ЭКГВР проанализированы их значения у умерших больных:

Показатель	ВКС	ССС
$\text{RMS40} < 20$	6	11
$\text{RMS40} > 20$	4	6
p	<0,05	<0,01
$\text{totQRSF} > 114$ мс	7	13
$\text{totQRSF} < 114$ мс	3	4
p	<0,01	<0,01
$\text{LAS40} > 40$	9	10
$\text{LAS40} < 40$	8	7
p	>0,05	<0,05

Наиболее чувствительным предиктором как ВКС, так и ССС является totQRSF при значении > 114 мс. Несколько уступает по чувствительности показатель RMS40 .

Если ВКС при значении $\text{RMS40} < 20$ мкВ предсказывалась с меньшей достоверностью ($p < 0,05$), то ССС прогнозировалась с такой же чувствительностью, как и по показателю totQRSF .

В связи с определением наиболее чувствительного параметра ППЖ проведен анализ взаимосвязи между удлинением фильтрованного комплекса ($\text{totQRSF} > 114$ мс), клинико-гемодинамическими и электрофизиологическими показателями, а также ССС.

Известные данные о влиянии возраста и ФВЛЖ на частоту ППЖ подтверждаются и в нашем исследовании, хотя они не были статистически достоверными, вероятно, из-за малого числа пациентов (табл. 1). Наблюдалась тесная корреляционная связь между удлинением фильтрованного комплекса QRS ($\text{totQRSF} > 118$ мс) и частотой нижнего ИМ и ЖТ. ССС установлена у 11 больных (31 %) с $\text{totQRSF} > 114$ мс, при нормальных значениях этого показателя из 40 больных в течение 5 лет умерло 6 (15 %) ($p < 0,05$). Эти данные дают основание использовать показатель $\text{totQRSF} > 114$ мс в качестве прогностического маркера выживаемости постинфарктных больных.

Отдельно выполнен анализ смертности в группе больных с удлинением фильтрованным комплексом ($\text{totQRSF} > 114$ мс) и сниженной ФВЛЖ — меньше 30 %, так как известно, что у пациентов с таким состоянием сократительной способности наблюдается более часто неблагоприятный исход [8]. Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что удлинение фильтрованного комплекса QRS более 114 мс у пациентов с ФВЛЖ < 30 % приводит к увеличению ССС с 20 до 45 % ($p < 0,001$), а ВКС с 10 до 35 % ($p < 0,001$). Наличие только одного патологического признака было сопряжено со смертностью, в 2 раза низшей, чем при их сочетании.

Таблиця 1. Зависимость клинко-гемодинамических и электрофизиологических показателей, а также ССС от продолжительности totQRSF

Показатель	totQRSF>114 мс (n=36)	totQRSF<114 мс (n=40)	p
Возраст, лет	58±8	52±9	>0,5
ИМ, абс. ч. (%)			
передний	13 (36)	26 (65)	>0,05
нижний	19 (53)	9 (23)	<0,05
боковой	4 (11)	5 (12)	>0,05
ФВЛЖ, %	32±10	38±11	<0,5
ФК СН по NYHA, абс. ч. (%)			
I-II	15 (42)	22 (55)	>0,05
III	21 (58)	18 (45)	>0,05
ЖЭ (суточн. кол-во)	845±345	645±244	>0,05
ЖТ, абс. ч. (%)	4 (11)	2 (5)	<0,05
Смертность, %	31	15	<0,05

Таблиця 2. Влияние прогностических факторов на точность прогноза, абс. ч. (%)

Показатель	ФВЛЖ<30 %		ФВЛЖ>30 %	
	totQRSF>114 мс (n=15)	totQRSF<114 мс (n=21)	totQRSF>114 мс (n=21)	totQRSF<114 мс (n=19)
ВКС	5 (35)	2 (10)	2 (9)	1 (5,3)
ССС	7 (45)	4 (20)	4 (18)	2 (10,6)

