

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І ПОМИЛКИ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ФОРМИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

*І.М. Андрущенко*

*Харківський державний медичний університет*

Проаналізовано особливості клінічної маніфестації гастроінтестинальної форми сальмонельозу по результатах 154 госпіталізованих хворих. Продемонстровано особливості формування клінічних варіантів важкості перебігу сальмонельозу, а також типу збудника. Проведено детальний аналіз варіантів клінічної маніфестації на етапах лікувально-діагностичного процесу: амбулаторному та стаціонарному.

**Ключові слова:** сальмонельоз, клінічна маніфестація, помилки діагностики.

Дані європейської і національної статистики захворюваності, а також клініко-аналітичних досліджень сальмонельозу [4–6], існуючі проблеми своєчасної його діагностики, поряд з активним переглядом в останні роки тактичних підходів до лікування, насамперед його інтестинальної форми різної важкості перебігу, викликають необхідність вивчення клінічних та інших особливостей, які здатні впливати на поширеність, захворюваність, своєчасну діагностику та ефективне лікування пацієнтів [1–8]. Поширеність сальмонельозу в цілому по Україні становить близько 0,34 ‰, коливаючись серед населення різних її регіонів від 0,174 до 0,381 ‰ з найбільшою поширеністю серед населення Харківської області — 0,518 ‰ [2, 3, 9].

Наявність різноманітних варіантів клінічної маніфестації захворювання і недостатній рівень серологічної та бактеріологічної верифікації, особливо в умовах первинної ланки медико-санітарної допомоги, «деформують» показники реальної поширеності захворювання [9, 10]. Крім того, виходячи з існуючих темпів приросту захворюваності [2, 3, 8], які властиві сальмонельозу останні роки (щорічний приріст на 10–15 ‰), і обґрунтованих фахових прогнозів [11], можна очікувати збільшення поширеності сальмонельозу найближчі 15–20 років, тим більше, що поряд з домінуючими в Україні типами *Salmonella* Enteritidis і *Salmonella* Typhimurium зареєстровано ще близько 700 збудників діарей сальмонельозної етіології [6]. Саме тому останні роки інтенсивно вивчаються клінічні, біологічні, імунологічні, популяційно-організаційні та деякі інші фактори з тим, щоб надати керованості процесу поширення захворюваності сальмонельозом та оптимізувати об'єми медичної допомоги хворим і населенню в цілому.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були госпіталізовані впродовж 1999–2001 рр.

пацієнти (відібрані суцільним методом) спеціалізованого відділення обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. Комплексно обстежено 154 особи (66 чоловіків і 88 жінок) з гастроінтестинальною формою (ГІФ) сальмонельозу. Програма стандартизованого дослідження складалась із вивчення якості догоспітальної діагностики, аналізу клініко-анамнестичних даних, використання клінічних і параклінічних методів з бактеріологічною чи імунологічною верифікацією діагнозу; вивчалась також ефективність лікування цих хворих. Розглянуто особливості клінічного перебігу ГІФ сальмонельозу в залежності від статі, віку пацієнтів, типу збудника, а також проаналізовано варіанти клінічної маніфестації сальмонельозу на догоспітальному етапі.

**Результати.** Аналіз розподілу хворих на ГІФ сальмонельозу за ознаками важкості перебігу захворювання та статтю дозволяє стверджувати, що серед обстежених достовірно ( $p < 0,05$ ) переважали пацієнти з середньою важкістю перебігу захворювання — (57,1±4,0) %, тоді як легкий перебіг встановлено лише у (37,7±3,9) %, а важкий — у (5,2±1,8) % (табл. 1).

Частота різних клінічних варіантів важкості ГІФ сальмонельозу у чоловіків і жінок значно різнилася. Так, легкий перебіг вірогідно ( $p < 0,05$ ) частіше зареєстровано серед жінок — (45,5±5,3) %, ніж серед чоловіків [(27,3±5,5) %]; перебіг середньої важкості вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ) зареєстровано серед чоловіків — (65,2±5,9) %, тоді як серед жінок він становив (51,1±5,3) %.

Важкий перебіг ГІФ сальмонельозу діагностовано серед (7,6±3,3) % чоловіків і (3,4±1,9) % жінок, і, незважаючи на відсутність вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ) у частоті важкого перебігу в залежності від статі, слід зазначити тенденцію (оскільки  $p > 0,05$ ) до можливо більшої частоти таких клінічних варіантів у відкритій популяції серед осіб чоловічої статі.



Таблиця 1. Розподіл хворих за статтю та важкістю перебігу сальмонельозу

Перебіг сальмонельозу	Чоловіки		Жінки		Разом	
	абс. ч.	(P±m) %	абс. ч.	(P±m) %	абс. ч.	(P±m) %
Легкий	18	27,3±5,5	40	45,5±5,3	58	37,7±3,9
Середньоважкий	43	65,2±5,9	45	51,1±5,3	88	57,1±4,0
Важкий	5	7,6±3,3	3	3,4±1,9	8	5,2±1,8
Всього	66	100	88	100	154	100

Детальний клініко-статистичний аналіз частоти різних клінічних варіантів важкості ГІФ сальмонельозу проведено також з урахуванням віку пацієнтів (градації вікових груп почерпнуто з методики стандартизованого опису госпіталізованої захворюваності (ВООЗ, 2001), табл. 2.

Як бачимо із табл. 2, найбільш висока частота ГІФ і серед чоловіків [(27,3±5,5) %], і серед жінок [(31,5±5,8) %] — у віковій групі

29 років мають вірогідно ( $p < 0,05$ ) найбільшу [(31,5±5,8) %] частку у порівнянні з іншими віковими групами хворих жінок, а на другому-третьому ранговому місці — жінки старшого [40–49 років; (18,2±4,1) %] і похилого [60–69 років; (17,0±4,0) %] віку.

Легкий перебіг ГІФ сальмонельозу серед жінок — найбільш частий клінічний варіант у вікостатевих групах 20–29 років — (35,0±7,5) % і 40–49 років — (20,0±6,3) %, тоді як

Таблиця 2. Структура важкості сальмонельозу в залежності

Перебіг сальмонельозу	Стать пацієнтів	Кількість хворих, абс. ч.		
		≤19	20–29	30–39
Легкий	Чол.	4 (22,2±9,8)	7 (38,9±11,5)	2 (11,1±7,4)
	Жін.	7 (17,5±6,0)	14 (35,0±7,5)	3 (7,5±4,2)
	Разом	11 (19,0±5,1)	21 (36,2±6,3)	5 (8,6±3,7)
Середньоважкий та важкий	Чол.	9 (18,8±5,6)	11 (22,9±6,1)	9 (18,8±5,6)
	Жін.	5 (10,4±4,4)	14 (29,2±6,6)	5 (10,4±4,4)
	Разом	14 (14,6±3,6)	25 (26,0±4,5)	14 (14,6±3,6)
В цілому	Чол.	13 (19,7±4,9)	18 (27,3±5,5)	11 (16,7±4,6)
	Жін.	12 (13,6±3,7)	28 (31,5±5,8)	8 (9,1±3,1)
	Разом	25 (16,2±3,0)	46 (29,9±3,7)	19 (12,3±2,7)

20–29 років, при цьому і серед тих, і серед інших переважають клінічні варіанти легкого перебігу ГІФ. У структурі госпіталізованої захворюваності на ГІФ вікова група 20–29 років становить близько третини — (29,9±3,7) %. На другому-четвертому рангових місцях за показниками питомої ваги серед госпіталізованих пацієнтів такі вікові групи: до 19 років — (16,2±3,0) %, 40–49 років — (15,6±2,9) % та 60–69 років — (14,3±2,8) %, які за внеском до структури ГІФ сальмонельозу практично не різняться. Деяко інакше та більш показово виглядає частота ГІФ сальмонельозу при аналізі показників структури по вікостатевих групах хворих. Так, чоловіки достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше хворіють ГІФ сальмонельозу у віці до 50 років, тоді як вікостатеві групи жінок характеризуються «мо-заїчністю» показників. Жінки у віці 20–

серед жінок похилого віку (60–69 років) переважають середньоважкі клінічні варіанти — (20,8±5,9) %.

Легкий перебіг ГІФ сальмонельозу серед чоловіків — найбільш частий клінічний варіант у групі молодих (20–29 років), тоді як в інших вікових групах переважають середньоважкі клінічні варіанти перебігу. Найбільша частота середньоважкого перебігу ГІФ сальмонельозу — серед чоловіків у віці до 19 років — (18,8±5,6) % і 20–29 років — (22,9±6,1) %, а також у чоловіків 30–39 років — (18,8±5,6) %. Зі збільшенням віку чоловіків частота середньоважкого перебігу зменшується.

Серед хворих ГІФ сальмонельозу вірогідно ( $p < 0,05$ ) переважають особи працездатного віку як серед чоловіків, так і серед жінок, що додатково свідчить на користь наявності особливостей поширеності клінічних варіантів



перебігу ГІФ сальмонельозу залежно від віку та статі (табл. 2).

Клініко-бактеріологічна верифікація у 69 пацієнтів з різною важкістю перебігу ГІФ сальмонельозу показала, що у (84,1±4,4) % збудником була *Salmonella Enteritidis*, а у (15,9±4,9) % — *Salmonella Typhimurium*. І серед чоловіків, і серед жінок вірогідно більш частим чинником ГІФ сальмонельозу була *Salmonella Enteritidis* у (80,0±6,3) % чоловіків і (89,7±5,7) % жінок, тоді як *Salmonella Typhimurium* — лише у (20,0±6,3) % чоловіків і (10,3±5,7) % жінок (табл. 3).

Аналіз взаємозв'язку між типом збудника та частотою легкого та середньоважкого перебігу захворювання дає підстави стверджувати, що вірогідна (p<0,05) більшість середньоважких клінічних варіантів ГІФ сальмонельозу [(84,5±4,8) %] пов'язана з наявністю *Salmonella Enteritidis*, тоді як легкий перебіг у (37,5±17,1) % чоловіків і у 100 % жінок за-

реєстровано за умов наявності *Salmonella Typhimurium*.

Окремо слід зазначити, що серед жінок *Salmonella Typhimurium* була чинником (у 100 % випадків) лише легкого перебігу ГІФ сальмонельозу, тоді як всі клінічні варіанти середньоважкого перебігу, асоційовані з цим збудником, були тільки серед чоловіків. Тобто легкий перебіг ГІФ сальмонельозу зареєстровано серед (54,5±15,0) % пацієнтів з бактеріологічним підтвердженням наявності *Salmonella Typhimurium* і серед (15,5±4,8) % пацієнтів з бактеріологічно підтвердженою наявністю *Salmonella Enteritidis* (p<0,05), що свідчить про залежність, принаймні, важкості перебігу ГІФ сальмонельозу від типу збудника. Отже, факт інфікування *Salmonella Enteritidis* є більш несприятливим з точки зору формування клінічних варіантів середньоважкого перебігу, особливо серед осіб чоловічої статі.

від віку та статі пацієнтів

	( % ), у віці, років				усього
	40-49	50-59	60-69	≥70	
1 (5,6±5,4)	2 (11,1±7,4)	1 (5,6±5,4)	1 (5,6±5,4)	18 (27,3±5,5)	
8 (20,0±6,3)	2 (5,0±3,4)	5 (12,5±5,2)	1 (2,5±2,5)	40 (45,5±5,3)	
9 (15,5±4,8)	4 (6,9±3,3)	6 (10,3±4,0)	2 (3,4±2,4)	58 (37,7±3,9)	
7 (14,6±5,1)	5 (10,4±7,4)	6 (12,5±4,8)	1 (2,1±2,1)	48 (72,7±5,5)	
8 (16,7±5,4)	6 (12,5±4,8)	10 (20,8±5,9)	-	48 (54,5±5,3)	
15 (15,6±3,7)	11 (11,5±3,3)	16 (16,7±3,8)	1 (1,0±1,0)	96 (62,3±3,9)	
8 (12,1±4,0)	7 (10,6±3,8)	7 (10,6±3,8)	2 (3,0±2,1)	66 (100,0)	
16 (18,2±4,1)	8 (9,1±3,1)	15 (17,0±4,0)	1 (1,1±1,1)	88 (100,0)	
24 (15,6±2,9)	15 (9,7±2,4)	22 (14,3±2,8)	3 (1,9±1,9)	154 (100,0)	

Таблиця 3. Структура важкості сальмонельозу в залежності від статі пацієнтів і виду збудника

Перебіг сальмонельозу	Стать і кількість пацієнтів	Із них, що підтверджено РНГА	Кількість хворих, інфікованих збудником, абс. ч. ( % )	
			<i>Salmonella Enteritidis</i>	<i>Salmonella Typhimurium</i>
Легкий	Чол. 18	11	4 (12,5±5,8)	3 (37,5±17,1)
	Жін. 40	32	5 (19,2±7,7)	3 (100)
	Разом 58	43	9 (15,5±4,8)	6 (54,5±15,0)
Середньоважкий	Чол. 48	15	28 (87,5±5,8)	5 (62,5±17,1)
	Жін. 48	27	21 (80,8±7,7)	-
	Разом 96	43	49 (84,5±4,8)	5 (45,5±15,0)
В цілому	Чол. 66	26	32 (80,0±6,3)	8 (20,0±6,3)
	Жін. 88	59	26 (89,7±5,7)	3 (10,3±5,7)
	Разом 154	85	58 (84,1±4,4)	11 (15,9±4,9)



З метою вивчення особливостей клінічної маніфестації ГФ сальмонельозу проведено клініко-статистичний аналіз структури діагнозів за направленнями амбулаторно-поліклінічних закладів, діагнозів приймального відділення у порівнянні з заключними клінічними діагнозами 154 хворих на ГФ сальмонельозу (69 — з бактеріологічною верифікацією, 85 — з сироватковою).

З'ясовано, що структура клінічних проявів ГФ сальмонельозу складається з п'яти основних варіантів клінічної маніфестації сальмонельозу: гострий гастроентерит (ГГЕ) — (31,9±3,3) %, гострий гастроентероколіт (ГГЕК) — (20,1±3,3) %, гострий ентероколіт (ГЕК) — (14,6±2,9) %, гострий ентерит (ГЕ) — (13,9±2,9) %, харчова токсикоінфекція (ХТІ) — (11,1±2,6) %. Власне сальмонельоз було діагностовано серед (2,6±1,3) % пацієнтів на догоспітальному етапі (перший рівень медико-санітарної допомоги ПМСД), але вже на момент госпіталізації цей показник склав (3,9±1,6) %, а в структурі заключних діагнозів — (8,3±2,3) % (третій рівень медико-санітарної допомоги). Клінічна діагностика на третьому рівні МСД — вірогідно більш точна ( $p < 0,05$ ).

Аналіз якості догоспітальної діагностики показав, що на цьому етапі вірогідно гіпердіагностовано ГГЕК [(39,0±3,9) % і (20,1±3,3) %;  $p < 0,05$ ], ХТІ [(27,3±3,6) % і (11,1±2,6) %;  $p < 0,05$ ], а гіподіагностовано — за рахунок ГЕ [(4,5±1,7) % і (13,9±2,9) %;  $p < 0,05$ ] і ГГЕ [(9,1±2,3) % і (31,9±3,3) %;  $p < 0,05$ ]. Тобто на рівні ПМСД пацієнтам з сальмонельозом індикативними показниками можна вважати поширеність вказаних варіантів клінічної маніфестації сальмонельозу, при цьому слід зазначити, що розробка стандартизованих критеріїв клінічної діагностики цих клінічних варіантів дозволила б зменшити помилки гіпер- і гіподіагностики. Звертає увагу також високий рівень постановки діагнозу ХТІ як на догоспітальному етапі (27,3±3,6) %, так і в клінічній

діагностиці в умовах спеціалізованого стаціонару (11,1±2,6) %,  $p < 0,05$ , що пояснюється малосимптомністю клінічних проявів сальмонельозу з перевагою явищ загальної інтоксикації серед цих пацієнтів.

Таким чином, важкість перебігу ГФ сальмонельозу залежить не тільки від наявності специфічного збудника, але і від таких факторів, як вік і стать хворих. Віко-статеві особливості формування клінічної важкості перебігу ГФ сальмонельозу такі: серед осіб чоловічої статі в молодших вікових групах зареєстровано більшу частоту середньоважкого перебігу захворювання. У той же час серед осіб жіночої статі у молодших групах переважає легкий перебіг клінічних варіантів ГФ сальмонельозу, а серед жінок старших вікових груп — середньоважкий.

Проведений аналіз підтвердив існування взаємозв'язку між типом збудника і частотою легкого та середньоважкого перебігу ГФ сальмонельозу, що дає підстави стверджувати, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) більшість середньоважких клінічних варіантів (84,5±4,8 %) пов'язана з наявністю *Salmonella Enteritidis*, тоді як легкий перебіг у (37,5±17,1) % чоловіків і у 100 % жінок зареєстровано за умов наявності *Salmonella Typhimurium*. Клінічний діагноз сальмонельозу реєструється лише у (8,3±2,3) % випадків серед пацієнтів з клінічно-маніфестованими варіантами діареї.

Серед варіантів клінічної маніфестації ГФ сальмонельозу на рівні ПМСД переважають і мають найбільшу питому вагу ГГЕ (31,9±3,3) % — перше рангове місце, та ГГЕК (20,1±3,3) % — друге місце. І якщо ГГЕК піддається гіпердіагностиці, то ГГЕ на рівні амбулаторно-поліклінічних закладів (ПМСД) діагностується лише у третині випадків, що, безумовно, потребує розробки не тільки лікувально-профілактичних, але й діагностичних і прогностичних критеріїв для лікарів первинної ланки.