Таким образом, сочетанное использование двух различных прогностических критериев — удлинения фильтрованного сигнала ЭКГВР (более 114 мс) и снижения ФВЛЖ (менее 30 %), значительно повышает точность прогноза и позволяет выделить группу наиболее высокого риска.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такие относительно простые, нетравматичные исследования, как ЭКГВР и эхокардиография, могут идентифицировать постинфарктных пациентов с наиболее высокой вероятностью аритмической или ССС. Среди показателей ЭКГВР наиболее высокой прогностической точностью отличался показатель totQRSF. Предполагалось, что ЭКГВР — детерминант гетерогенной миокардиальной деполяризации, предскажет только аритмические события, однако totQRSF оказался более мощным показателем сердечно-сосудистой смерти. Вероятно, удлинение фильтрованного комплекса QRS может отражать раннюю стадию увеличения внутрижелудочковой проводимости в результате растяжения постинфарктного рубца, дилатации полости ЛЖ. Эти изменения увеличивают вероятность как ВКС, так и ССС. Данная гипотеза может объяснить более низкую прогностическую значимость других патологических показателей ЭКГВР — $RMС40 < 20$ мкВ, $LAS40 > 40$ мс, не

связанных с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. В то же время не всегда просто отличить внезапную смерть от внезапной кардиальной. Здесь могут быть допущены ошибки, особенно во внебольничных условиях.

Известно, что существует прямая зависимость между снижением ФВЛЖ у постинфарктных больных и отдаленной смертностью [8]. В исследовании MPRG [9], проведенном в до-тромболитическую эру, смертность больных в течение одного года при ФВЛЖ<20 % составляла более 40 %, у пациентов, леченных тромболитическими препаратами, в исследовании САМІ [10] при той же сократительной способности миокарда показатели смертности также были высокими — более 30 %. Улучшение гемодинамических свойств ЛЖ (ФВ от 20 до 39 %) сопровождалось снижением смертности до 12 и 9 % [8, 10]. В нашем же исследовании 5-летняя ССС при ФВ <30 % равнялась 20 %. Наличие ППЖ, а именно totQRSF>114 мс при сниженной сократительной способности ФВ (<30 %) повышало 5-летний показатель ВКС до 35 %, а ССС — до 45 %.

Таким образом, использование двух прогностических маркеров — ФВЛЖ<30 % и totQRSF>114 мс — позволяет выделить пациентов с наиболее высоким риском смерти, требующих тщательного контроля и оптимального лечения.

Выводы

Патологическая ЭКГВР является высокочувствительным прогностическим маркером как внезапной кардиальной, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Среди показателей ЭКГВР наиболее высокой точностью отличался totQRSF. При его значении более

114 мс наблюдалась самая низкая выживаемость пациентов с дисфункцией левого желудочка. Комбинированное использование показателей удлинения фильтрованного комплекса QRS (totQRSF > 114 мс) и снижения ФВЛЖ (менее 30 %) позволило выделить группу наиболее высокого риска внезапной кардиальной и сердечно-сосудистой смерти.

Список литературы

1. *Брейтхардт Г., Бергриф М.* Поздние желудочковые потенциалы: механизмы, методы исследования, распространенность и клиническое значение: Аритмии сердца. Механизмы. Диагностика. Лечение. Под ред. В. Дж. Мандела. М.: Медицина, 1996: 434–478.
2. *Simson M.B.* Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235–242.
3. *El-Sherif N., Denes P., Katz R. et al.* Definition of the best prediction criteria of the time-domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the post-infarction period. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 908–914.
4. *Steinberg J.S., Regan A., Sciacca R.R. et al.* Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-average electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 13–21.
5. *Savard P., Rouleau J.L., Ferguson J. et al.* Risk stratification after myocardial infarction using signal-average electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 1997; 96: 202–213.
6. *Ragosta M., Pagley P.R., DiMarco J.P., Beller G.A.* Relation between myocardial viability and abnormalities on the signal-averaged electrocardiogram in patients with low (<40 %) ejection fraction and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 405–410.
7. *Попов В.В., Копица Н.П., Николенко Е.Я. и др.* Инфаркт миокарда с зубцом Q, его влияние на параметры вариационной пульсометрии, дисперсию интервала QT и поздние потенциалы желудочков. *Врач. практика* 1998; 1: 46–50.
8. *Hohnloser S.H., Gersh B.J., Dphil Ch.B.* Changing Late Prognosis of Acute Myocardial Infarction. Impact on Management of Ventricular Arrhythmias in the Era of Reperfusion and the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation* 2003; 107: 941.
9. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 331–336.
10. *Rouleau J.L., Talajic M., Sussex B. et al.* Myocardial infarction patients in the 1990: their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1119–1127.