#### Список літератури

1. Политика достижения здоровья для всех в Европейском регионе. ВОЗ — 21 задача на XXI столетие: Мат. 48-й сессии Европейского регионального комитета. ВОЗ, 1998. 227 с.
2. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 1999–2000 рр. К., 2001. 322 с.
3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я: Харківська область у 2000 р. К.: Статінформ, 2000: 328–343.
4. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. К.: Здоров'я, 1998. 441 с.
5. Гребеш В.В. Диагностика и лечение сальмонеллезов. Лікування та діагностика 1997; 2: 24–27.
6. Зарицкий А.М. Сальмонеллезы. К.: Здоров'я, 1988. 160 с.
7. Козлова І.А., Демченко Г.П. Епідеміологічні особливості сальмонеллезів у Києві. Тер. архів 1996; 68, 4: 46–47.
8. Черкасский Б.Л., Рожнова С.Ш. Современная эволюция сальмонеллезов: Мат. междунаrodn. симпозиума. М., 1994: 34–35.
9. Щербинська А.М. Інфекційна захворюваність в Україні: стан та перспективи профілактики. Інфекційні хвороби 1995; 1: 8–12.
10. Черкасский Б.Л., Рожнова С.Ш., Христюхина О.А., Соловьева Н.К. Современные особенности эпидемического процесса сальмонеллезов в СССР. Микробиол., эпидемиол., иммунол. 1991; 1: 32–36.



11. *Rodrigue C., Tauxe R.V., Rowe B.* International increase in Salmonella enteritidis: A new pandemic? *Epidemiol. and Infect.* 1990; 1: 21-27.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА**

*И.Н. Андрущенко*

Проанализированы особенности клинической манифестации гастроинтестинальной формы сальмонеллеза по результатам обследования 154 госпитализированных пациентов. Продемонстрированы особенности формирования клинических вариантов, тяжести течения сальмонеллеза, а также типа возбудителя. Проведен детальный анализ вариантов клинической манифестации на этапах лечебно-диагностического процесса: амбулаторном и стационарном.

**Ключевые слова:** сальмонеллез, клиническая манифестация, ошибки диагностики.

**CLINICAL CHARACTERISTICS AND MISTAKES OF SALMONELLOSIS GASTROINTESTINAL FORMS DIAGNOSTICS**

*I.N. Andrushchenko*

Peculiarities of salmonellosis gastrointestinal form clinical manifestation by the results of examination 154 patients was analyzed. Peculiarities of clinical variants formation, gravity course of salmonellosis and the pathogene type was demonstrated. Detailed analysis of clinical manifestation process ambulance and hospital.

**Key words:** salmonellosis, clinical manifestation, diagnostics.

**ГЕНОДИАГНОСТИКА HCV-ИНФЕКЦИИ:  
РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С  
В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

*В.Н. Козько, А.Е. Бондарь, А.О. Соломенник, Д.Б. Пеньков\*,  
Т.К. Энтина\*\*, М.В. Швец\*\**

*Харьковский государственный медицинский университет  
\*Харьковская областная клиническая инфекционная больница  
\*\*Медицинский центр «Татьяна», г. Харьков*

Представлены результаты генотипирования вируса гепатита С у 59 больных различными формами HCV-инфекции и с сочетанной инфекцией HBV/HCV в Харьковской области. Показано преобладание генотипов HCV 1b, 3a и их сочетания.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, HCV-инфекция, генотипы.

В мире инфицировано вирусом гепатита С (HCV) не менее 900 млн человек, из них у 350 млн имеются признаки хронического поражения печени, в результате чего ежегодно умирает около 10 млн больных [1-3]. Достоверные сведения о распространении HCV-инфекции в Украине отсутствуют. HCV является этиологическим фактором 70 % случаев хронического гепатита, 40 % — цирроза печени и 80 % — гепатоцеллюлярной карциномы [4]. Сложность клинической диагностики, часто бессимптомное течение начальных стадий заболевания и высокий процент хронизации HCV-инфекции требуют разработки быстрых и надежных лабораторных методов детекции HCV и его типирования.

Вирус гепатита С представляет собой РНК-содержащий гепатотропный вирус и относится к семейству Flaviviridae. Как и для других

вирусов, содержащих РНК, для популяции HCV характерна значительная вариабельность генома [5-7]. Сравнение между собой геномных РНК отдельных изолятов HCV позволило выявить значительные различия в их нуклеотидных последовательностях. Эти варианты получили название «генотипы». Согласно классификации Р. Simmonds et al. (1993) разграничивают 6 генотипов и 11 субтипов HCV: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a. Цифры указывают главные типы HCV, буквы — подгруппы внутри каждого типа.

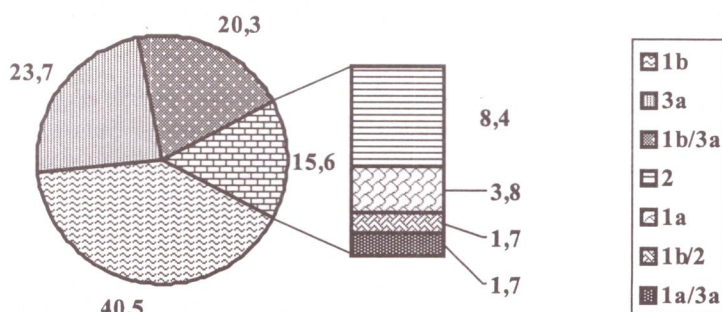
Идентификация генотипов HCV имеет большое значение в клинической практике, поскольку различия в вирусном геноме связывают с различными клиническими показателями (тяжесть процесса, уровень виремии, частота хронизации, развитие осложнений) и эффективностью противовирусной терапии



[8, 9]. Большинство авторов отмечают более неблагоприятное течение гепатита с переходом в цирроз печени и низкий терапевтический эффект у больных с генотипом HCV 1b [5–7, 8]. В настоящее время генотип HCV рассматривается как один из прогностических критериев при выработке лечебной тактики, определении схем и длительности применения этиотропных препаратов. Кроме того, различные генотипы HCV имеют индивидуальную географическую принадлежность, что позволяет наблюдать за эпидемиологической картиной распространения HCV-инфекции [5, 6, 9]. Наиболее распространенным является генотип 1b, который часто регистрируется в Японии, на Тайване, в Китае, преобладает в Южной Европе, Германии. В США распространен 1a — американский генотип, также преобладающий в европейских странах [5, 6, 8]. Исследования по генотипированию HCV, проведенные на территории России, показали, что доминирующим является генотип 1b, существенно реже встречаются генотипы 1a, 2a, 2b, 3a [5, 8, 9]. Информация о частоте распространения отдельных генотипов HCV в Украине отсутствует.

граничение острых и хронических форм инфекционного процесса осуществлялись обнаружением серологических маркеров HBV и HCV методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород). Для идентификации HCV РНК в сыворотке крови применялся полуколичественный метод полимеразной цепной реакции и типирование генома с помощью тест-систем ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва).

**Результаты и их обсуждение.** Генотипирование РНК HCV позволило установить у больных наличие четырех генотипов вируса и различные варианты их сочетания. Результаты исследования представлены на рисунке. У 24 (40,5 %) пациентов выявили изолированно генотип HCV 1b, у 14 (23,7 %) — генотип 3a, у 12 (20,3 %) — сочетание генотипов HCV 1b/3a. Другие генотипы и их сочетания встречались значительно реже: генотип 2 — у 5 чел. (8,4 %), 1a — у 2 (3,8 %), 1b/2 — у 1 (1,7 %) и 1a/3a — у 1 (1,7 %). Обращает внимание преобладание генотипа HCV 1b, который изолированно и в сочетании с другими генотипами выявлен у 37 (62 %) пациентов.



Распространенность генотипов HCV в %

**Материал и методы.** Обследовано 59 больных различными формами HCV-инфекции (острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени) и с сочетанной инфекцией HBV/HCV, которые находились на лечении в Харьковской областной клинической инфекционной больнице. Диагноз устанавливали на основании клинико-анамнестических и общепринятых лабораторно-инструментальных исследований. Этиология заболевания, раз-

Таким образом, результаты генотипирования вируса гепатита С у больных различными формами HCV-инфекции и с сочетанной инфекцией HBV/HCV позволяют сделать вывод о преимущественном распространении в Харьковской области генотипов HCV 1b, 3a и их сочетания. Изучение клинических особенностей заболевания и эффективности терапии в зависимости от генотипа HCV является предметом дальнейших исследований.

#### Список литературы

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.
2. Fallon H.J. Хронічний гепатит С: як розпізнати і коли лікувати. Медицина світу 1999; VII: 4: 497–505.
3. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., Сиротинський В.С., Чуба П.С. Проблема вірусних гепатитів-мікст. Сучасні інфекції 2000; 1: 30–35.
4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение хронического гепатита С в России. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 4: 51–53.



5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: ТЕЗА, 1998. 325 с.
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. руководство. Пер. с нем. Под ред. А.А. Шептулина. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 432 с.
7. Ильина Е.Н., Гуцин А.Г., Говорун В.М. и др. Новый подход в генотипировании вируса гепатита С. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1999; 5: 23–25.
8. Молочкова О.В., Баранова Е.Б., Гаспарян М.О. Современные аспекты диагностики вирусного гепатита С. Эпидемиол. и инфекц. болезни 1998; 4: 46–49.
9. Козлова А.В., Хлопова И.Н., Чешик С.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита С при различных генотипах HCV. Вопросы вирусологии 2000; 1: 17–20.

**ГЕНОДІАГНОСТИКА HCV-ІНФЕКЦІЇ: РЕЗУЛЬТАТИ ГЕНОТИПУВАННЯ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

*В.М. Козько, О.Є. Бондар, А.О. Соломенник, Д.Б. Пеньков, Т.К. Ентіна, М.В. Швець*

Представлено результати генотипування вірусу гепатиту С у 59 хворих на різні форми HCV-інфекції і змішану інфекцію HBV/HCV у Харківській області. Показано перевагу генотипів HCV 1b, 3a та їх сполучення.

*Ключові слова: вірус гепатиту С, HCV-інфекція, генотипи.*

**GENODIAGNOSTICS HCV-INFECTION: RESULTS OF HEPATITIS C VIRUS GENOTYPING IN KHARKOV REGION**

*V.N. Kozko, A.Ye. Bondar, A.O. Solomennik, D.B. Penkov, T.K. Entina, M.V. Shvets*

Results of hepatitis C virus genotyping in 59 patients with different forms of HCV-infection and mixed-infection HBV/HCV in Kharkov region was presented. Prevalence of HCV genotypes 1b, 3a and its combinations was shown.

*Key words: hepatitis C virus, HCV-infection, genotype.*

**ПОКАЗНИКИ СТАНУ КЛІТИННИХ МЕМБРАН ТА ЇХ КЛІНІЧНА ОЦІНКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

*В.Г. Ткаченко, В.А. Мішенін*

*Харківський державний медичний університет*

Стан клітинних мембран при хронічному гепатиті С вивчено за допомогою різноманітних методів дослідження. Виявлено зміни мембран клітин, що характеризують стан HCV-інфікованого організму і хронічне запалення печінки.

*Ключові слова: хронічний гепатит С, перекисне окиснення ліпідів, біохемілюмінесценція, перекисний гемоліз еритроцитів, ядра букального епітелію.*

За підрахунками вчених, у світі на хронічні гепатити страждає близько 5 % населення [1]. Найбільш поширеним є гепатит С (ГС, HCV). Більшість хворих на ГС — хронічні хворі [2, 3]. Хронічний гепатит С (ХГС) — основна клінічна форма HCV [1].

Провідна роль у розвитку ХГ відводиться вірусам. Механізми ушкоджуючої дії вірусу ГС до кінця не з'ясовані [3, 4], але ясно, що вони численні, про що свідчать системний характер HCV-інфекції з переважаючою тропністю до печінки, а звідси і клінічний поліморфізм або відсутність клінічних проявів взагалі.

На шляху до гепатоциту вірус долає різні захисні бар'єри та механізми, при цьому завжди стикається з мембранами клітин і субклітинних структур. Отже, при вірусному гепатиті, на думку багатьох дослідників, первинним є ушкодження клітинних мембран [3–5]. Цей процес супроводжується ініціацією

перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран, що може бути зафіксовано шляхом визначення продуктів реакції та зареєстровано за допомогою біохемілюмінесценції (БХЛ) сироватки крові хворого [6, 7].

Одним із найважливіших факторів гомеостазу і регуляції біохімічних і фізіологічних процесів у клітинах є стан їх мембран. Вивчення стійкості (проникності) клітинних мембран у гепатології можливе шляхом дослідження на моделі — клітинах крові, зокрема еритроциті [8].

Узагальнюючим, інтегративним критерієм оцінки стану цілісного організму хворого може бути цитобіофізичний показник — біологічно-електричний потенціал ядер букального епітелію (ЯБЕ) [9].

Не втратили дотепер свого значення методи ферментної діагностики. Визначення цитолітичних ферментів аланін- і аспартатаміно-



трансферази (АлАТ, АсАТ) у більшості випадків залишається надійним критерієм виявлення вірусного гепатиту, хоча при НСV-інфекції зазначені показники можуть не відхилятися від норми [3–5].

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 135 хворих на ХГС, які в 1998–2001 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній лікарні м. Харкова. Вік хворих коливався від 15 до 63 років, складаючи в середньому  $(28,4 \pm 0,93)$  років. Чоловіків було 98, жінок — 37. Жовтяниця об'єктивно визначалася в 95 обстежених, у решти — безжовтянична форма. Загострення ХГС мало місце у 125 хворих, латентна стадія — у 10. Повторно до стаціонару було госпіталізовано 15 (11,1 %) чоловік. Етіологію та стадію ГС установлювали на підставі серологічних і молекулярно-біологічних методів шляхом визначення в сироватці крові відповідних маркерів інфекції з урахуванням епідеміологічних, клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних даних.

Активність ферментів АлАТ і АсАТ у сироватці крові визначали уніфікованим методом за допомогою спектрофотометру СФ-46 з використанням реактивів фірми «Лахема» (Чехія) по доданих до набору інструкціях. Малоновий діальдегід (МДА) — в реакції з тіобарбітуровою кислотою, дієнові кон'югати (ДК) — при їх одержанні в суміші гептанізопропанолу. Методи визначення ферментів антиоксидантної системи (АОС) — супероксиддисмутази (СОД) — полягають у здатності останньої конкурувати із нітросинім тетразолієм за супероксидні аніони, а каталази — ферментативно розщепляти перекис водню. Методика визначення показника перекисного гемолізу еритроцитів наведена в роботі [10]. Виміри спонтанної та індукованої іонами  $Fe^{2+}$  БХЛ сироватки крові здійснювали на апараті ХЛМ1Ц-01. Електрокінетичні властивості ЯБЕ (ЕКВ ЯБЕ) вимірювали на пристрої для внутрішньоклітинного мікроелектрофорезу [9]. Усі зазначені показники у хворих із загостренням ХГС визначали в перші 5 днів перебування в стаціонарі. Статистичну обробку числових даних здійснювали з використанням критерію Стьюдента ( $t$ ) і Пірсона ( $\chi^2$ ).

**Результати та їх обговорення.** У хворих із загостренням ХГС спостерігалася досить різноманітна симптоматика, хоча нерідко число скарг обмежувалося двома–трьома. Найчастіше в перші дні загострення відмічалися наступні прояви ( $n=129$ ):

Симптоми	Абс. ч.	%
Темний колір сечі	85	66
Загальна слабкість	78	60
Жовтяниця склер	72	56
Зниження апетиту	67	52

Жовтяниця шкіри	62	48
Нудота	54	42
Температура	41	32
Болі (тяжкість) у правому підребер'ї	19	15

Найчастіше загальна слабкість була помірною, близько половини хворих відмічали її у себе протягом декількох місяців (років) у різних варіантах із такими ознаками, як тяжкість у правому підребер'ї (12,4 %), зниження апетиту (24,03 %), жовтяниця (4,65 %). Таким чином, при загостренні ХГС у хворих найчастіше відмічалися слабкість і темний колір сечі. У досліджуваних хворих розміри печінки, що визначали пальпаторним способом, були збільшеними:

Збільшення печінки, см	Кількість хворих, абс. ч.
0,1–1,0	14
1,1–2,0	77
2,1–3,0	19
3,1–4,0	9
>4,0	8

Тривале збільшення розмірів печінки, щільна консистенція — ознаки, що свідчать на користь ХГ [1, 3]. Неоднаковий ступінь гепатомегалії у хворих, на нашу думку, може свідчити про різні терміни і стадію хронічного процесу.

Згідно з даними [6, 7] БХЛ є одним із високочутливих ранніх способів реєстрації різноманітних патологічних станів в організмі людини. Нами було здійснено заміри цього виду біологічного світіння в сироватці хворих на ХГС. Результати одержано при дослідженні матеріалу у 28 хворих.

Рівень спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) склав  $(96,8 \pm 3,08)$  імп/с при нормі  $(79,7 \pm 3,9)$  імп/с,  $p > 0,05$ . Ініціювання надслабкого світіння за допомогою іонів  $Fe^{2+}$  виявило значне підвищення рівня БХЛ — до  $(348,5 \pm 14,5)$  імп/с, що було статистично вище від норми показника —  $(229,4 \pm 10,3)$  імп/с,  $p < 0,05$ . Подібний ефект мали при застосуванні сильного окисника — перекису водню:  $(3947,2 \pm 151,6)$  імп/с при нормі  $(3044,1 \pm 170,2)$  імп/с,  $p > 0,05$ . Варто зазначити, що в розпал загострення ХГС у сироватці крові хворих спостерігали помітне підвищення рівня СХЛ, хоча й статистично недостовірне порівняно з нормальними значеннями. Незначне підвищення (на 18–20 %) цього показника може свідчити про хронічний характер гепатиту, на що вказують і інші дослідники [7]. Ще одним підтвердженням активації процесів ПОЛ і «зацікавленості» при цьому мембран клітин стало визначення за допомогою біохімічних методів первинних продуктів окиснення — МДА, ДК і ферментів АОС — каталази й СОД (табл. 1).



Таблиця 1. Рівень продуктів ПОЛ, АОС і активність ферментів цитолізу в сироватці хворих на загострення ХГС

Показник	Значення, (M±m)	
	одержані	норма
МДА, мккат/л	29,8±1,8	18,5±1,83
ДК, мккат/л	201,3±16,7	69,9±1,37
СОД, од/г·Нб	0,101±0,005	0,214±0,01
Каталаза, од/г·Нб	7,6±0,2	3,48±0,18
АлАТ, мккат/л	3,29±0,39	0,19±0,03
АсАТ, мккат/л	10,51±0,37	0,67±0,024

Примітка. Значення всіх показників статистично відрізняються від відповідних нормальних.

Коефіцієнт де-Рітиса (АсАТ/АлАТ) становить 0,91, що вказує на гепатит вірусного походження. Звертає на себе увагу пригнічення активності СОД і підвищення активності каталази, що свідчить про дисфункцію і порушення в системі утилізації активних форм кисню та розбалансування її складових частин, які діють сукупно. Саме СОД приписують роль у перетворенні супероксиданіону O<sub>2</sub><sup>-</sup> в перекис водню, який є субстратом для ферменту каталази.

При дослідженні було констатовано зниження ЕКВ ЯБЕ у більшості із 47 обстежених. Середній вік хворих склав (26,5±1,3) років. Для цієї вікової категорії визначили норму,

Таблиця 2. Коефіцієнт кореляції між біохімічними показниками, тривалістю клінічних симптомів і електрокінетичними властивостями ядер букального епітелію

Біохімічні показники	Коефіцієнт, r	Клінічні показники	Коефіцієнт, r
МДА	-0,5	Жовтяниця шкіри	-0,65
ДК	-0,33	Жовтяниця склер	-0,62
СОД	+0,5	Гепатомегалія	-0,61
АлАТ	-0,53	Зниження апетиту	-0,46
АсАТ	-0,42	Підвищення t тіла	-0,47
ЛФ	-0,57	Наліт на язиці	-0,6

яка склала (60,7±6,34)%. Отже, при загостренні ХГС показник зменшився в середньому до (35,5±3,1)%, p<0,05. Встановлений факт свідчить про порушення трансмембранного потенціалу ядерної та цитоплазматичної мембран клітин букального епітелію при ХГС,

#### Список літератури

1. *Передерий В.Г., Шипулин В.П., Ткач С.М. и др.* Хронический гепатит: состояние проблемы на рубеже тысячелетий. Журн. практ. лікаря 1999; 3: 19-24.
2. *Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V. et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. Eng. J. Med. 1999; 341: 556-62.

що може опосередковано вказувати на зниження енергетичних резервів організму хворого, навіть при незначних кількостях скарг і рівні інтоксикації.

Рівень перекисного гемолізу еритроцитів оцінили у 63 хворих. У 43 з них показники виявилися меншими за норму, яка становить, за нашими розрахунками, (13,74±0,96)%. У решти хворих показники перевищували норму. За даними [8], знижені показники проникності еритроцитарних мембран є еквівалентом дистрофічних, дегенеративних змін з боку гепатоцитів, а підвищені — майже однаково часто зустрічаються при ХГ і цирозі печінки — (45,3-64,1) % випадків. Використовуючи критерій Пірсона ( $\chi^2$ ) з p<0,01, встановили, що при значеннях перекисного гемолізу еритроцитів, більших за норму, у хворих частіше спостерігалися жовтяничний синдром, підвищення температури тіла, темне забарвлення сечі, млявість, слабкість. Методом кореляційного аналізу встановили непряму, середньої сили кореляцію значень перекисного гемолізу еритроцитів, менших від норми, з активністю АсАТ (r=-0,45) та позитивну із значеннями ЕЯБ (r=+0,43). У той же час між значеннями перекисного гемолізу еритроцитів, які були вищими за норму, і ЕЯБ кореляція була r=-0,44. Значення виявлених корелятивних зв'язків наведено в табл. 2.

Як бачимо, при загостренні ХГС спостерігаються зміни структури та функції клітинних мембран, які в залежності від ха-

рактеру і вираженості визначають клінічні прояви захворювання.

Таким чином, вивчення стану клітинних мембран при ХГС за допомогою різних методів доповнює та розширює діагностичні можливості та наші знання про патогенез інфекції.



3. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Теза, 1998. 332 с.
4. Громашевская Л.Л., Татьяна Н.В., Гураль А.Л. и др. Особенности биохимических исследований при хроническом гепатите С. Журн. практ. врача 1998; 6: 11–14.
5. Зилва Дж. Ф., Паэннел П.Р. Клиническая химия в диагностике и лечении. Пер. с англ. В.З. Горпина; Под ред. Т.Т. Березова. М.: Медицина, 1988. 526 с.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
7. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Под общ. ред. Ю.А. Зозули. К.: Наукова думка, 1997. 420 с.
8. Колмаков В.Н., Радченко В.Г. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени. Тер. архив 1982; 2: 59–62.
9. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека. Лаб. дело 1986; 7: 404–407.
10. Использование антиоксидантов в профилактике и терапии хронической возрастной патологии: Метод. рекомендации. Полтава, 1987. 24 с.

#### ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

**В.Г. Ткаченко, В.А. Мишенін**

Состояние клеточных мембран при хроническом гепатите С изучено с помощью различных методов исследования. Выявленные изменения мембран клеток характеризуют состояние HCV-инфицированного организма и хроническое воспаление печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, перекисное окисление липидов, биохемилуминесценция, перекисный гемолиз эритроцитов, ядра буккального эпителия.

#### STATE OF CELLULAR MEMBRANES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND THEIR CLINIC ESTIMATION

**V.G. Tkachenko, V.A. Mishenin**

State of cellular membranes in patients with chronic hepatitis C was studied with help of different methods of investigation. A defected change is characterizing state of HCV-infected and chronic inflammation of liver.

**Key words:** chronic hepatitis C, peroxydation of lipids, biochemiluminiscence, peroxidative hemolysis of erythrocytes, nuclei of buccal epithelium.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ВИДОВЫМ ПЕЙЗАЖЕМ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АССОЦИАЦИЙ

**В.Н. Козько, М.И. Краснов**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты микробиологического исследования 197 больных сальмонеллезом. У 90 больных определена ассоциированная инфекция. Сальмонеллез, ассоциированный с клебсиеллами, энтеробактером и протеом, имеет чаще гастроэнтероколитическое и энтероколитическое течение, влияющее на тяжесть болезни. У больных с ассоциированной инфекцией наблюдались значительные изменения анаэробной и аэробной нормальной микрофлоры, влияющей на течение болезни. В клебсиеллах, которые были изолированы от больных с ассоциированной инфекцией, выявлялась наибольшая адгезивная и антилизационная активность.

**Ключевые слова:** сальмонеллез, ассоциированная инфекция, бактериальные ассоциации.

Наиболее типичной и часто встречаемой является гастроэнтеритическая форма сальмонеллеза, но может наблюдаться клиническое течение с преобладанием колитического синдрома [1, 2]. Отмечаются гастроэнтероко-

литические и энтероколитические формы заболевания с развитием поражений дистальных отделов толстой кишки. Частота встречаемости таких вариантов сальмонеллеза различная по результатам разных авторов и ко-



леблется от 10 до 60 % [3–5]. Вопрос о частоте и причинах вовлечения в патологический процесс толстой кишки при сальмонеллезе остается открытым. Ряд авторов считают, что одной из причин разной частоты регистрации гастроэнтероколитических форм заболевания является ассоциированная инфекция, которая не была диагностирована [2, 4].

Целью исследования явилось изучение клинико-микробиологических особенностей сальмонеллезной инфекции, ассоциированной с условно-патогенными энтеробактериями (УПЭ).

**Материал и методы.** Обследовано 197 больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза в возрасте 17–65 лет (мужчин 58,3 %). Группу с сальмонеллезной инфекцией, ассоциированной с УПЭ, составили 97 больных, а группу с сальмонеллезной моноинфекцией — 100. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, срокам госпитализации и методам лечения. У штаммов УПЭ, которые доминировали в бактериальных ассоциациях, определяли адгезивные и антилизацимные свойства [6, 7]. У больных обеих групп изучали состояние микроценоза кишечника. Диагноз ассоциированной инфекции (АИ) устанавливали на основании выделения УПЭ в первые сутки заболевания до начала этиотропной терапии в значительных количествах (более 10<sup>5</sup>), кратности обнаружения и наличия нарастания титра антител к аутоштаммам [9]. Полученные результаты статистически обработали [10].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ клинического течения сальмонеллеза показал, что при АИ и моноинфекции (МИ) заболевание, как правило, начинается остро и характеризуется развитием полной развернутой симптоматики в первые сутки заболевания. Тяжесть состояния обусловлена интоксикацией, лихорадкой и диареей. Лихорадочная реакция была более выраженной у больных с АИ. Высокая температура отмечалась у 49,5 %

больных с АИ, большая часть которых имела гастроэнтероколитическую форму заболевания. Фебрильная температура отмечалась у 33,7 % больных, из которых 81,3 % имели гастроэнтероколитическую форму. В группе с МИ высокая температура была у 35,7 %. Фебрильная температура отмечалась у 45,9 % больных, из которых 40 % имели гастроэнтеритическую форму.

В начальном периоде заболевания у больных с АИ чаще наблюдалось головокружение, чем у больных с МИ (39,2 и 17 % соответственно). Бледность кожных покровов отмечалась у 19,6 % больных с АИ и 13 % — с МИ. Потерю сознания определяли в анамнезе при поступлении в 10,3 % случаев АИ и 6 % — МИ. Головная боль наблюдалась у 36,1 % больных с АИ и 24 % — с МИ.

При оценке диарейного синдрома было отмечено, что при АИ преобладали гастроэнтероколитические (81,5 %) и энтероколитические (10,3 %) формы сальмонеллеза. МИ характеризовалась гастроэнтеритическими формами (43 %), которые при АИ наблюдались лишь у 8,2 % больных. Такие различия в клиническом течении МИ и АИ повлияли на тяжесть заболевания. Как следует из данных табл. 1, при МИ легкое течение заболевания отмечалось у 37 % больных, средней тяжести — у 60 %. АИ характеризовалась развитием среднетяжелого течения.

При МИ средней степени тяжести температура наблюдалась в течение (4,2±0,2) дней, а при АИ — (4,8±0,2), p<0,05. При легком течении заболевания различий в длительности температуры не отмечалось: (3,1±0,2) и (3,9±0,4) дней соответственно, p>0,05. Ассоциации сальмонелл с УПЭ обуславливали более длительные явления диарейного синдрома. При АИ восстановление стула наблюдалось на 2,5 дня позже, чем при МИ (p<0,05). Боли в животе у больных с АИ наблюдались на 1,3 дня дольше по сравнению с больными с МИ (p<0,05).

Таблица 1. Распределение больных сальмонеллезом и ассоциированной инфекцией в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания

Группа больных	Степень тяжести	Гастроэнтерит		Гастроэнтероколит		Энтероколит		Всего	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Сальмонеллез	Легкая	28	28,0	6	6,0	3	3,0	27	30
	Средняя	14	14,0	43	43,0	3	3,0	60	66,7
	Тяжелая	1	1,0	2	2,0	—	—	3	3,3
	Всего	33	43,0	51	51,0	6	6,0	90	100
Сальмонеллез +УПЭ	Легкая	6	6,2	14	14,4	2	2,1	22	27,7
	Средняя	2	2,0	61	63,0	8	8,2	71	73,2
	Тяжелая	—	—	4	4,1	—	—	4	4,1
	Всего	8	8,2	79	81,5	10	10,3	97	100



Для АИ отмечалась своеобразная клиническая картина со стороны желудочно-кишечного тракта, которая не совсем типична для обычного течения сальмонеллеза. Наиболее частыми жалобами у больных в обеих группах являлись боли в животе, чаще схваткообразного характера. В группе с АИ локализация болей была типичной — в эпигастрии и мезогастррии (55 %), при присоединении колитических проявлений у ряда больных отмечались тупые боли по ходу толстого кишечника и внизу живота (6 %). В начальном периоде заболевания в 12,4 % случаев АИ обнаруживались примеси слизи в кале, при МИ — в 7 %. Примесь крови отмечалась у 14,4 % больных с АИ и лишь у 3 % с МИ. Согласно данным копрологического исследования примеси крови также чаще наблюдались у больных с АИ, чем с МИ (65,9 и 18,0 % соответственно).

При АИ определялись некоторые отличия: боли локализовались чаще по ходу кишечника и внизу живота усиливались перед дефекацией (14,4 %). Данные пальпации подтверждали, что при АИ наблюдаются более выраженные изменения со стороны толстого кишечника, которые не так характерны для МИ. В период разгара заболевания при АИ у 36,1 % больных отмечался колитический характер стула, при МИ такие изменения наблю-

дались у 14 %. Более чем у четверти больных с АИ отмечались признаки гемоколита. При копрологическом исследовании определялась такая же тенденция.

Бактериологическое обследование больных показало, что в группе с АИ преобладали *Kl. pneumoniae* (36 %), *E. aerogenes* (23,3 %), *Pr. vulgaris* (18,3 %). Такие микроорганизмы, как *Morganella*, *Citrobacter*, *Retgerella*, *Pr. mirabilis*, *Ent. cloacea* были выделены у 1,9–7,4 %.

У больных с АИ определялись сравнительно большие изменения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника (табл. 2).

При легком течении заболевания количество бифидобактерий и лактобактерий у больных с АИ было ниже ( $IgKOE 8,55 \pm 0,21$  и  $5,6 \pm 0,28$ ), чем у больных с МИ ( $IgKOE 9,41 \pm 0,18$  и  $6,71 \pm 0,35$ ;  $p < 0,05$ ). В зависимости от степени тяжести при МИ и АИ снижалось количество бифидобактерий и лактобактерий и увеличивалось количество эшерихий, УПЭ и кокковой флоры.

При легком течении заболевания отмечено увеличение суммарного количества *E. coli* (МИ —  $8,34 \pm 0,13$  и АИ —  $7,9 \pm 0,2$ ;  $p = 0,94$ ). При средней степени тяжести отмечалось достоверное снижение количества эшерихий.

Таблица 2. Состав микробиоценоза толстого кишечника у больных с ассоциированной и моноинфекцией, ( $M \pm m$ )  $IgKOE$  (среднее)

Состав микрофлоры толстого кишечника	Моноинфекция			Ассоциированная инфекция		
	легкая	средняя	тяжелая	легкая	средняя	тяжелая
<i>Bifidobacterim spp.</i>	$9,41 \pm 0,18^*$	$8,0 \pm 0,2^*$	$4,7 \pm 0,6$	$8,55 \pm 0,21^*$	$6,7 \pm 0,1^*$	$5,4 \pm 0,6$
<i>Lactobacterium spp.</i>	$6,71 \pm 0,35^*$	$4,68 \pm 0,2^*$	$4,4 \pm 1,0^*$	$5,6 \pm 0,28^*$	$3,72 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,3^*$
$\Sigma E. coli$	$8,34 \pm 0,13$	$7,64 \pm 0,13^*$	$5,4 \pm 0,2^*$	$7,9 \pm 0,2$	$6,44 \pm 0,1^*$	$6,2 \pm 0,3^*$
<i>E. coli Lac+</i>	$8,01 \pm 0,30$	$7,43 \pm 0,13^*$	$4,7 \pm 0,3$	$7,85 \pm 0,21$	$6,0 \pm 0,1^*$	$5,5 \pm 0,4$
<i>E. coli Lac±</i>	$4,23 \pm 0,81^*$	$6,0 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,1^*$	$7,85 \pm 0,21^*$	$5,6 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,3^*$
<i>E. coli Lac-</i>	$3,65 \pm 0,59$	$6,2 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,1$	$3,77 \pm 0,41$	$5,9 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,4$
<i>E. coli Hly+</i>	—	$3,78 \pm 0,4^*$	$5,0 \pm 0,3^*$	—	$4,98 \pm 0,18^*$	$6,2 \pm 0,6$
<i>St. aureus</i>	$3,32 \pm 0,24$	$3,37 \pm 0,3^*$	$7,25 \pm 0,6^*$	$3,8 \pm 0,28$	$5,0 \pm 0,2^*$	$5,8 \pm 0,9^*$
<i>Candida spp.</i>	$2,8 \pm 0,3$	$3,47 \pm 0,36^*$	$7,2 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,5$	$4,64 \pm 0,25^*$	$6,4 \pm 0,5$
Условно-патогенные энтеробактерии	$3,62 \pm 0,58^*$	$3,29 \pm 0,36^*$	$3,6 \pm 1,1^*$	$5,95 \pm 0,17^*$	$5,97 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,6^*$
Сумма анаэробов	$9,42 \pm 0,18^*$	$8,1 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,4$	$8,12 \pm 0,12^*$	$6,8 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,7$
Сумма аэробов	$8,38 \pm 0,12$	$7,67 \pm 0,13^*$	$7,1 \pm 0,6$	$8,58 \pm 0,21$	$6,8 \pm 0,13^*$	$7,3 \pm 0,2$
Сумма энтеробактерий с учетом УПЭ	$8,35 \pm 0,12$	$6,71 \pm 0,1^*$	$5,6 \pm 0,3^*$	$7,97 \pm 0,16$	$7,56 \pm 0,1^*$	$6,7 \pm 0,3^*$
Соотношение энтеробактерий к коккам	$0,46 \pm 0,06^*$	$0,59 \pm 0,03^*$	$1,28 \pm 0,2$	$0,60 \pm 0,07^*$	$0,77 \pm 0,3^*$	$1,04 \pm 0,1$

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; различие между соответствующими по степени тяжести группами; варианты эшерихий: Lac± — сниженные ферментативные свойства, Lac+ — лактозопозитивные, Lac- — лактозоотрицательные, Hly+ — гемолитические варианты.