ПРОГНОЗУВАННЯ П'ЯТИРІЧНОЇ ВИЖИВАНОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ВИСОКОГО РОЗДІЛЕННЯ
М.П. Копиця, В.В. Попов, О.В. Петюніна, Е.А. Улянець

Проведено прогностичну оцінку показників електрокардіографії високого розділення (ЕКГВР) у 84 пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) після гострого інфаркту міокарда. П'ятирічна серцево-судинна смертність (ССС) післяінфарктних хворих при наявності патологічного фільтрованого комплексу QRS (totQRSF > 114 мс) становила 31 %. В групі з нормальними значеннями totQRSF < 114 мс показник смертності становив 15 %. При сполученні патологічної ЕКГВР (totQRSF > 114 мс) та низької фракції викиду лівого шлуночка (ФВ < 30 %) СССР становила 45 %, а раптова кардиальна смерть (РКС) — 35 %. Патологічна ЕКГВР, особливо totQRSF > 114 мс, є чутливим прогностичним маркером смерті післяінфарктних хворих. Наявність патологічного фільтрованого комплексу (totQRSF > 114 мс) і низька скоротлива здатність ЛШ (ФВ < 30 %) є свідченням найбільш високого ризику як РКС, так і СССР.

Ключові слова: інфаркт міокарда, прогноз, електрокардіографія високого розділення.

PROGNOSING OF 5-YEAR SURVIVAL IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION BY DATA OF SIGNAL AVERAGED ECG

N.P. Kopitsa, V.V. Popov, O.V. Petyunina, E.A. Ulyanets

It has been performed prognostic estimation of signal-averaged ECG data in 84 patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction (AMI). 5-year mortality of patients with totQRSF > 114 ms was 31 %. In patients with totQRSF < 114 ms 5-year mortality was 15 %. In patients with combination of totQRSF > 114 ms and low level of ejection fraction (EF < 30 %) the cardiovascular mortality was 45 % and sudden cardiac death — 35 %. Pathologic data of signal-averaged ECG (totQRSF > 114 ms) is sensitive prognostic marker of death in postinfarction patients. The using of the totQRSF > 114 ms and EF < 30 % combination allows to separate out the group of the highest risk of sudden death and cardiovascular mortality.

Key words: myocardial infarction, prognosis, signal-averaged ECG.

НЕВРОЛОГІЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ, ТОМОГРАФИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С РАННЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

В.А. Яворская, Ю.В. Фломин

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковская городская клиническая больница № 7*

Проанализированы клинические, томографические и лабораторные показатели у 336 больных с острым ишемическим инсультом (ОИИ) в каротидных бассейнах, которые лечились в стационаре. Группы выписанных домой и умерших больных не отличались по возрасту, полу, срокам госпитализации, уровню артериального давления и частоте поражения полушарий мозга. Однако больные, умершие в течение первых 30 суток болезни, имели при поступлении в клинику значительно более низкий уровень сознания, меньшую сумму баллов шкалы Оргогозо, значительно чаще у них отмечались дисфагия, сердечные аритмии, повышение уровня маркеров воспаления и глюкозы в крови, а также повышение температуры тела в первые 72 часа лечения и развитие осложнений, прежде всего пневмонии. Выделены те параметры, которые помогают более точно предсказать исход у больных ОИИ.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, прогноз, ранняя летальность.

Инсульт занимает 2–3-е место в структуре общей смертности населения и является ведущей причиной инвалидизации среди старшей возрастной группы в большинстве стран мира [1]. Ежегодно в Украине отмечают около 150 000 инсультов, причем число случаев в последнее время увеличивается [2]. Удельный вес острых ишемических инсультов (ОИИ) достигает 80 % от общего количества инсультов. Возможность достоверно предсказать исход ОИИ уже на ранней стадии позволила бы выбрать оптимальную лечебную тактику, вернее определять сроки и интенсивность лечения и реабилитации, более точно отбирать больных для исследований, предоставлять надежную информацию больным и их родственникам [3]. Однако надежной и точной модели прогнозирования исхода ОИИ еще не существует [4]. Взаимосвязь с исходом заболевания достаточно обоснована только для двух параметров: возраста и исходного неврологического дефицита [5, 6]. Размеры инфаркта мозга, оцененные компьютерной томографией или ядерно-магнитно-резонансной томографией (ЯМРТ), связаны с клиническим исходом ОИИ [7, 8], но сила связи невелика и была выявлена лишь для некоторых вариантов исхода заболевания. Что касается сведений о параметрах, связанных с ранней (30-дневной)

летальностью при ОИИ, их роль, как правило, оценивалась путем однофакторного анализа. Нередко данные литературы были противоречивыми [9]. Лишь в небольшом количестве зарубежных работ за последнее время были предприняты попытки провести комплексный анализ клинико-параclinical данных при ОИИ в их связи с ранней летальностью [5, 6, 10], отечественные публикации на эту тему единичны [11].

Целью данной работы была проверка гипотезы о связи данных клинического исследования, нейровизуализации и лабораторных тестов с ранней летальностью при ОИИ путем комплексной оценки методами статистического анализа.

Материал и методы. Объектом ретроспективного исследования были 336 пациентов в возрасте 50–78 лет, средний возраст ($66,0 \pm 7,1$) лет, находившихся на лечении в городской клинической больнице № 7 г. Харькова в 2000–2002 гг. с клиническим и заключительным диагнозом ОИИ в каротидном бассейне. По исходу ОИИ все больные были разделены на две группы: группа А — 156 (46,4 %) чел., больные выписаны из стационара в плановом порядке, и группа Б — 180 (53,6 %) чел., заболевание привело к смерти в течение первых 30 суток. Средний возраст в группе А соста-

вил ($63,9 \pm 7,4$) лет, в группе Б — ($67,7 \pm 6,3$) лет. Количество мужчин в группе А составило 77 (49,4 %), в группе Б — 77 (42,8 %); женщин — соответственно 79 (50,6 %) и 103 (57,2 %). Больные группы А провели в стационаре $9-40$ ($20,8 \pm 5,2$) дней, группы Б — $1-30$ ($8,4 \pm 6,7$) дней, в среднем — $1-40$ ($14,1 \pm 8,6$) дней. Все больные были госпитализированы на 1-е-3-и сутки от начала заболевания. В группе А диагноз ОИИ был подтвержден данными ЯМРТ головы, а в группе Б — данными ЯМРТ головы и/или аутопсии. На основании формализованной истории болезни на каждого пациента была заполнена специальная разработанная форма.

Исследования включали неврологические (уровень нарушения сознания, данные неврологического статуса), инструментально-томографические параметры (артериальное давление, температура тела, нарушения ритма сердца на ЭКГ, ЯМРТ головы) и факторы риска (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца), а также набор лабораторных тестов (маркеры воспаления, глюкоза и креатинин).

Уровни нарушений сознания оценивали по общепринятой классификации. Для объективизации неврологического дефицита использовали шкалу Оргогозо (ШО) [12], являющуюся наиболее часто используемой в Европе и наиболее адекватной для оценки больных с ОИИ в каротидном бассейне [13]. Оценка производилась непосредственно или путем преобразования документированного в истории болезни неврологического статуса в баллы ШО. Нарушения глотания (дисфагии) выявлялись путем оценки рвотного, кашлевого и глотательного рефлексов, а также теста «четыре пальца» [14].