При МИ и АИ изменялся качественный состав *E. coli*. Так, АИ характеризовалась сравнительно высокими показателями эшерихий со слабыми ферментативными (Lac±), лактозоотрицательными (Lac-) и гемолитическими (Hly+) свойствами по сравнению с МИ.

При снижении облигатной флоры и изменении ее свойств у больных с МИ и АИ возрастало количество золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*.

При легком течении отмечается в большей степени снижение анаэробного звена микрофлоры кишечника и в меньшей — лактобак-

Результаты изучения антилизацимной активности УПЭ представлены на рис. 1. У 40 % исследованных штаммов УПЭ отмечались высокая и средняя антилизацимная активность, у 36 % — умеренная. Из 19 штаммов *Kl. pneumoniae* 4 имели высокую антилизацимную активность (10 мкг/мл) и 9 — среднюю (5–10 мкг/мл). Адгезивные свойства у клебсиелл были высокими (средний показатель 4 и более) у четырех штаммов, средними (2,01–3,9) — у 10, низкими (1,01–2,00) — у четырех. У одного штамма данный признак отсутствовал (рис. 2).

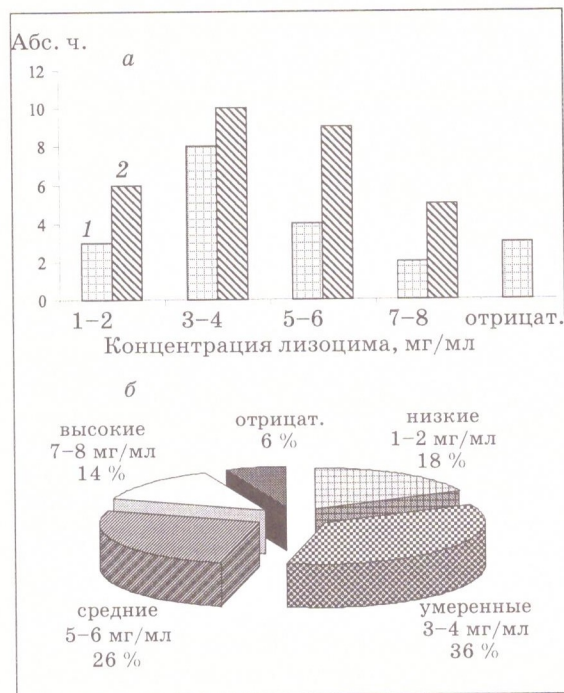


Рис. 1. Антилизацимная активность условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных с ассоциированной инфекцией:

*a* — показатели в абс. числах (1 — протей и энтеробактер, 2 — клебсиелла); *б* — относительные показатели

терий, что приводит к увеличению аэробных условий среды и проявляется в возрастании количества энтеробактерий, в том числе и с измененными ферментативными свойствами. По мере снижения облигатной флоры, что отмечается при средней тяжести заболевания, формируются условия для активации кокковой и грибковой флоры. В условиях количественного преобладания условно-патогенной микрофлоры и нарушений микробиоценоза кишечника могут реализовываться патогенные свойства УПЭ.

С целью изучения антилизацимной активности и адгезивных свойств исследовано 19 штаммов *Kl. pneumoniae* и 12 культур *Proteus spp.* и 13 *Enterobacter spp.*

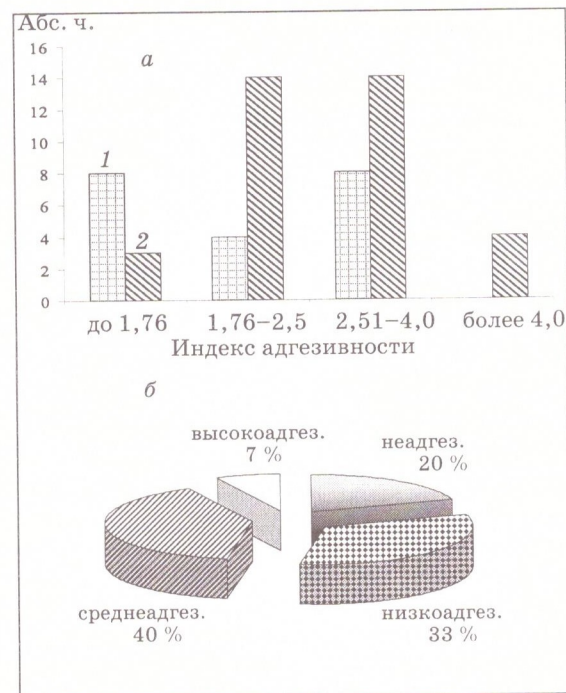


Рис. 2. Адгезивные свойства условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных с ассоциированной инфекцией:

*a* — степень адгезии в абс. числах (1 — протей и энтеробактер, 2 — клебсиелла); *б* — относительные показатели

Из 12 штаммов протей высокие показатели антилизацимной активности были обнаружены только у двух культур, средние — у семи. Адгезивные свойства были высокими у одного штамма, средними — у семи культур. Антилизацимной активностью обладали 8 штаммов, остальные не имели таких свойств.

Инициальным звеном в патогенеза сальмонеллеза является бактериальная цитоадгезия. Установлено, что высокоадгезивные штаммы УПЭ вызывают острые кишечные инфекции. Адгезивность позволяет УПЭ реализовать свои протеолитические, токсигенные и инвазивные свойства [11, 12]. Установлена прямая связь между тяжестью клинического течения заболевания и наличием адгезивных, антилиза-



цимных, токсигенных свойств у штаммов УПЭ, выделенных у больных [13, 14].

Таким образом, сальмонеллез, ассоциированный с условно-патогенными энтеробактериями, характеризуется развитием гастроэнтероколитических и энтероколитических форм, что отражается на тяжести заболевания. Присоединение условно-патогенных энтеробактерий к сальмонеллам приводит к вовлечению в патологический процесс толстого кишечника. Изменения качественного и количественного состава микробиоценоза ки-

шечника в сторону преобладания условно-патогенной микрофлоры позволяет условно-патогенным энтеробактериям реализовать свои патогенные свойства. На фоне снижения колонизационной резистентности кишечника количество условно-патогенных энтеробактерий возрастает и, возможно, формируются устойчивые бактериальные ассоциации, которые и влияют на клиническое течение заболевания. Наличие нарушений в микрофлоре кишечника у больных с ассоциированной инфекцией требует новых подходов к терапии.

#### Список литературы

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальні діареї. К.: Здоров'я, 1998. 412 с.
2. Покровский В.И., Килессо В.А., Ющук Н.Д. и др. Сальмонеллезы. Ташкент: Медицина, 1989. 344 с.
3. Постовит В.А. Инфекционные болезни. СПб.: Сотис, 1997. 502 с.
4. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. М.: Медицина, 1988. 304 с.
5. Бондаренко А.В. Клініко-мікроекологічні аспекти терапії гастроінтестинальної форми сальмонельозу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 23 с.
6. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. Лаб. дело 1986; 4: 210–212.
7. Соколов В.Ю. Ускоренный метод определения антилизационной активности микроорганизмов. Лаб. диагностика 1991; 10: 64–66.
8. Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів: Методичні рекомендації МОЗ України. Укладачі В.А. Знаменський, Н.В. Дегтяр, С.Н. Кузьмінський та ін. К., 1986. 27 с.
9. Лабораторна діагностика та діагностичні критерії змішаних гострих кишкових інфекцій: Методичні рекомендації МОЗ України. Укладачі Ю.Л. Волянський, С.А. Деркач, А.І. Носатенко та ін. Харків, 2000. 52 с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
11. Пархоменко Л.В., Горбенко И.М., Тимохина Л.В. Адгезия протеев к кишечному эпителию. Мікробіол. журн. 1990; 3: 80–83.
12. Сельникова Ю.В., Персидский Ю.В., Барштейн Ю.А., Авдеева Л.В. Микробиологическая и патоморфологическая характеристика клебсиеллезной инфекции. Мікробіол. журн 1992; 2: 75–80.
13. Красноголовец В.Н., Киселева Б.С. Клебсиеллезная инфекция. М.: Медицина, 1996. 255 с.
14. Баркус М.М. Факторы патогенности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 20 с.

#### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ САЛЬМОНЕЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ З РІЗНИМ ВИДОВИМ ПЕЙЗАЖЕМ БАКТЕРІАЛЬНИХ АСОЦІАЦІЙ

**В.М. Козько, М.І. Краснов**

Представлені результати мікробіологічного дослідження 197 хворих на сальмонельоз У 90 хворих визначена асоційована інфекція. Сальмонельоз, асоційований з клебсієлами, ентеробактером та протеєм, має частіше гастроентероколітичний та ентероколітичний перебіг, що впливає на важкість захворювання. У хворих на асоційовану інфекцію спостерігались значні зміни анаеробної та аеробної нормальної мікрофлори, що впливало на перебіг захворювання. У клебсієл, які були ізольовані від хворих на асоційовану інфекцію, визначались найбільша адгезивна та антилізацинна активність.

**Ключові слова:** сальмонельоз, асоційована інфекція, бактеріальні асоціації.

#### PECULIARITIES OF CLINIC COURSE OF SALMONELLA INFECTION IN PATIENTS WITH DIFFERENT SPECIES VIEW OF BACTERIAL ASSOCIATION

**V.N. Kozko, M.I. Krasnov**

Results of bacterial investigation of 197 patients with salmonella infection were presented. In 90 cases were determined associated infection. Salmonellosis associated with *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Proteus* characterized by gastroenterocolitis and enterocolitis clinical course, which had influence on severity of the disease. Considerable changes of aerobic and anaerobic normal microflora in patients with associated infection influencing on clinical course of diseases were found. *Klebsiella* isolated from patients with associated infection had the biggest adhesion and antilyzacin activities were proved.

**Key words:** salmonellosis, associate infection, bacterial associations.



## МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТИ ГЕРПЕТИЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ В СТРУКТУРІ ГОСТРИХ НЕЙРОІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

*В.А. Міщенко, О.В. Погоріла*

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківський державний медичний університет*

На маркери герпетичної інфекції було обстежено 148 дітей віком від 1 місяця до 14 років, госпіталізованих до лікарні з приводу гострих нейроінфекцій. У структурі гострих нейроінфекцій на частку герпетичних менингоенцефалітів припадає 21 %, менингоенцефалітів, зумовлених ВЗГ в асоціації з іншими збудниками, — 51 %. Для поліпшення прогнозу при гострих нейроінфекціях у дітей доцільно проводити обстеження на серологічні маркери герпетичної інфекції з наступним лікуванням противірусними препаратами.  
**Ключові слова:** герпетичні менингоенцефаліти, частота, діагностика, діти.

Віруси звичайного герпесу (ВЗГ) вважаються найбільш частими етіологічними чинниками гострих менингоенцефалітів як у дорослих, так і у дітей [1–3]. Останнім часом завдяки впровадженню в клінічну практику високоінформативних вірусологічних методів дослідження (імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція) з'явилися нові можливості діагностики герпетичної інфекції [4]. Поряд з цим, здатність ВЗГ до тривалої персистенції в тканинах мозку, можливість обумовлювати інфекційний процес в асоціації з іншими збудниками нейроінфекцій та викликати захворювання, перебіг якого характеризується поліморфізмом клінічної картини, значно ускладнюють діагностику герпетичних менингоенцефалітів [5, 6]. Саме тому дані літератури відносно частоти герпетичних менингоенцефалітів мають суперечливий характер. Існують дані, що в останнє десятиліття кількість випадків герпетичних енцефалітів збільшилася в 3,0–3,5 рази [7]. Згідно з іншими дослідженнями ВЗГ є етіологічним чинником 10–30 % випадків менингоенцефалітів [1]. В літературі ми не знайшли даних відносно частоти в структурі гострих нейроінфекцій менингоенцефалітів, обумовлених асоціацією ВЗГ з іншими збудниками.

Мета роботи — на основі використання сучасних методів лабораторної діагностики дати оцінку частоті герпетичних менингоенцефалітів у структурі гострих нейроінфекцій у дітей.

**Матеріал і методи.** Під наглядом знаходилося 148 дітей, які були госпіталізовані до ОДККЛ м. Харкова з приводу гострих нейроінфекцій, з них 94 хлопчики і 54 дівчини. У віці до 1 року було 60 дітей, від 1 до 3 років — 27, від 3 до 6 років — 18, більше 6 років — 43 дитини. Всі діти в тяжкому стані поступали до відділення реанімації.

Для діагностики герпетичної етіології ураження нервової системи використовували епідеміологічні та клініко-анамнестичні дані, а також поряд із загальноклінічними методами лабораторної діагностики проводили бактеріологічне та вірусологічне дослідження змиву з носоглотки, крові та ліквору, додатково методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментного аналізу (ІФА) на серологічні маркери герпетичної інфекції досліджували слину, кров і ліквор дітей.

Отримані дані були статистично оброблені.

**Результати.** При обстеженні хворих на серологічні маркери герпетичної інфекції позитивний результат отримано у 107 дітей (72 % випадків), негативний — у 41 дитини (28 % випадків). Герпетичний менингоенцефаліт діагностований у 31 (21 %) з 148 дітей.

Розподіл хворих за нозологічними формами захворювання був таким:

Нозологічна форма	Кількість хворих, абс. ч. (%)
Герпетичні менингоенцефаліти	31 (21)
Герпетично менингококові менингіти та менингоенцефаліти	70 (47)
Герпетично-паротитні менингоенцефаліти	5 (3)
Герпетично-пневмококові менингоенцефаліти	1 (1)
Менингококові менингоенцефаліти	28 (19)
Гнійні менингоенцефаліти нез'ясованої етіології	7 (5)
Паротитні менингіти	6 (4)
Разом	148 (100)



**Обговорення результатів.** Серед хворих на герпетичний менингоенцефаліт у віці до одного року було 10 дітей, від 1 до 6 років — 6, більше 6 років — 15. Таким чином, серед хворих переважали діти першого року життя, що можна пояснити первинним постнатальним інфікуванням, та діти старше 6 років, у яких активізація персистуючої герпетичної інфекції призвела до розвитку захворювання. В усіх хворих напередодні хвороби спостерігалися катаральні явища, фарингіт. Герпетичний висип на шкірі мав місце лише у 8 дітей. Початок захворювання був гострим. Спостерігалось підвищення температури до високих фебрильних цифр. Діти становилися млявими, сонливими, відмовлялися від їжі. Практично в усіх дітей реєструвалася блювота, судомий синдром і вогнищева неврологічна симптоматика (геміпарези, розлад свідомості). У 10 хворих спостерігався розвиток церебральної коми. При дослідженні ліквору виявлявся помірний плеоцитоз внаслідок нейтрофілів. У 10 дітей в лікворі реєструвалася домішка крові. Рівень білка коливався від 0,1 до 2,9 г/л. В усіх хворих методом ІФА та ПЛР був знайдений антиген ВЗГ у лікворі у високій концентрації на фоні діагностичних титрів антитіл у крові. Крім того, у 28 хворих був отриманий позитивний результат на наявність антигену ВЗГ у крові. У 5 дітей на фоні хвороби сформувалася децеребрація, декортикація, у 6 — груба затримка психомоторного розвитку, зміна особистості, епілептичний синдром. З розсіяною неврологічною симптоматикою були виписані з лікарні 13 хворих. Летальний кінець наступив у 7 досліджуваних дітей (23 %).

У інших 76 (51 %) дітей менингіти та менингоенцефаліти були зумовлені асоціацією збудників. Найчастіше спостерігалися менингіти та менингоенцефаліти герпетично-менингокової етіології — 70 дітей (47 %). У хворих на тяжкі форми менингокової інфекції часто спостерігався герпетичний висип на слизових оболонках і шкірі [8]. Все це дало підставу для обстеження хворих з менингокової менингітами та менингоенцефалітами на серологічні маркери герпетичної інфекції.

#### Список літератури

1. Кононенко В.В., Муравська Л.В., Новікова О.В., Захарцев О.Ю. Випадки герпетичного енцефаліту на Україні. XII Укр. респ. з'їзд мікробіологів і паразитологів: Тез. доп. Харків, 1991; 1: 204.
2. Дадимова М.А. Герпетические поражения нервной системы у детей. ЖНИИ им. С.С. Корсакова. 1987; 10:1473-1476.
3. O'Meara M., Ouvrier R. Viral encephalitis in children. Curr. Opin. Pediatr. 1996; 8, 1: 11-15.
4. Лецинская Е.В. Клиника, диагностика и лечение некоторых форм вирусных энцефалитов у детей. ЖНИИ им. С.С. Корсакова 1991; 2: 115-122.
5. Sivertsen B., Christensen P.B. Acute encephalitis. Acta Neurol. Scand. 1996; 93, 2: 156-159.
6. Marton R., Gotlieb-Steimatsky T., Klein C., Arlazoroff A. Acute herpes simplex encephalitis: clinical assessment and prognostic data. Acta Neurol. Scand. 1996; 93, 2: 149-155.
7. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А. и др. Герпес (этиология, диагностика, лечение). М., 1986. 272 с.
8. Ходжаев Ш.Х., Соколова И.А. Менингококковая инфекция. Ташкент: Медицина, 1986:87-91.

За допомогою ІФА позитивний результат на антиген ВПГ у лікворі був отриманий у 54 дітей (77 %), при сполученому використанні ІФА і ПЛР — у 12 (17 %); використання методу ПЛР при негативному результаті ІФА дало змогу додатково виявити вірусний антиген ще у 4 дітей (6 %). Таким чином, антиген ВПГ у лікворі мали 70 дітей. Поряд з антигеном у лікворі, додатково у 27 (39 %) з 70 дітей вірусний антиген був знайдений у крові. Сумарні антитіла до ВПГ у крові знайдені у 35 (50 %) з 70 дітей. Із них у 24 дітей вони реєструвалися поряд з антигеном у лікворі та у 11 з антигеном у крові та лікворі. У інших 35 дітей антитіла виявлялися в титрі нижче діагностичного або не реєструвалися зовсім. У 17 дітей цієї групи на фоні відсутності антитіл реєструвався антиген ВПГ в крові та лікворі, у інших 18 — тільки антиген у лікворі. Таким чином, виявлені серологічні маркери герпетичної інфекції дали підставу діагностувати у досліджуваних хворих гостру нейроінфекцію, зумовлену герпетично-менингоковою асоціацією збудників.