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), исходную температуру тела и ЭКГ фиксировали всем больным в приемном отделении. Затем температуру тела измеряли в стационаре в течение 72 ч и на основании этих данных устанавливали максимальную температуру тела в первые трое суток лечения. ЯМРТ головы выполняли в течение первых дней заболевания. Сведения о факторах риска получали у больных,

их родственников и/или из сопутствующей меддокументации. Маркеры воспаления: концентрацию фибриногена плазмы, число лейкоцитов периферической крови и скорость оседания эритроцитов, а также глюкозу и креатинин сыворотки исследовали в течение первых трех часов с момента поступления. Все больные получали стандартное лечение: базисное и специфическое, включавшее дезагреганты и, по показаниям, антикоагулянты, ноотропные препараты, стимуляторы метаболических процессов, антиоксиданты.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты. Исследования показали, что среди пациентов группы А ОИИ в правой гемисфере было у 71 (45,5 %), в левой — у 85 (54,5 %); в группе Б — соответственно у 76 (42,7 %) и 103 (57,3 %) чел.

Уровни нарушений сознания в группах отличались достоверно ($p < 0,001$), связь уровня нарушения сознания с исходом была высокозначимой ($r = 0,48$). Уровень бодрствования у исследованных больных с ОИИ при поступлении в стационар показан в табл. 1.

Оценка по ШО при поступлении в группах А и Б составила ($43,5 \pm 20,6$) и ($22,7 \pm 20,0$) баллов соответственно и по критерию Манна-Уитни достоверно отличалась ($p < 0,001$). Дисфагия отмечалась у 13 (8,3 %) больных группы А и у 73 (40,6 %) — группы Б. Частота выявленных нарушений глотания в группах отличалась достоверно ($p = 0,00002$), наличие дисфагии было отчетливо связано с исходом ОИИ ($r = 0,41$).

САД повышено у большинства как выживших (78,9 %), так и умерших (70 %) больных, а ДАД было повышено соответственно у 62,2 и 52,8 % пациентов. В целом по группам САД было повышено у 74,1 % больных, ДАД — у 57,2 %. Это свидетельствует о том, что для больных с ОИИ характерно преобладание подъема САД над ДАД. Достоверной связи уровней САД и ДАД с ранней летальностью не выявлено.

Сахарный диабет в анамнезе имели 15 (9,6 %) больных группы А и 44 (25,7 %) — группы Б, различия достоверны ($p = 0,00016$),

Таблица 1. Уровень бодрствования больных ОИИ при госпитализации

Уровень сознания	Группа А		Группа Б		Вместе	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ясное	96	61,6	30	16,7	126	37,5
Оглушение	51	32,7	96	53,3	147	43,7
Сопор	8	5,1	36	20,0	44	13,1
Кома I	1	0,6	14	7,8	15	4,5
Кома II	0	0	4	2,2	4	1,2

но зависимость выражена слабо ($r=0,2$). Повышенный уровень глюкозы при поступлении был у 88 (56,4 %) пациентов группы А [среднее значение ($6,91 \pm 2,80$) ммоль/л] и 135 (75 %) больных группы Б [среднее значение ($8,63 \pm 4,20$) ммоль/л]. Сравнение уровня глюкозы выявило достоверные отличия в группах А и Б ($p < 0,05$). Взаимосвязь между уровнем глюкозы при поступлении и 30-дневным выживанием достоверна и не зависит от диабетического анамнеза (медианный тест). В целом у 223 (66,4 %) исследуемых больных при поступлении отмечался повышенный уровень глюкозы в крови [среднее значение в группе ($7,83 \pm 3,70$) ммоль/л].

ИБС фигурировала в диагнозе у 74,4 % пациентов группы А и 95,6 % — группы Б. Различия эти достоверны ($p < 0,0001$), но зависимость ранней летальности от наличия ИБС слабая ($r=0,3$).