Позитивні результати на маркери герпетичної інфекції отримані у 5 хворих на паротитний менингоенцефаліт та у одного хворого на пневмококковий менингоенцефаліт.

Перебіг захворювання у дітей, хворих на менингіти та менингоенцефаліти, зумовлені асоціацією ВЗГ з іншими збудниками, характеризувався більшою інтенсивністю та тривалістю у порівнянні з контрольною групою наступних синдромів: менингеального, лікворно-гіпертензійного, судомого, а також термінів санації ліквору.

#### Висновки

У структурі гострих нейроінфекцій на частку герпетичних менингоенцефалітів припадає 21 %, менингоенцефалітів, зумовлених ВЗГ в асоціації з іншими збудниками, — 51 %.

Для поліпшення прогнозу при гострих нейроінфекціях у дітей доцільно проводити обстеження на серологічні маркери герпетичної інфекції з наступним лікуванням противірусними препаратами.



### МЕНИНГОЕНЦЕФАЛИТЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

*В.А. Мищенко, Е.В. Погорила*

На маркеры герпетической инфекции обследовано 148 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, госпитализированных по поводу острых нейроинфекций. Показано, что в структуре острых нейроинфекций на долю герпетических менингоэнцефалитов приходится 21 %, менингоэнцефалитов, обусловленных ВПГ в ассоциации с другими возбудителями, — 51 %. Для улучшения прогноза при острых нейроинфекциях у детей целесообразно проводить обследование на серологические маркеры герпетической инфекции с последующим лечением противовирусными препаратами.

**Ключевые слова:** герпетические менингоэнцефалиты, частота, диагностика, дети.

### MENINGOENCEPHALITIS OF HERPES ETIOLOGY IN THE STRUCTURE OF ACUTE NEUROINFECTIONS

*V.A. Mishenko, Ye.V. Pogorila*

148 children at the age between 1 month and 14 years, which were hospitalized with acute neuroinfection, were tested for HSV markers. There were revealed that acute neuroinfections were consisted by 21 % of herpes meningoencephalitis and 51 % of association of HSV and other infection. Tests for HSV markers in children with acute neuroinfections and following antiviral treatment substantially improve the prognosis of the disease.

**Key words:** HSV-meningoencephalitis frequency, diagnostic, children.

### ГОСПИТАЛЬНЫЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

*С.В. Бирюкова, Н.Ф. Калиниченко\*, В.Ф. Дьяченко\*,  
З.Г. Старобинец\*, А.М. Марющенко\*, И.Ю. Кучма\*,  
В.И. Чернявский\*, Н.Ф. Дзюбан, Ю.А. Ягнюк\**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

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

Представлены данные изучения роли возбудителей гнойно-воспалительных процессов в развитии госпитальных инфекций (ГИ) и методы, позволяющие определить этиологический фактор ГИ. Показано, что только комплексный учет всех объективных показателей (дискриминантный метод, биохимические тесты, антибиотикограмма) позволяет определить значимость каждого конкретного штамма в развитии ГИ.

**Ключевые слова:** госпитальная инфекция, микроорганизмы, дискриминантный метод, биохимический тест, антибиотикограмма.

Гнойно-воспалительные процессы остаются одной из актуальных проблем медицины и являются возможным фактором развития внутригоспитальных инфекций в клиниках различного профиля. Антропогенные воздействия не только заметно изменили реактивность макроорганизма, но и привели к изменению биологических свойств бактерий. Бесконтрольное, порой необоснованное, эмпирически проводимое лечение обусловило развитие нежелательных последствий, среди которых ведущее место приобрела селекция антибиотикорезистентных микроорганизмов и, как следствие, нарушение эволюционно сложившихся микробиоценозов [1–4].

В лечебно-профилактических учреждениях создаются условия для возможного проявления патогенных и вирулентных свойств возбудителей, что приводит к селекции резистентных форм с плазмидной и хромосомной устойчивостью [5, 6].

Значительно выросла частота внутрибольничных инфекций с послеоперационными осложнениями и сепсисом (до 25–42 % от количества госпитализированных больных). Летальность при внутригоспитальных инфекциях составляет от 3,5 до 40 % [7].

Полимикробный характер гнойно-воспалительных процессов обуславливает сложность выявления истинного этиологического фактора. При определении значимости выделенных микроорганизмов в развитии госпитальных инфекций обычно учитывают клинико-микробиологические данные, которые определяют эпидемиологическую обстановку.

**Материал и методы.** Материалом исследования служили образцы из гнойно-воспалительных очагов, которые поступали из клиник хирургического профиля г. Харькова. Для бактериологического исследования отбирали экссудат брюшной полости, гной из ран, кусочки некротизированной ткани, содержи-



мое дренажей, внутрисуставную жидкость, кровь. Отбор, транспортировку образцов материала, выделение и идентификацию возбудителя, определение спектра антибиотико-чувствительности проводили согласно нормативным документам.

Всего проведен 591 анализ образцов патологического материала. Однократно обследовано 349 больных, двукратно — 242. Исследовано также 255 смывов с объектов больничной среды.

**Результаты.** Сравнительный анализ раневой микрофлоры, выделенной от хирургических больных различных клинических групп, позволил выявить различия в составе возбудителей (табл. 1).

руживались грамотрицательные аэробные возбудители, среди которых из 30,2–39,6 % очагов высевалась синегнойная палочка. Анаэробные микроорганизмы были выделены от 3,6–12,3 % больных. В процессе пребывания в стационаре у больных этих групп отмечалось повышение высеваемости как синегнойной палочки в 1,30–1,47 раза, так и анаэробной микрофлоры в 1,6–2,5 раза. Рост частоты обнаружения анаэробных возбудителей может быть обусловлен как вероятной эндогенной реинфекцией из-за отсутствия патогенетического подхода при назначении антибактериальных препаратов, так и присоединением внутрибольничной инфекции. В этой связи было проведено бактериологическое исследо-

Таблица 1. Видовой состав микроорганизмов, выделенных из патологического материала

Состав микрофлоры	Микроорганизмы, выделенные от больных, %					
	острыми гнойно-воспалитель- ными заболеваниями		хроническими гнойно-воспалитель- ными заболеваниями		посттравматическим и послеоперационным нагноением	
	при поступлении	в конце лечения	при поступлении	в конце лечения	при поступлении	в конце лечения
Staphylococcus spp.	72,8	44,3	61,1	29,9	65,1	33,2
Streptococcus spp.	17,0	11,4	15,6	8,8	21,4	10,2
P. aeruginosa	15,2	24,8	39,6	52,0	30,2	44,4
Proteus spp.	3,6	4,0	22,2	20,8	16,1	12,8
E. coli	3,0	3,4	2,1	1,9	12,2	9,8
Bacteroides spp.	1,1	—	3,3	7,4	0,9	2,4
Анаэробные кокки	0,9	—	4,8	7,2	1,2	—
C. perfringens	0,2	—	4,2	—	1,5	—

Как видно из данных табл. 1, у больных с острым течением гнойно-воспалительных заболеваний выделялись преимущественно аэробные кокки (89,8 %). Грамотрицательные аэробные микроорганизмы высевались у 21,8 % обследованных, анаэробы — у 2,2 %. В процессе лечения частота обнаружения аэробных кокковых форм снижалась в 1,4–1,6 раза, но в 1,6 раза повышалась высеваемость синегнойной палочки, что, возможно, объяснимо присоединением внутрибольничной инфекции и созданием в ране вследствие метаболической активности аэробных кокков оптимальных условий вегетации палочки сине-зеленого гноя.

Несколько иначе выглядит спектр возбудителей, выделенных от больных с послеоперационными и посттравматическими осложнениями и хроническим течением гнойно-воспалительных инфекций. У этих больных так же, как и у больных с острыми процессами, при поступлении в стационар в 76,7–86,5 % случаев высевались аэробные грамположительные кокки, в 58,5–63,0 % случаев обна-

вание смывов с предметов больничной обстановки хирургических отделений (табл. 2).

Из представленных в табл. 2 данных следует, что уровень бактериальной обсемененности предметов больничной среды в отделении оказался достаточно высоким. Обращает на себя внимание факт обнаружения микроорганизмов в смывах, отобранных непосредственно после проведения операций с операционных столов, аппаратов для наркоза, шовного материала. Особенно следует отметить высеваемость облигатных анаэробных микроорганизмов в смывах с простыней и клеенок (бактероиды выделены в 7 случаях, пептококки — в 6, клостридии — в 8).

Все виды возбудителей, обнаруженные в смывах с предметов больничной обстановки, были выделены также из патологического материала от находящихся на лечении в этих отделениях пациентов (см. табл. 1), то есть они с большой долей вероятности могут быть причиной развития внутрибольничной гнойно-воспалительной инфекции.



Таблиця 2. Уровень бактериальной контаминации объектов внешней среды

Исследуемые объекты	Кол-во смывов	Обсемененность микроорганизмами, абс. ч. (%)							
		Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.	P. aeruginosa	E. coli	Proteus spp.	C. perfringens	Peptococcus niger	Bacteroides spp.
Перевязочный стол	30	9 (30)	2 (6,6)	2 (6,6)	—	—	2 (6,6)	—	—
Операционный стол	12	1 (8,4)	—	—	—	1 (8,4)	—	—	—
Халаты хирургов	16	2 (12,4)	—	2 (12,4)	—	—	—	—	—
Халаты медсестер	24	5 (20,8)	2 (8,3)	—	—	—	—	—	—
Руки хирургов до обработки	5	1 (20)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	—	—	—	—
Аппараты для наркоза	20	4 (20)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	—	—	—	—
Шовный материал	12	2 (16,6)	—	—	—	—	—	—	—
Фартуки медсестер	8	5 (62,5)	—	—	—	3 (37,5)	—	—	—
Топчаны	9	3 (33,3)	—	—	—	—	2 (22,2)	—	—
Спинки кроватей	14	2 (14,3)	—	4 (28,5)	2 (14,3)	2 (14,3)	—	—	—
Простыни	40	28 (70)	4 (10)	12 (30)	4 (10)	6 (15)	—	4 (10)	3 (7,5)
Клеенки	24	20 (83,3)	4 (17,1)	6 (25,4)	2 (8,3)	4 (17,1)	1 (4,1)	2 (8,3)	4 (17,1)
Белье б-ных	22	6 (27,2)	1 (4,5)	3 (13,6)	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (9,1)	—	—
Водопроводные краны в перевязочных	7	4 (59,1)	—	2 (28,6)	—	1 (14,3)	—	—	—
Ручки дверей туалетов	12	4 (33,3)	—	—	6 (50)	3 (25)	3 (25)	—	—

В определении этиологической значимости микроорганизмов в развитии госпитальных инфекций учитывают такие бактериологические показатели, как наличие возбудителей, их количество, биологические свойства, чувствительность к антибиотикам и антисептикам, а также результаты метода дискриминантного типирования.

Метод дискриминантного типирования основан на принципе подразделения микроорганизмов, относящихся к одному и тому же виду, по единичному классу признаков, таких как наличие определенных антигенов (серотип, серовар), чувствительность к бактериофагам (фаготипам) и др. [8].

Исследование антигенной структуры выделенных штаммов синегнойной палочки методом дискриминантного анализа с помощью коммерческих типоспецифических О-сывороток показало, что у больных хирургических отделений преобладали штаммы, относящиеся к О2, О4 и О6 сероварам. Нетипируемые культуры составили 20 %. Штаммы, вы-

деленные из объектов больничного обихода, принадлежали, в основном, к О2 (33,3 %) и О6 (41,6 %) сероварам. Нетипируемые штаммы составили 8,4 %. Таким образом, в обследованных отделениях отмечено совпадение антигенной структуры выделенных из патологического материала и объектов внешней среды культур синегнойной палочки, относящихся к О2 и О6 сероварам.

Серотипирование выделенных штаммов бактерий рода *Proteus* показало, что из материала от больных и из смывов с предметов больничной обстановки высевались, в основном, штаммы серогруппы ОА серотипов ОЗН2 и ОЗН1.

Этиологическую значимость штаммов стафилококков, изолированных от больных и с объектов внешней среды, определяли методом фаготипирования типовыми стафилококковыми бактериофагами. Результаты исследования показали, что в патологических образцах и смывах с предметов больничной среды наиболее часто обнаруживались штаммы стафи-



лококков, относящихся к третьей группе, — фаготипы 47/53/75 (соответственно 43,2–41,5 %), и 6/47/54/74 (30,6–26,4 %). Нетипируемые культуры составили 17,6–32,1 %.

Таким образом, с помощью метода дискриминантного типирования показано, что выделенные штаммы синегнойной палочки, принадлежащие к сероварам O2 и O6, культуры стафилококка фаготипов 47/53/75 и 6/47/54/75 и штаммы протей серогруппы OA (ведущие серотипы O3N2 и O3N1) могут играть эпидемиологическую роль при развитии внутрибольничных инфекций в обследованных отделениях. В отношении штаммов кишечной палочки и стрептококков дискриминантный анализ себя не оправдал из-за нечетких результатов типирования. Этот метод не может быть использован и для определения эпидемиологической значимости анаэробных возбудителей (бактероиды, анаэробные кокки), поскольку для его практической реализации стандартные диагностические препараты отсутствуют.

Наряду с использованием метода дискриминантного типирования, были проведены исследования по определению биологических свойств возбудителей, выделенных из патологического материала и предметов больничной обстановки.

По морфологическим, тинкториальным, культуральным характеристикам штаммы стафилококков, стрептококков, синегнойной и кишечной палочек, протей и анаэробных возбудителей могут быть отнесены к соответствующим видам. Однако следует отметить, что у некоторых штаммов регистрировались отклонения по отдельным признакам. Так, только 93,8 % культур синегнойной палочки серотипа O2 и 85,4 % штаммов серотипа O6 продуцировали флюоресцин, а 83,3 % штаммов серотипа O2 и 91,4 % культур серотипа O6 — пиоцианин.

Штаммы энтеробактерий (кишечная палочка, протей) характеризовались более вариабельной биохимической активностью. Среди выделенных штаммов протеев не продуцировали индол 7,8 %, сероводород — 35,2 %, не утилизировали цитрат натрия — 52,5 %, лизин — 80,3 %. Среди штаммов кишечной палочки 7,5 % не образовывали индол, 13,2 % не утилизировали лизин, 2,7 % не расщепляли лактозу, 18,9 % не расщепляли адонит.

Результаты изучения биохимических свойств выделенных из внешней среды штаммов стрептококков показали, что уровень продукции желатиназы и фибринолизина у них значительно снижен (фибринолизин продуцировали 79,2 % культур, выделенных из патологического материала, и 37,1 % штаммов, обнаруженных в смывах с предметов больнич-

ной среды, желатиназу — 63,6 и 28,6 % соответственно). Однако следует учитывать, что малое количество культур стрептококка, изолированных из предметов больничной обстановки (15), не дает основания для достоверного вывода о существенных отличиях биохимических свойств штаммов, выделенных от больных и из внешней среды.

Изучение биологических свойств культур стафилококков, относящихся к различным фаготипам, показало, что независимо от источника выделения выделенные штаммы незначительно различались по таким признакам, как продукция лецитиназы (положительных 82,7 и 80,4 % культур), утилизация аргинина (положительных 64,9 и 66,4 % культур).

Клостридии, представленные слабotoксигенными штаммами кл. перфрингенс, выделялись достаточно редко. Данные изучения ферментативной и токсигенной активности штаммов клостридий свидетельствуют о значительной вариабельности этих параметров у культур в зависимости от источников выделения. Уровень продукции  $\alpha$ -токсина, лецитиназы и гемолизина у штаммов, выделенных из патологических очагов, оказался выше, чем у штаммов, обнаруженных в смывах с объектов больничной среды. Так, 1–5 ДЛМ мл  $\alpha$ -токсина и лецитиназу продуцировали 100 % штаммов, выделенных от больных, и только 17,7 % культур, изолированных из объектов внешней среды: гемолизин продуцировали 80 и 13,2 %, а гиалуронидазу 100 и 53,8 % штаммов соответственно. Коллагеназу и протеиназу штаммы, выделенные из внешней среды, не продуцировали.

Представленные данные свидетельствуют о том, что биохимическая активность кл. перфрингенс, выделенных как из материала от больных, так и из объектов окружающей среды, варьирует. При этом надо иметь в виду низкий процент высеваемости этих культур из различных источников. Однако факт выделения кл. перфрингенс одного типа из материала от больного и предметов окружающей среды может свидетельствовать об эпидемиологической значимости выделенных штаммов как возможного источника развития госпитальных инфекций.

Аспорогенные анаэробные микроорганизмы (бактероиды и анаэробные кокки) были обнаружены в незначительном количестве проб, взятых с объектов больничной среды. Изучение биологических характеристик показало идентичность биологических свойств и ферментативной активности выделенных штаммов аспорогенных анаэробных возбудителей, изолированных из патологического материала и объектов внешней среды. Сам факт выявления аспорогенных анаэробных



микроорганизмов из патологического материала и предметов, находящихся в хирургических отделениях (простыни, клеенки), совпадение их биологических характеристик позволяет высказать предположение о возможном участии облигатных анаэробных возбудителей в развитии внутрибольничных гнойно-воспалительных инфекций.

Известно, что выраженная полирезистентность микроорганизмов к антибиотикам также определяет этиологическую значимость циркулирующих в стационарах штаммов как возбудителей госпитальной гнойно-септической инфекции. Антибиотики служат одним из факторов селективного отбора микроорганизмов в условиях стационаров. Изучение антибиотикограмм штаммов синегнойной палочки, протеев и стафилококков, идентифицированных дискриминантным методом (серотипирование, фаготипирование), показало, что все культуры, выделенные как от больных, так и с предметов внешней среды, были резистентны или слабо чувствительны к 19 антибиотикам различных групп, что указывает на корреляцию критерия эпидемиологической значимости и теста чувствительности к

антибиотикам при определении роли возбудителей в развитии госпитальной инфекции.

Сравнительное изучение спектра чувствительности к антибиотикам культур стрептококков, кишечной палочки, клостридий и аспорогенных анаэробных возбудителей, изолированных из патологического материала и объектов внешней среды, показало совпадение уровня чувствительности циркулирующих штаммов соответствующих микроорганизмов, независимо от источника выделения.

Таким образом, из представленных материалов по изучению значимости различных тестов для определения этиологической роли циркулирующих культур в развитии госпитальной инфекции следует, что ни один из описанных методов (дискриминантный, биохимические тесты, антибиотико-чувствительность) не может сам по себе гарантировать окончательное определение роли циркулирующего штамма как возбудителя госпитальной инфекции. Только комплексный учет всех объективных показателей позволяет установить значимость каждого конкретного штамма в развитии внутригоспитальной гнойно-септической инфекции.

#### Список литературы

1. *Навашин С.И.* Некоторые экологические аспекты современной химиотерапии. Антибиотики и химиотерапия 1989; 34, 6: 406-409.
2. *Сенфорд Дж., Гилберт Д.* Антимикробная терапия. М: Медицина, 1996. 400 с.
3. *Волянский Ю.Л., Флегонтова В.В., Гайдаш И.С., Казимирко Н.К., Романюк Б.П., Бирюкова С.В., Волобуева Л.Н.* Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения пиодермий. Луганск, 1999. 139 с.
4. *Яковлев С.В.* Стратегия применения антибиотиков в стационаре. Клиническая антимикробная терапия 2001; 5-6 (13-14): 3-10.
5. *Палій В.Г.* Дослідження чутливості збудників гнійної інфекції до антимікробних препаратів. Інфекційні хвороби 1997; 3: 22-25.
6. *Березняков И.Г.* Резистентность микробов к антибиотикам. Клиническая антимикробная терапия 1999; 1: 27-31.
7. *Горшевицкая Э.В.* Особенности возбудителей гнойно-септической хирургической инфекции и их антибиотикорезистентность. Клиническая антимикробная терапия 1999; 1: 41-43.
8. *Яфаев Р.Х., Зуева Л.П.* Эпидемиология внутрибольничной инфекции. Л.: Медицина, 1989. 165 с.

#### ГОСПІТАЛЬНІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

*С.В. Бірюкова, Н.Ф. Калініченко, В.Ф. Дяченко, З.Г. Старобінець, А.М. Марющенко, І.Ю. Кучма, В.І. Чернявський, Н.Ф. Дзубан, Ю.А. Ягнюк*

Представлені дані вивчення ролі збудників гнійно-запальних процесів у розвитку госпітальних інфекцій (ГІ) та методи, які дають змогу визначити етіологічний фактор ГІ. Показано, що лише комплексне урахування всіх об'єктивних показників (дискримінаційний метод, біохімічний тест, антибіотикограма) дозволяють визначити значення кожного окремого штаму в розвитку ГІ.

**Ключові слова:** госпітальна інфекція, мікроорганізми, дискримінаційний метод, біохімічні тести, антибіотикограма.

#### HOSPITAL PURULENTLY-INFLAMMATION INFECTIONS

*S.V. Biryukova, N.F. Kalinichenko, V.F. Diachenko, Z.G. Starobinets, A.M. Maryushenko, I.Yu. Kuchma, V.I. Cherniavskiy, N.F. Dzuba, Yu.A. Yagnuk*

The given study of a role of activators purulently-inflammation of processes in development hospital of infections (HI) and methods allowing to define etiological the factor HI are submitted. Is shown, that only complex account of all objective parameters (diskrimination the method, biochemical tests, antibioticogramme) allows to define the importance everyone concrete strain in development HI.

**Key words:** hospital infection, microorganisms, diskrimination method, biochemical test, antibioticogramme.



## ДИНАМИКА ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ КОРИ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Т.А. Чумаченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Приведены данные о ревакцинации живой коревой вакциной (ЖКВ) 25 детей в возрасте 6–7 лет с поражениями нервной системы. Изучены иммунологический статус и титры противокоревых антител в динамике вакцинального процесса. Установлено развитие иммунодепрессии под влиянием вакцины. Показана иммунологическая эффективность ревакцинации ЖКВ у детей с патологией ЦНС. Рекомендуются индивидуальный подход к проведению ревакцинаций ЖКВ.

**Ключевые слова:** живая коревая вакцина, иммунопрофилактика, иммунодепрессия.

Мировой опыт применения вакцинных препаратов с целью создания активного искусственного иммунитета против инфекционных заболеваний свидетельствует, что иммунопрофилактика является наиболее действенным и эффективным средством борьбы с инфекциями. В условиях, когда человечество стало вакцинозависимым, особенно актуальным является создание высокого уровня коллективного иммунитета для прекращения или ограничения циркуляции возбудителей. Несоблюдение этого условия может привести к развитию эпидемий, сопровождающихся не только высокой заболеваемостью, но и летальностью [1–3].

В настоящее время ВОЗ поставила перед европейским медицинским сообществом задачу элиминации кори в Европейском регионе к 2007 г. или раньше, а к 2010 г. элиминация должна быть сертифицирована в каждой стране. Считается, что для ликвидации кори процент иммунных лиц должен составлять не менее 90–95 %, для чего требуется массовая вакцинация всех детей школьного возраста и подростков вне зависимости от их вакцинального статуса [1, 3].

Однако следует отметить, что в современных условиях среди детского населения увеличилась доля детей с различной патологией, в том числе и с патологией нервной системы. Поэтому очевидно, что для создания высокого уровня популяционного иммунитета возникает необходимость прививать детей с патологией, у которых имеются нарушения показателей иммунной системы, связанные с заболеванием и проводимым лечением. В настоящее время пересмотрен перечень противопоказаний к профилактическим прививкам. Регламентируется вакцинация детей с патологией нервной системы без прогрессирования заболевания по обычным для здоровых детей схемам [4].

Известно, что введение вакцинного препарата вызывает иммунный ответ организма. Однако, наряду со специфической иммунной реакцией, в результате которой вырабатываются защитные антитела к соответствующему инфекционному возбудителю, вакцинация индуцирует неспецифические изменения со стороны различных звеньев иммунной системы.

Интенсивность и длительность иммунного ответа резко варьируют в зависимости от ряда параметров, в том числе от индивидуальной реактивности организма прививаемого, а также свойств вакцины, вводимой дозы, кратности ее введения.

Целью исследования явилось изучение иммунологических показателей у детей с патологией центральной нервной системы (ЦНС) при ревакцинации живой коревой вакциной (ЖКВ) в динамике иммунного ответа.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 25 детей в возрасте 6–7 лет с патологией нервной системы без признаков прогрессирования (болезнь Дауна, гипоксические и травматические энцефалопатии, врожденные уродства развития нервной системы и т. п.). Заболевания характеризовались стабильным неврологическим статусом и протекали без судорожного синдрома. Группу сравнения составили 26 здоровых детей того же возраста.

Ранее все дети в разные сроки были привиты ЖКВ. Изучение иммунологических показателей проводилось до ревакцинации, через 5–7 дней и спустя 30 дней после ревакцинации ЖКВ.

Изучали абсолютное количество лейкоцитов, лимфоцитов в 1 л крови стандартными методами [5]. Абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, их субпопуляций и В-лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител, изучая содержа-



ние клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD22.

Концентрацию IgA, IgM, IgG определяли методом иммунопреципитации в геле по С. Mancini.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали в тесте с дрожжевыми клетками. Рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) — процент фагоцитирующих клеток, и фагоцитарное число (ФЧ) — среднее количество поглощенных частиц из расчета на один фагоцит. Кислородный метаболизм нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Уровень комплемента и циркулирующих иммунных комплексов определяли стандартными методами [5].

Коревые антитела определяли в реакции пассивной гемагглютинации с коммерческим эритроцитарным диагностикумом производства Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Луи Пастера.

Полученные результаты исследования обработали статистически с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты обследования перед прививкой показали, что у всех детей с патологией ЦНС имелись те или иные отклонения иммунологических показателей от возрастной нормы, которые выражались в достоверном снижении абсолютного количества лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), Т-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), В-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), увеличении абсолютного и относительного количества нулевых клеток ( $p < 0,01$ ), относительного числа активных Т-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ). У всех обследованных детей было выявлено повышение уровней IgA, IgM, IgG. Кроме того, наблюдалось угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, которое проявлялось снижением ФЧ и ФИ ( $p < 0,01$ ). При этом окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов, выявляемый в НСТ-тесте, у наблюдаемых детей превышал аналогичный показатель группы сравнения. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов у детей с патологией ЦНС преобладали хелперные клетки.

Указанные изменения могут быть следствием патологических процессов различной этиологии, развивающихся в организме детей с патологией ЦНС под влиянием хронических антигенных раздражений. Кроме того, повышение уровней IgA, IgM, IgG может свидетельствовать о наличии у обследуемого контингента детей острых и хронических воспалительных процессов. Следует подчеркнуть, что среди детей, подлежащих прививкам, имелись лица, у которых выявлялись значительные отклонения иммунологических показателей от средних значений, характерных для группы наблюдения в целом, что свиде-

тельствует о гетерогенности иммунологического статуса у детей с патологией ЦНС.

Как следует из данных, представленных на рис. 1, ревакцинация ЖКВ детей с патологией ЦНС вызывает достоверно значимые неспецифические изменения в системе иммуноцитов, выражающиеся через 5–7 дней после ревакцинации в достоверном ( $p < 0,001$ ) снижении абсолютного количества лейкоцитов, достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении абсолютного количества лимфоцитов, достоверном снижении ( $p < 0,01$ ) абсолютного количества Т-лимфоцитов при отсутствии достоверных отличий в относительном содержании количества Т-лимфоцитов, Т-активных, Т-нулевых клеток.

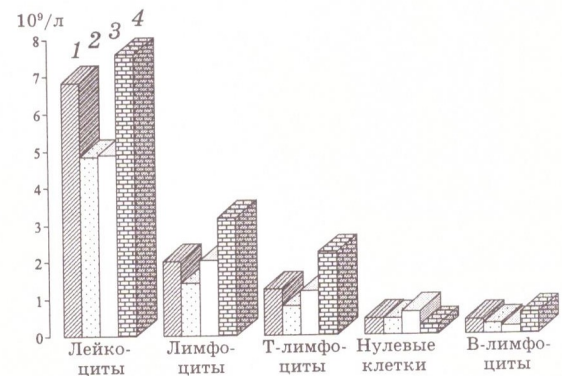


Рис. 1. Содержание иммуноцитов в крови у детей с патологией ЦНС при ревакцинации ЖКВ: 1 — до прививки; 2 — через 5–7 дней после прививки; 3 — через 30 дней после прививки; 4 — здоровые дети

Следует отметить, что относительное количество Т-хелперов в динамике вакцинального процесса достоверно снижалось с ( $62,4 \pm 1,48$ ) % перед иммунизацией до ( $51,8 \pm 1,62$ ) % через 5–7 дней и ( $41,0 \pm 1,5$ ) % спустя месяц после прививки ( $p < 0,001$ ). В то же время процент клеток-супрессоров достоверно возрастал с ( $5,5 \pm 0,62$ ) % перед вакцинацией до ( $11,7 \pm 0,37$ ) % через 5–7 дней после прививки, возвращаясь к исходному уровню ( $4,25 \pm 0,69$ ) % через месяц ( $p < 0,001$ ).

Анализ состояния иммунной системы детей с патологией ЦНС через 1 месяц после ревакцинации ЖКВ показал, что абсолютное количество лейкоцитов и В-лимфоцитов в крови сохранялось на уровне раннего вакцинального периода и было достоверно ниже, чем в довакцинальный период ( $p < 0,01$ ), а количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов восстановилось до исходных значений. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение абсолютного числа нулевых клеток с ( $0,43 \pm 0,09$ )  $\cdot 10^9/l$  до ( $0,63 \pm 0,08$ )  $\cdot 10^9/l$ . Количественные параметры популяции Т-активных лимфоцитов в течение поствакцинального периода практически не изменялись, однако во все сроки наблюдения пре-



выпали таковы у здоровых детей. Полученные данные указывают на развитие иммуносупрессивного состояния в раннем вакцинальном периоде под влиянием ЖКВ.

Для оценки функциональной активности нейтрофилов периферической крови были изучены показатели фагоцитоза. Данные представлены на рис. 2.

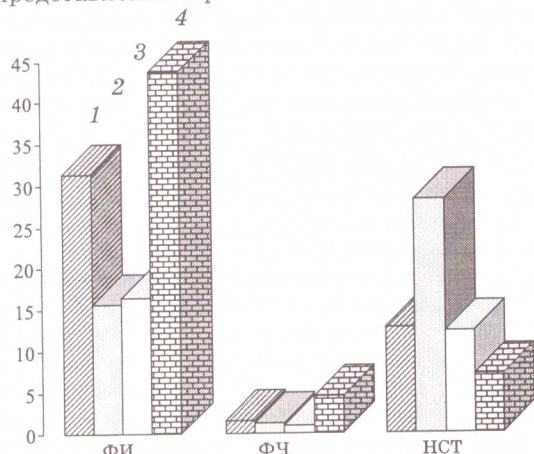


Рис. 2. Фагоцитарная активность полиморфноядерных нейтрофилов у детей с патологией ЦНС при ревакцинации ЖКВ (обозначения те же, что и на рис. 1)

Известно, что главным показателем функциональной активности фагоцитарных клеток является их способность поглощать и убивать микробы. Проведенные исследования показали, что в динамике вакцинального иммунного ответа фагоцитоз и киллинг резко снижены у детей с патологией ЦНС. Так, ФИ составлял до прививки  $(31,40 \pm 2,36) \%$ , через 5–7 дней —  $(15,60 \pm 1,13) \%$ ,  $p < 0,001$ , а спустя месяц после иммунизации ЖКВ восстанавливался до исходного уровня и равнялся  $(16,40 \pm 1,69) \%$ , не достигая аналогичных параметров здоровых детей. В то же время перед иммунизацией ФЧ составляло  $1,50 \pm 0,04$ , к 5–7 дню после ревакцинации снижалось до  $1,20 \pm 0,07$ , достигая минимальных значений  $(1,00 \pm 0,01)$  через месяц после прививки, во все сроки наблюдения отмечалась достоверная ( $p < 0,05$ ) разница показателей. Эти данные свидетельствуют об угнетении фагоцитарной активности нейтрофилов в динамике вакцинального иммунного ответа при введении ЖКВ.

Изучение окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов в НСТ-тесте показало, что максимальный уровень НСТ-положительных нейтрофилов был выявлен через 5–7 дней после ревакцинации ЖКВ, который восстанавливался до исходных значений спустя 1 месяц, сохраняя более высокие параметры, чем у здоровых детей. Таким образом, вакцинный вирус кори оказывает воздействие не только на лимфоидные клетки, но и на грану-

лоциты, что согласуется с данными, полученными *in vitro* [6].

Для анализа состояния гуморального звена иммунитета в дополнение к количественной характеристике В-лимфоцитов была изучена динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов (рис. 3).

Следует отметить, что уровень IgA при развитии иммунного ответа на вакцину достоверно не изменялся. В то же время уровень IgM достоверно снижался к 30-му дню после вакцинации ( $p < 0,01$ ), а количество IgG в сыворотках крови детей с патологией ЦНС снижалось к 5–7-му дню после иммунизации до  $(15,4 \pm 1,7) \text{ г/л}$  и через месяц составляло  $(8,80 \pm 0,45) \text{ г/л}$ , что соответствовало аналогичному показателю здоровых детей.

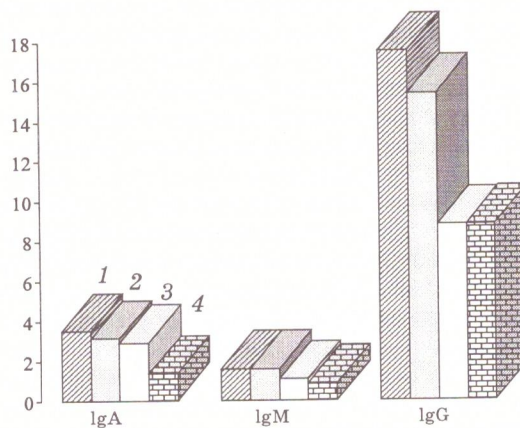


Рис. 3. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с патологией ЦНС при ревакцинации ЖКВ (обозначения те же, что и на рис. 1)

Согласно данным литературы о течении вакцинального процесса у привитых ЖКВ количественные параметры популяции В-лимфоцитов в течение поствакцинального периода практически не изменялись, и в различные сроки обследования число В-лимфоцитов находилось в пределах нормальных колебаний [7]. Однако нами установлено, что в отличие от здоровых у детей с патологией ЦНС спустя месяц после прививки абсолютное содержание В-лимфоцитов в крови достоверно снижалось ( $p < 0,01$ ). По-видимому, это связано с истощением пула В-клеток при хронических стрессовых воздействиях на организм, вследствие чего происходит снижение уровней иммуноглобулинов при дополнительном антигенном раздражении, вызванным поступлением в организм ЖКВ.

Следует отметить, что содержание компонента и ЦИК как до вакцинации, так и через 5–7 дней и спустя 1 месяц после нее достоверно не отличались от возрастной нормы.