При анализе ЭКГ у больных наиболее частыми нарушениями сердечного ритма были мерцательная аритмия (МА), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и их сочетание (МА+ЖЭ). Данные о частоте выявленных нарушений ритма сердца представлены в табл. 2.

ных представлены в табл. 3, сопоставление этих показателей с нормальными величинами — в табл. 4.

При анализе установлена зависимость исхода от всех указанных в табл. 3 и 4 показателей, кроме креатинина ($p < 0,005$).

Обсуждение результатов. Выявлены существенные различия клинико-томографических показателей и лабораторных данных в группах пациентов с ОИИ, которые не отличались по возрастному и половому составу, частоте поражения правого и левого каротидных бассейнов и времени от начала заболевания до госпитализации. Одним из наиболее весомых предикторов 30-дневной летальности при ОИИ был уровень нарушения сознания при поступлении, что соответствует данным [15]. Поскольку смерть большинства исследуемых больных наступила в течение первых 7–10 дней, она, согласно данным литературы, была связана со значительным прямым повреждающим воздействием острой ишемии на мозг, вызвавшей отек, дислокации супратенториальных отделов и вторичную дисфункцию структур ствола. В дальнейшем гибель больных может быть вызвана присоединившимися осложнениями:

Таблица 2. Исходные нарушения ритма сердца у больных с ОИИ

Нарушения	Группа А		Группа Б		Вместе	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
МА	44	28,2	77	42,8	121	36,0
ЖЭ	8	5,1	15	8,3	23	6,9
МА+ЖЭ	2	1,3	9	5,0	11	3,3
Нет	102	65,4	79	43,9	181	53,9

Отличия по частоте встречаемости аритмий в группах были достоверны ($p < 0,05$), но связь с ранней летальностью слабая ($r=0,22$).

Данные об исходной температуре тела, фибриногене плазмы, лейкоцитах, креатинине сыворотки и СОЭ при госпитализации боль-

пневмонией, тромбозом легочной артерии, водно-электролитными нарушениями с развитием почечной недостаточности, инфекции мочевыводящих путей, а также декомпенсацией сопутствующей патологии [16]. Полученные нами данные подтверждают эту точку

Таблица 3. Температура тела и лабораторные тесты пациентов с ОИИ

Показатель	Группа А		Группа Б		Вместе	
	SD	пределы колебаний	SD	пределы колебаний	SD	пределы колебаний
Т, °С						
исх.	$36,5 \pm 0,4$	36,0–38,7	$36,6 \pm 0,4$	36,0–38,3	$36,56 \pm 0,4$	36,0–38,7
макс.	$36,6 \pm 0,3$	36,2–37,8	$37,3 \pm 0,9$	35,3–39,6	$36,96 \pm 0,7$	35,3–39,6
Фибриноген плазмы, г/л	$4,4 \pm 1,4$	1,6–9,3	$5,9 \pm 2,0$	2,2–19,0	$5,22 \pm 1,9$	1,6–19,0
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	$8,35 \pm 2,4$	4,7–18,4	$11,1 \pm 3,8$	4,8–22,4	$9,8 \pm 3,5$	4,7–22,4
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	$76,1 \pm 21,7$	48,0–217,9	$83,8 \pm 41,7$	41–390	$80,2 \pm 34,1$	41–390
СОЭ, мм/ч	$12,5 \pm 9,3$	2–50	$16,8 \pm 11,1$	2–57	$14,9 \pm 10,6$	2–57

Таблиця 4. Оценка показателей больных с ОИИ по отношению к норме

Показатель	Группа А				Группа Б			
	выше нормы		норма		выше нормы		норма	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Т, °С								
исх.	12	7,7	144	92,3	24	13,3	156	86,7
макс.	11	7,0	145	93,0	136	75,6	44	24,4
Фибриноген плазмы, г/л	56	36,1	100	63,9	132	73,4	48	26,6
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	48	30,3	108	69,7	119	66,1	61	33,9
Креатинин сыворотки, ммоль/л	10	6,4	146	93,6	20	11,1	160	88,9
СОЭ, мм/ч	51	32,7	105	67,3	98	54,5	82	45,6