Оценка формирования специфического иммунного ответа на коревую вакцину показала, что при ревакцинации ЖКВ перед привив-

кой у (проти (8,0±5 состав тальн обнару Сниже та пос. 8,0) % детей 2 меся отвести уровня Таи динам цию Ж гетеро

Сп 1. 2. та. Инд 3. и крас 4. лень в 5. 6. го дейс 7. ций Т- рью. И

ДИНАМ СИСТЕМ Т.О. Чі Нав 7 років у дина казана індивід Клі

DYNAM IMMUN T.A. Сі The 7 years to meas cine wa measles live me Кеі



кой у (20,0±8,0) % дітей в сыворотках крові противокоревые антитела не виявлялись, у (8,0±5,4) % ревакцинуємих титр антител склав 1:20, а у (28,0±9,0) % — 1:40, у решти дітей противокоревые антитела були знайдені в високих титрах (1:80–1:320). Зниження рівня специфічного імунітету після ревакцинації відзначалося у (20,0±8,0) % дітей, в сыворотках крові (8,0±5,4) % дітей антитела не були виявлені навіть через 2 місяці після імунізації, решта дітей відповіли на введення вакцини підвищенням рівня специфічних антител.

Таким образом, результати дослідження динаміки імунного відповіді на ревакцинацію ЖКВ у дітей з патологією ЦНС виявили гетерогенність імунологічного статусу

обследованных при наличии у каждого ребенка тех или иных изменений иммунологических показателей, что связано с адаптивной реакцией организма на хроническое заболевание и проводимое лечение.

ЖКВ индуцирует иммунодепрессию в различных звеньях иммунной системы, при этом имеются индивидуальные отличия в степени выраженности этого явления. Тем не менее, у детей с патологией ЦНС происходит формирование протективного противокоревоего імунітету.

На наш взгляд, целесообразно осуществлять индивидуальный подход к проведению ревакцинации ЖКВ детям с патологией ЦНС с учетом диагноза, проводимого лечения и данных иммунограммы.

### Список литературы

1. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х. 1999: 272.
2. Зверев В.В., Юминова Н.В. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита. Информ. бюл. Вакцинация 2000; 11 (5): 10–11.
3. Таточенко В.К. Цели Всемирной организации здравоохранения по вакцинопрофилактике кори и краснухи. Журн. микробиол. 2000; 3: 51–54.
4. Наказ МОЗ України № 276 від 31. 10. 2000 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні».
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990: 216.
6. Ляшенко В.А., Александр С.К., Ковалева Л.Г. и др. Ранние проявления иммуномодулирующего действия коревой вакцины в эксперименте. Мед. иммунология 2002; 4 (1): 21–27.
7. Тихонова Н.Т., Хромецкая Т.М., Мамаева Т.А. и др. Количественная характеристика популяций Т- и В-лимфоцитов в периферической крови привитых живой коревой вакциной и больных корью. Иммунология 1981; 4: 50–54.

### ДИНАМІКА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ІМУНІЗАЦІЇ ПРОТИ КОРУ ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Т.О. Чумаченко

Наведені дані про ревакцинацію живою коровою вакциною, яка була проведена 25 дітям у віці 6–7 років з ураженнями нервової системи. Вивчені імунологічний статус і титри протикорових антител у динаміці вакцинального процесу. Встановлено розвиток імунодепресії під впливом вакцини. Показана імунологічна ефективність ревакцинації ЖКВ у дітей з патологією ЦНС. Рекомендується індивідуальний підхід до проведення ревакцинацій ЖКВ.

**Ключові слова:** жива корова вакцина, імунопрофілактика, імунодепресія.

### DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH DEFEAT OF NERVOUS SYSTEM ATTACHED TO IMMUNIZATION AGAINST MEASLES

T. A. Chumachenko

The data about revaccination with live measles vaccine, carried out to 25 children in the age of 6–7 years with defeats of nervous system are presented. The immunological state and the level of antibodies to measles in dynamics of vaccinal process are investigated. Measles immunization with live measles vaccine was induced the immunodeficiency. Are shown the immunology effect of immunization with live measles vaccine at children with a pathology CNS. The individual realization of repeated inoculations live measles vaccine is recommended.

**Key words:** live measles vaccine, immunoprophylaxis, immune response, immunodeficiency.



## ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛОДА: КЛИНИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Е.Я. Гречанина, И.А. Жадан\*, Е.А. Радченко\*\*, Л.А. Панченко\*\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Харьковская медицинская академия последилового образования*

*\*\*Институт микробиологии и иммунологии и.м. И.И. Мечникова*

*АМН Украины, г. Харьков*

Представлены результаты ультразвукового и микробиологического обследования беременных с внутриутробным инфицированием плода, определены ультразвуковые критерии для ранней пренатальной диагностики данной патологии вирусной и бактериальной этиологии.

**Ключевые слова:** *внутриутробное инфицирование, пренатальная диагностика.*

Среди причин репродуктивных потерь, патологического течения беременности, родов, перинатальной заболеваемости и смертности ведущая роль принадлежит внутриутробным инфекциям. Несвоевременное обследование и лечение внутриутробных инфекций при беременности значительно увеличивает частоту перинатальных потерь. Спектр клинических проявлений инфекций, особенно вирусной этиологии, широкий. Первичное инфицирование почти в 80 % случаев протекает бессимптомно [1, 2]. Попав в организм человека, вирусы сохраняются в нем на протяжении всей жизни, приводя в случае активации к энцефалитам, гепатитам, миокардитам, пневмопатиям и другим инвалидизирующим заболеваниям [3, 4]. В связи с этим важное значение имеет ранняя диагностика внутриутробного инфицирования и профилактика перинатальных осложнений.

**Материал и методы.** Были обследованы 358 беременных при помощи микробиологических методов и ультразвукового соматогенетического исследования. Для выявления инфекционных патогенов применялись бактериологический и вирусологический (цитоскопический, иммунофлюоресцентный, иммуноферментный) методы, полимеразная цепная реакция.

**Результаты и их обсуждение.** Данные микробиологического обследования позволили разделить беременных с внутриутробным инфицированием плода по этиологическому принципу: с бактериальной, вирусной и смешанной инфекцией.

Бактериальная инфекция была обнаружена у 83 беременных. В этой группе инфекционные патогены распределились следующим образом: стафилококки — в 32,5 % случаев ( $p < 0,001$ ), стрептококки — в 16,9 % ( $p < 0,001$ ), концентрацию которых в бакпосеве больше

седьмой степени роста мы считали достоверно значимой. Грибы рода *Candida* определены в 28,9 % случаев ( $p < 0,001$ ), хламидии — в 25,3 % ( $p < 0,001$ ), микоплазма — в 10,8 % ( $p < 0,05$ ), уреоплазма — в 15,7 % ( $p < 0,01$ ); в 2,4 % выделены трихомонады. Хламидийная, уреоплазменная и микоплазменная инфекции определялись при помощи реакции иммунофлюоресценции. Кишечная палочка при бакпосеве мочи была выделена в 19,3 %. В 12,9 % были определены такие возбудители, как листерия, клебсиелла, гарднерелла. В 37,3 % наблюдений отмечалась ассоциация микроорганизмов. Во всех этих случаях пути распространения инфекции и механизм воздействия на внутриутробный плод были схожими.

Вирусная инфекция была выявлена у 45 беременных. Цитомегаловирусная инфекция определена в 62,2 %. В 16 наблюдениях (57,1 %) выделен антиген при цитоскопии осадков эпителиальных клеток слюны и мочи. При иммуноферментном исследовании специфические антитела к цитомегаловирусу были определены в 12 наблюдениях (42,9 %). У большинства беременных (75,0 %) были обнаружены IgG, расцененные нами как свидетельство наличия иммунологической памяти о контакте с вирусом в прошлом. В четырех наблюдениях, хотя сероконверсии не отмечалось, уровень IgG был выше, чем в контрольной группе. По-видимому, наличие высокого уровня антител может быть подтверждением недавно перенесенного заболевания. В трех случаях (25,0 %) были выделены IgM, что свидетельствовало о наличии у беременных бессимптомно текущей цитомегаловирусной инфекции.

Антитела к вирусу простого герпеса обнаружены в 68,9 % случаев (31 наблюдение). IgM выявлены в 6,5 % (2 наблюдения), IgG с сероконверсией в динамике — в 23,5 % (29 наблю-



дений). В четырех случаях определено инфицирование вирусом краснухи (8,9 %). Только в одном случае были выявлены IgM. В 31,1 % отмечалась ассоциация вирусов, преимущественно цитомегаловирусов и вирусов герпеса.

У 105 беременных определены как бактериальные, так и вирусные микроорганизмы. При смешанном инфицировании выявлены следующие возбудители: кандиды — 21,9 %, стафилококк — 23,8 %, стрептококк — 12,4 %, кишечная палочка — 16,8 %, трихомонада — 4,8 %, хламидии — 32,4 %, уреоплазма — 16,2 %, микоплазма — 15,2 %, токсоплазма — 32,7 %, вирус краснухи — 3,8 %, вирус герпеса — 72,4 %, цитомегаловирус — 64,8 %, а также гарднереллы, клебсиеллы — 5,7 %.

Достоверными признаками внутриутробного инфицирования являются венрикуломегалия, кисты сосудистых сплетений, повышенная экзогенность венрикулярной системы, перивенрикулярные кальцификаты, гипоплазия грудной клетки, легких, повышенная экзогенность легких, кишечника, гепатонефромегалия, пиелэктазия, гиперплазия плаценты, расширение межворсинчатых пространств, поли- и олигогидрамнион). Эти эхографические признаки отмечены авторами [5–10]. Полученные нами данные позволили дополнительно определить высокоинформативные, ранее не описанные маркеры внутриутробных инфекций, такие как долихоцефалическая форма головки, незрелая плацента, повышенная экзогенность хориальной пластинки.

Сопоставление микробиологических и ультразвуковых данных показало, что при бактериальном и вирусном инфицировании у беременных имеются определенные эхографические различия. Нами определены ультразвуковые диагностические критерии бактериального и вирусного инфицирования. При инфицировании вирусными агентами, для которых более характерен гематогенный путь распространения, чаще определялись венрикуломегалия, гипоплазия грудной клетки, гепатомегалия, незрелая плацента, маловодие. При бактериальном инфицировании (восходящий путь распространения инфекции) отмечались кисты сосудистых сплетений, долихоцефалическая форма головки, гастромегалия, кальцификаты плаценты, многоводие.

Особенно ярко проявлялись различия при исследовании провизорных органов плода, оценке околоплодных вод. Если при бактериальной инфекции был больше удельный вес многоводия ( $p < 0,005$ ), то при вирусной — ма-

ловодия ( $p < 0,001$ ). При смешанном инфицировании эти признаки отмечались примерно в одинаковом процентном соотношении, но, тем не менее, олигогидрамнион определялся достоверно чаще ( $p < 0,005$ ). По нашему мнению, это связано с тем, что при инфекции бактериальной этиологии преобладали явления хориоамнионита, способствующие повышенной продукции околоплодных вод. Вирусы, обладая тропностью к паренхиматозным тканям, нарушали функцию почек плода, что проявлялось уменьшением продукции мочи и маловодием. Морфологическое исследование последов подтвердило полученные нами данные. Для смешанной инфекции характерны изменения, встречающиеся как при вирусной, так и при бактериальной, но эхографические признаки менее выражены. Ультразвуковые маркеры «нивелируют» друг друга (как, например, многоводие и маловодие) и затрудняют выявление характерных отличий. В то же время при смешанном инфицировании отмечается более резкое угнетение иммунитета: снижение общего количества иммунокомпетентных клеток, недостаточность гуморального звена (уменьшается удельный вес плазматических клеток, определяется их функциональная неполноценность), недостаточность клеточного звена (снижается фагоцитарная активность макрофагов, нарушается их взаимодействие с регуляторными Т-лимфоцитами). Этим можно объяснить высокую частоту скрытых форм при сочетанной инфекции.

Учет приведенных данных имеет важное значение для ранней диагностики материнско-плодовой инфекции, назначения своевременного адекватного лечения, снижения перинатальных потерь.

### Выводы

Ультразвуковое исследование явилось высокоинформативным методом диагностики внутриутробного инфицирования плода, для которого определены специфические ультразвуковые маркеры как со стороны плода, так и со стороны провизорных органов. Микробиологическое обследование беременных и сопоставление полученных результатов с данными ультразвукового соматогенетического исследования позволило выделить новые, ранее не описанные признаки внутриутробного инфицирования, определить эхографические дифференциально-диагностические критерии внутриутробных инфекций бактериальной и вирусной этиологии.

### Список литературы

1. Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. Многоликий герпес. Минск, 1998: 70–82.
2. Новиков Д.К., Новикова В.И., Козлова А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1995. 314 с.



3. *Мавров И.И.* Герпес-вирусная инфекция. Харьков, 1999: 3–8.
4. *Фролов А.Ф.* Персистенция вирусов. Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты. Винница, 1995: 150–171.
5. *Кузнецов М.И., Белковская М.Э., Бабаева О.И.* Эхографическая картина «инфицированной» плаценты — наиболее вероятные признаки. Ультразвук. диагн. акуш., гинекол. педиатр. М., 2000; 4: 284–288.
6. *Бурлака О.В.* Ранняя пренатальная диагностика плацентарной недостаточности при звичном невиношуванні вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1999. 15 с.
7. *Мищенко В.П., Тимодиева С.В., Паненко В.А., Шерер В.В.* Экологически индуцированная плацентарная недостаточность: Международн. мед. журн. 1999; 5, 3: 112–114.
8. *Рожковська Н.М.* Перинатальна охорона плоду при синдромі плацентарної недостаточності: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Одеса, 1999. 35 с.
9. *Achiron R., Pinhas-Hamiel O., Lipitz S., Heman Z.* Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal cerebral ventriculitis associated with asymptomatic maternal cytomegalovirus infection. Prenat. Diagn. 1994; 14, 7: 523–526.
10. *Carrol S.G., Maxwell D.J.* The significance of echogenic areas in the fetal abdomen. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996; 7, 4: 293–298.

**ВНУТРІШНЬОУТРОБНЕ ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ: КЛІНІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**  
**О.Я. Гречанина, І.А. Жадан, О.О. Радченко, Л.О. Панченко**

Представлені результати ультразвукового та мікробіологічного обстеження вагітних з внутрішньоутробним інфікуванням плоду, визначені ультразвукові критерії для ранньої пренатальної діагностики цієї патології вірусної та бактеріальної етіології.

**Ключові слова:** внутрішньоутробне інфікування, пренатальна діагностика.

**FETAL INFECTION: CLINICAL AND MICROBIOLOGIC ASPECTS**

**E.Ya. Grechanina, I.A. Zhadan, E.A. Radchenko, L.A. Panchenko**

We present the results of the ultrasound and microbiology investigation of pregnant with fetal infection. Ultrasound signs of fetal infection viral and bacterial ethiology for early prenatal diagnosis were defined.

**Key words:** fetal infection, prenatal diagnosis.

## ЛАТИНСКИЕ И ДРЕВНЕГРЕЧЕСКИЕ ТЕРМИНОЭЛЕМЕНТЫ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

**О.И. Бурнос, С.И. Бузина**

**Харьковский государственный медицинский университет**

Рассмотрены способы образования латинских наименований возбудителей дифтерии, скарлатины, туберкулеза и коклюша, дана их этимология и подчеркнута роль словообразовательных морфем латинского и древнегреческого языка в образовании микробиологических терминов.

**Ключевые слова:** латинские и греческие корни, образование научных терминов.

Научные теории не могут существовать без терминов и терминисистем, фиксирующих понятия научных теорий и передающих соответствующую информацию.

Основой для образования наименований различных отраслей медицинской науки начиная с античности и до наших дней служили и служат латинский и древнегреческий язык.

Для лучшего понимания и усвоения микробиологических терминов необходимо познакомиться со значением терминологических элементов, с помощью которых они образованы. Целесообразность такого подхода подтверждается при морфемном анализе терминов.

Большинство микробиологических терминов — это искусственно созданные слова с использованием латинизированных древнегреческих корней и латинских словообразовательных элементов.

Примером могут служить названия возбудителей инфекционных болезней. Так, терминологический элемент *coccus, i, m* (греч. *kokkos* — зерно) — кокки — шарообразные неспороносные, факультативно анаэробные, резко подвижные бактерии. Данный терминологический элемент употребляется в группе названий возбудителей болезней, *micrococcus, i, m* (*micro* — малый + *coccus*) — микрококки — это кокки,



располагающиеся группами или парами; к граматрицательным коккам принадлежат гонококк (*gonē* — семя, сперма + *coccus*); менингококки (греч. *mēninx, gis, f* — мозговая оболочка + *coccus*); стрептококки (греч. *streptos* — цепочка + *coccus*); стафилококки (греч. *staphyle* — виноградная гроздь + *coccus*) — это шарообразные бактерии, располагающиеся гнездами, напоминающими гроздь винограда.

Некоторые терминологические элементы, как например *streptos*, употребляются также в названиях таких болезней, как *streptodermia*, *ae, f* (*streptos* + *derma* — кожа) — заболевание кожи, вызванное стрептококками; *streptodermatitis, itidis, f* — воспаление кожи, также вызванное стрептококками, и др.

Различные способы образования латинских микробиологических терминов можно рассмотреть на примере наименований возбудителей таких инфекционных болезней, как дифтерия, скарлатина, туберкулез, коклюш и др.