зрения. Частота выявления осложнений в группе Б была достоверно выше, чем в группе А, в частности, пневмония диагностировалась у умерших в 14,4 раза чаще. Оценка неврологического дефицита по ШО — надежный инструмент для прогнозирования исхода (исходная оценка < 35 баллов предопределяла плохой исход, под которым понимали смерть и тяжелую инвалидность, независимо от прочих факторов). Дисфагия, являющаяся признаком тяжелого ОИИ в каротидном бассейне с диффузным или многоочаговым поражением мозговых структур, свидетельствует о плохом прогнозе у больных ОИИ как в нашем исследовании, так и в исследовании [17]. Влияние таких особенностей больных, как факторы риска развития инсульта (сахарный диабет, ИБС), на исход было слабым. В то же время ряд не неврологических параметров острейшего периода был более или менее тесно связан с ранней летальностью. Наши данные подтвердили существование прямой корреляционной связи между 30-дневной летальностью и исходной гипергликемией, повышенной температурой тела, увеличением концентрации маркеров воспаления и наличием аритмий [15, 18–20].

Таким образом, представленные результаты помогают вычленивать группу показателей, которые позволяют прогнозировать 30-дневный исход ОИИ и сосредоточить внимание при

лечении этого заболевания на тех параметрах, которые предполагают плохой исход и потенциально корригируемы.

Выводы

1. Возраст (в пределах от 50 до 80 лет), пол, сроки госпитализации и сторона поражения не имели значимых отличий у выживших и умерших пациентов с ОИИ.

2. Исходный уровень сознания был достоверно ниже у больных с фатальным ОИИ.

3. Сумма баллов ШО при поступлении в стационар была значимо меньше в группе больных, погибших в течение 30 дней от начала ОИИ.

4. Дисфагия встречалась значительно чаще в группе больных с летальным исходом заболевания.

5. Аритмии и наличие факторов риска (сахарный диабет, ИБС) в анамнезе достоверно чаще встречались среди больных ОИИ с плохим исходом, но изолированно в малой степени предопределяли неблагоприятный прогноз.

6. Исходный уровень САД и ДАД не был прогностическим фактором.

7. Повышение концентрации маркеров воспаления в острейшем периоде и особенно максимальной температуры является весомым предиктором ранней летальности у больных острым ишемическим инсультом.

Список литературы

1. Москаленко В.Ф., Волошин П.В., Петрашенко П.Р. Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку. Укр. вісник психоневрології 2001; 9, 1 (26): 5–7.
2. Вінчук С.М. Судинні захворювання нервової системи. К.: Наук. думка, 1999. 250 с.
3. Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke. Stroke. 2002; 33:1041–1047.
4. Johnston K.C., Connors A.F., Wagner D.P., Haley E.C. Predicting outcome in ischemic stroke. Stroke 2003; 34: 200–205.
5. Weir N.U., Counsell C.E., McDowall M. et al. Reliability of the variables in a new set of models that predict outcome after stroke. J. Neurology Neurosurgery Psychiatry 2003; 74: 447–451.
6. Пашковський В.М. Магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія при ішемічному інсульті. Мат. І наук.-практ. конф. початкуючих науковців та молодих учених Буковини. Чернівці, 1996: 62–63.

7. *Johston K.C., Wagner D.P., Haley E.C.* Connors AF for the RANTTAS investigators. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. *Stroke* 2002; 33: 466–472.
8. *Weimar Ch., Ziegler A., Konig I.R., Diener H.C.* Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J. Neurol.* 2002; 249 (7): 888–895.
9. *Гусев Е.И., Виленский Б.С., Скоромец А.А. и др.* Основные факторы, влияющие на исходы инсультов. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1995; 95, 1: 4–7.
10. *Christensen H., Boysen G., Johannesen H.H. et al.* Deteriorating ischemic stroke: cytokines, soluble cytokine receptors, ferritin, systemic blood pressure, body temperature, blood glucose, diabetes, stroke severity, and CT infarction volume as predictors of deteriorating ischemic stroke. *J. Neurol. Sci* 2002; 201 (1–2): 1–7.
11. *Кузнецов Д.А.* Значущість ознак у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту за даними непараметричної статистики. *Одеськ. мед. журн.* 2002; 2 (70): 53–55.
12. *Orgogozo J.M., Capildeo R.* Development of a neurological score for clinical evaluation of infarctions in the Sylvian territory. *Presse Med.* 1983; 12 (48): 3039–3044.
13. *Opava J., Szeliga-Centarska M., Broła W. et al.* Validity of the «Repty» stroke scale — multicenter trial. Abstracts of the 6th International Conference on Stroke and 3rd Conference of the Mediterranean Stroke Society. Monte Carlo, Monaco, March 12–15, 2003: 9.
14. *Белова А.Н.* Нейрореабилитация: Руководство для врачей; 2-е изд. М.: Антидор, 2002: 265–269.
15. *Szczudlik A., Slowik A., Turaj W. et al.* Early predictors of 30-day mortality in supratentorial ischemic stroke patients. *Med Sci Monit.* 2000; 6 (1): 75–80.
16. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* Stroke: A practical guide to management; 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2002: 418–419.
17. *Wang Y., Lim L., Levi C. et al.* A prognostic index for 30-day mortality after stroke. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 766–773.
18. *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al.* Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32 (10): 2426–2432.
19. *Puretic M.B., Solter V.V., Breitenfeld T. et al.* Changes of body temperature during first 72 hours and outcome of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. Abstracts of the 6th Congress of the European Federation of Neurological Societies. *Europ. J. Neurology.* 2002; 9, 2: 115. Poster 2030.
20. *Anuk T., Assayag E.B., Rotstein R. et al.* Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106 (4): 373–379.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНИХ, ТОМОГРАФІЧНИХ І ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ З РАННЬОЮ ЛЕТАЛЬНІСТЮ ПРИ ГОСТРОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

В.О. Яворська, Ю.В. Фломін

Проаналізовано клінічні, томографічні та лабораторні показники у 336 хворих на гострий ішемічний інсульт (ГІІ) у каротидному басейні, які перебували в лікарні. Групи виписаних додому та померлих не різнилися за віком, статтю, строками госпіталізації, рівнем артеріального тиску та частотою ураження півкуль мозку. Проте хворі, які загинули протягом перших 30 діб, під час надходження до лікарні мали значно нижчий рівень свідомості, меншу суму балів за шкалою Оргогозо, значно частіше в них відзначали дисфагію, серцеві аритмії, підвищення рівня маркерів запалення і глюкози у крові, а також підвищення температури тіла у перші 72 години лікування і появу ускладнень, передусім пневмонії. Визначено ті чинники, які дозволяють більш точно передбачати кінець хвороби у хворих на ГІІ.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, прогноз, рання летальність.

INTERACTIONS OF CLINICAL, IMAGING AND LABORATORY TESTS DATA WITH EARLY MORTALITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

V.A. Yavorskaya, Yu.V. Flomin

We studied clinical, imaging and laboratory tests data in 336 in-hospital patients with acute ischemic stroke (AIS) in anterior circulation. Subgroups of survivors and nonsurvivors had no significant disparities in age, sex, and terms of admission, level of the arterial pressure and rates of left and right hemispheres involvement. However the patients who died within first 30 days had on admission significantly lower levels of consciousness and Orgogozo Stroke Scale score, in them dysphagia, heart arrhythmias, increased level of inflammation markers and glucose in the blood as well as fever during first 72 hours and higher complication rate, predominantly pneumonia were registered more frequently. The results of our study may help to determine the early predictors of AIS in-hospital outcome.

Key words: acute ischemic stroke, prognosis, early mortality.

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (0572) 40-26-00.