Дифтерия относится к заболеваниям, известным с глубокой древности. Упоминания о ней имеются у Гомера и Гиппократов. Гален и другие древние врачи и естествоиспытатели описывали дифтерию как злокачественное воспаление зева. Современное название дифтерии дал Трусес в 1828 г. Возбудитель дифтерии, открытый Клебсом в 1883 г. и выделенный в чистой культуре Леффлером в 1884 г., имел форму палочки с утолщением и поэтому получил название *Corynebacterium diphtheriae* (греч. *coryne* — палица, булава, посох + *bacterium* — палка, *diphtheriae* — пленка, перепонка). Наряду с данным названием, употребляется синоним *Bacillus diphtheriae* (уменьшительное от лат. *baculum* — палка).

Острым инфекционным заболеванием человека является скарлатина (позднелат. *scarlatum* — ярко-красный). Клиническое описание скарлатины принадлежит Сайденгему (XVII ст.), который и дал этой болезни название. Основоположителем теории стрептококковой этиологии скарлатины является Г.Н. Габричевский (1906 г.). В 1957 г. исследования, проведенные под руководством В.И. Иоффе, показали, что инфекционный процесс при скарлатине обусловлен стрептококком, получившим наименование *Streptococcus haemolyticus* = *Streptococcus pyogenes*. Определение *haemolyticus* (греч. *haēma* — кровь + *lysis* — растворение) подчеркивает разрушительное

влияние, которое оказывают стрептококки на красные кровяные тельца. В настоящее время признано, что возбудителем скарлатины является гемолитический стрептококк группы А — *Streptococcus pyogenes* (греч. *pyos* — гной + *genes* — происшедший).

Возбудителем менингита является *Meningococcus* (*mēninx* — оболочка + *coccus*), представляющий собой диплококк — *Diplococcus* (греч. *diploos* — двойной + *coccus*), который имеет вид пары кофейных зерен, обращенных друг к другу плоскими поверхностями. Таким образом, в наименовании этого микроорганизма отражена особенность его структуры.

Различные виды патогенных микробактерий вызывают заболевания туберкулезом, ведущую роль среди них играет *Mycobacteria tuberculosis* (греч. *mykēs* — гриб + *bactēria* — палочка; лат. *tuberculum* — бугорок + *osis* — заболевание).

Острая инфекционная болезнь из группы дыхательных инфекций — коклюш впервые была описана в XI ст. выдающимся врачом и философом Авиценной (Абу Али Ибн-Сина). В XVII ст. клинику этого заболевания довольно подробно описали Валлис и Саденгейм. Однако возбудитель коклюша был найден лишь в начале XX ст. бельгийскими учеными Борде и Жангу (*Bacillus Bordet-Gengou*), по имени первого из них эта бактерия получила название *Bordetella pertussis* (*Bordet* + суф. *-ella*, лат. *pertussis* — сильный кашель, коклюш). Наиболее распространенным из четырех синонимов этого названия является *Haemophilus pertussis* (греч. *haēma* — кровь + *philia* — любовь, склонность к чему-либо). В основу этого названия положено свойство данной бактерии, выражающееся в том, что она развивается только в присутствии крови и гемоглобина. И если первый термин *Bordetella pertussis* интересен с точки зрения исторической, то второй — *Haemophilus pertussis* подчеркивает одно из характерных свойств бактерии, показывающее, к какой группе она относится, а потому, вероятно, более значимый.

Термины оформлены согласно грамматическим правилам латинского языка. Знакомство с историей возникновения, этимологией и способами образования терминов помогает лучше понять их смысловое значение, а следовательно, и выраженные ими научные понятия.

#### ЛАТИНСЬКІ ТА СТАРОДАВНЬОГРЕЦЬКІ ТЕРМІНОЕЛЕМЕНТИ ПРИ ВИВЧЕННІ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ

*О.І. Бурнос, С.І. Бузіна*

Розглянуто способи утворення латинських назв збудників дифтерії, скарлатини, туберкульозу та коклюшу, дана їх етимологія та підкреслена роль словотворчих морфем латинського та стародавньогрецького походження при утворенні микробиологічних термінів.

**Ключові слова:** латинські й грецькі корні; утворення наукових термінів.



## LATIN AND ANCIENT GREEK TERM ELEMENT IN STUDY OF MICROBIOLOGICAL TERMINOLOGY

O.I. Burnos, S.I. Buzina

The article analyses methods of formation of Latin denominations for causative agents of diphtheria, scarlet fever, tuberculosis and whooping cough, gives their ethymology and emphasizes the role of word-forming morphemes of the Latin and ancient Greek origin in the formation of microbiological terms.

**Key words:** latin and greek roots, formation of scientific terms.

## ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ В ЭКСТРАКТАХ ПОВЕРХНОСТНЫХ КОМПОНЕНТОВ M. AVIUM МЕТОДОМ ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗА

А.В. Филиповский, П.З. Протченко,  
А.А. Грузевский, В.Б. Стороженко

Одесский государственный медицинский университет

Исследованы антигенные свойства экстрактов поверхностных компонентов *M. avium* методом иммуноэлектрофореза. Проведен сравнительный иммуноэлектрофорез с экстрактами *M. bovis*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. phlei*. Установлено, что в экстракте поверхностных компонентов *M. avium* имеется один компонент  $\alpha_2$ , который не обнаруживается у микобактерий других видов. Очевидно, компонент  $\alpha_2$  может быть видоспецифическим антигеном *M. avium*.

**Ключевые слова:** атипичные микобактерии, поверхностные антигены, видоспецифические антигены, иммуноэлектрофорез.

Проблема дифференциальной диагностики заболеваний, вызванных атипичными микобактериями и *M. tuberculosis*, актуальна [1, 2]. Это связано с общим ухудшением эпидемиологической обстановки по туберкулезу, вызванным, в частности, распространением СПИДа, при котором *M. avium* является одним из наиболее распространенных возбудителей оппортунистических инфекций. В то же время вопросы дифференциальной диагностики микобактериозов, в том числе серологической, окончательно не решены [3, 4]. Трудности в создании серологической тест-системы заключаются в высоком антигенном родстве микобактерий разных видов. В связи с этим до сих пор не удалось выявить и выделить антигены, которые могли бы послужить основой для конструирования эффективных диагностических тест-систем [5].

Ранее нами было показано, что экстрагированные с применением 0,5% -ного раствора додецилсульфата натрия (ДСН) поверхностные компоненты атипичных микобактерий являются сложными белоксодержащими системами [6, 7].

Целью настоящей работы было исследование методом иммуноэлектрофореза антигенных свойств экстракта поверхностных компонентов *M. avium* и изучение возможности присутствия видоспецифических компонентов

путем сравнения иммуноэлектрофореграмм экстрактов *M. bovis*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. phlei*.

**Материал и методы.** Специфические сыворотки получали гипериммунизацией лабораторных животных (кроликов) взвесью инактивированных микобактерий в неполном адьюванте Фрейнда. Иммуноэлектрофорез по Грабар и Уильямс вели в слое 1% -ного геля агарозы для электрофореза [8]. В качестве рабочего буферного раствора использовали 0,1 М трис-глициновый буфер pH 7,5.

**Результаты и их обсуждение.** Иммуноэлектрофорез показал, что исследованные экстракты содержат в своем составе различное число активных в антигенном отношении компонентов. В составе экстракта *M. avium* содержится пять таких компонентов (рис. 1).

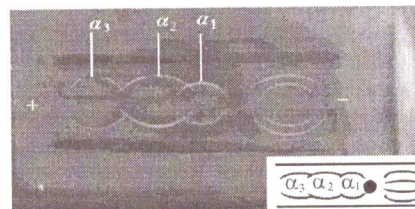


Рис. 1. Иммуноэлектрофореграмма экстракта поверхностных компонентов *M. avium* с использованием одноименной антисыворотки



Для удобства описания антигены, мигрировавшие к аноду, были названы анодными и обозначены  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ , а мигрировавшие к катоду — катодными. По характеру расположения и протяженности преципитационных дуг можно сделать вывод, что наибольшей электрофоретической подвижностью из анодных антигенов характеризовался компонент  $\alpha_3$ . Это может свидетельствовать о его наименьшей молекулярной массе.

Линии, направленные к аноду, что следовали друг за другом, перекрещивались между собой по периферии. По длине эти линии были различны: наиболее короткая — линия  $\alpha_1$ , наиболее длинная —  $\alpha_3$  (рис. 1). Это может быть связано с различным количественным содержанием антигенов, а также с «размыванием» их в результате миграции.

Катодные линии располагались почти одна над другой, достаточно четко дифференцировались друг от друга и были практически одинаковой длины. Это, по нашему мнению, свидетельствует о близости концентраций и электрофоретических подвижностей таких компонентов.

Иммуноэлектрофорез экстрактов других видов с использованием одноименных антисывороток позволил выявить у *M. bovis* 5 преципитационных линий (3 анодные и 2 катодные), у *M. kansasii* 8 (6 анодных и 2 катодные), у *M. scrofulaceum* 4 (2 анодные и 2 катодные), у *M. phlei* 4 (3 анодные и 1 катодная).

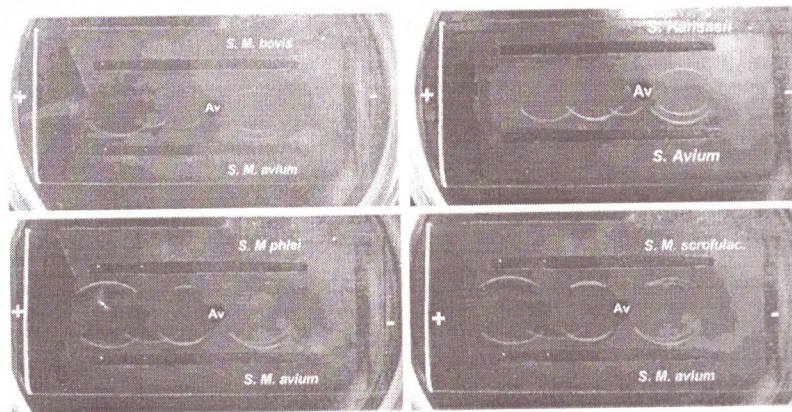


Рис. 2. Характерные компоненты в составе цельного экстракта *M. avium*: Av — цельный экстракт *M. avium*; S — специфическая сыворотка против соответствующего вида микобактерий

Однако, несмотря на то, что по характеру расположения, протяженности, количественному составу преципитационных линий экстракты разных микобактерий различались, нельзя было достоверно утверждать, что какой-либо антиген является видоспецифическим для данного микроорганизма. В первую очередь, это может быть связано с тем, что выявляемые с помощью специфических анти-

сывороток антигенные детерминанты представляют собой небольшие участки в составе какого-либо носителя, и, если аналогичные антигенные детерминанты будут представлены на разных носителях, сродство их к антителам не изменится, но при этом могут измениться направление и скорость миграции. В результате могут наблюдаться преципитационные линии, образованные антигенами с одинаковой специфичностью, расположенные в разных участках, но направленные как в сторону катода, так и анода.

В связи с этим в сравнительных экспериментах с использованием антисывороток к микобактериям разных видов была сделана попытка выявить компоненты, характерные только для *M. avium* (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что при взаимодействии экстракта *M. avium* с сывороткой против *M. bovis* выявляются два общих антигена. Один из них катодный, другой анодный. Анодный антиген *M. bovis* соответствовал антигену  $\alpha_1$  у *M. avium*, два других анодных антигена  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  и один катодный не имели аналогов у *M. bovis*.

Изучение взаимодействия экстракта *M. avium* с сывороткой против *M. scrofulaceum* выявило наличие двух общих анодных и двух катодных антигенов. Анодные антигены соответствовали антигенам  $\alpha_1$  и  $\alpha_3$ , выявленным у *M. avium*. При этом антиген  $\alpha_2$  не был специфичен для *M. scrofulaceum*.

Иммуноэлектрофоретическое исследование антигенных компонентов *M. phlei* выявило наличие двух общих анодных антигенов, соответствующих антигенам  $\alpha_1$  и  $\alpha_3$  у *M. avium*. Антиген  $\alpha_1$  и катодные антигены не обнаруживались.

Таким образом, среди обнаруженных антигенных компонентов *M. avium* только один анодный компонент  $\alpha_2$  не давал реакции пре-



ципитации в иммуоэлектрофорезе с сыворотками против представителей основных групп микобактерий. Это может свидетельствовать о видоспецифичности компонента  $\alpha_2$ .

#### Выводы

1. Экстракты микобактерий, полученные путем обработки бактериальной массы 0,5% -ным раствором ДСН, содержат компоненты, активные в антигенном отношении. В экстракте *M. bovis* содержится 5 преципита-

ционных линий (3 анодные и 2 катодные), *M. kansasii* — 8 (6 анодных и 2 катодные), *M. scrofulaceum* — 4 (2 анодные и 2 катодные), *M. phlei* — 4 (3 анодные и 1 катодная), *M. avium* — 5 (3 анодные и 2 катодные).

2. Среди анодных компонентов *M. avium* только компонент  $\alpha_2$  не дает при иммуоэлектрофорезе реакции преципитации с сыворотками против других видов микобактерий, что может свидетельствовать о его видоспецифичности.

#### Список литературы

1. Bloom B.R., Murray C.J.L. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 1992; 257: 1055–1064.
2. Raviglione M.C., Snider D.E., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273, 3: 220–226.
3. Литвинов В.И. Моноклональные антитела против антигенов микобактерий. *Пробл. туберкулеза* 1990; 5: 71–74.
4. Krest'apol M., Kolk A.H., Kaustova J. Rapid species identification of wild mycobacterial isolates by monoclonal antibodies in ELISA. *Cent. Eur. J. Public Health* 1993; 1, 1: 31–34.
5. Hunter S.W., Jardine I., Yanagihara D.L., Brennan P.J. Trehalose — containing lipooligosaccharides from mycobacteria: structure of the oligosaccharide segments and recognition of a unique N — acylkanosamine — containing epitope. *Biochemistry* 1985; 24, 11: 2798–2805.
6. Грузевський О.А., Протченко П.З., Філіповський О.В. Вивчення протеїнових екстрактів деяких видів атипичних мікобактерій методом іонообмінної хроматографії. *Одеськ. мед. журн.* 1999; 4: 12–15.
7. Філіповський О.В., Протченко П.З., Грузевський О.А. Використання аніонного детергенту додецилсульфату натрію для екстракції поверхневих протеїнівміщуючих компонентів мікобактерій. *Одеськ. мед. журн.* 1999; 3: 19–22.
8. Grabar P., Williams C.A. Methode permettant l'etude conjuee des propriete electrophoretiques et immunochimiques d'un melange de proteines. *Biochim. et biophys. acta* 1953; 10: 193–194.

#### ВИЯВЛЕННЯ АНТИГЕНІВ В ЕКСТРАКТАХ ПОВЕРХНЕВИХ КОМПОНЕНТІВ *M. AVIUM* МЕТОДОМ ІМУНОЕЛЕКТРОФОРЕЗУ

*А.В. Філіповський, П.З. Протченко, А.А. Грузевський, В.Б. Стороженко*

Досліджено антигенні властивості екстрактів поверхневих компонентів *M. avium* методом імуноелектрофорезу. Проведено порівняльний електрофорез з екстрактами *M. bovis*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. phlei*. Встановлено, що в екстракті поверхневих компонентів *M. avium* присутній один компонент  $\alpha_2$ , що не виявляється у мікобактерій інших видів. Очевидно, що компонент  $\alpha_2$  може бути видоспецифічним антигеном *M. avium*.

**Ключові слова:** атипичні мікобактерії, поверхневі антигени, видоспецифічні антигени, імуноелектрофорез.

#### REVELATION OF ANTIGENS IN SURFACE COMPONENTS OF *M. AVIUM* IMMUNOELECTROPHORESIS

*A.V. Filipovskij, P.Z. Protchenko, A.A. Gruzevskij, V.B. Storozhenko*

The antigenic properties of the surface components of *M. avium* immunoelectrophoresis were investigated. The comparative analysis of extracts of *M. bovis*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. phlei* was fulfilled. The component  $\alpha_2$  which is present in extracts of the surface components of *M. avium* wasn't detected in other groups of mycobacteria. The component  $\alpha_2$  may be considered species — specific antigenic component of *M. avium*.

**Key words:** atypical mycobacteria, surface antigens, species-specific antigens, immunoelectrophoresis.



## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

### ИЗМЕНЕНИЯ В АОРТЕ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ СТЕНТОВ С НОВЫМИ НЕОРГАНИЧЕСКИМИ ПОКРЫТИЯМИ

*О.Н. Лазаренко, С.П. Ошкадеров\*, Т.А. Алексеева\*, И.А. Скиба\**

*Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско МАН Украины, г. Киев*

*\*Институт металлофизики им. В.Г. Курдюмова НАН Украины, г. Киев*

Изучена возможность использования различных неорганических покрытий для коронарных стентов с целью предупреждения развития рестенозов. Установлено, что наиболее перспективными для предупреждения рестеноза, которые практически не вызывают реакции стенки аорты, являются покрытия из циркония.

**Ключевые слова:** баллонная ангиопластика, покрытия для коронарных стентов, реакция сосудистой стенки.

В борьбе с рестенозами коронарных артерий используются стенты, поддерживающие участки стенки сосуда после баллонной ангиопластики и не позволяющие им спадаться. Однако возникла другая патология — рестеноз в стенке. Для борьбы с этой патологией разработаны новые методы [1–3]. Нами в предыдущей работе [4] была изучена реакция стенки аорты экспериментальных животных на стенты с различными полимерными покрытиями. Во избежание рестенозов в стенке предложено для его покрытия использовать фторсодержащие полимеры.

В настоящей работе изучали реакцию стенки аорты кролика на стенты с различными неорганическими покрытиями.

**Материал и методы.** Исследовали реакцию стенки сосуда на покрытия стентов нитридом титана и циркония, а также сплавом медицинского назначения «Пластокрист». Каждое покрытие наносили на 5 стентов при одинаковых условиях. Опыты проводили на 17 кроликах-самцах породы большой великан, весом 3,0–3,5 кг в возрасте от 0,5 до 1 года, содержащихся в виварии Института кардиологии. Под гексеналовым наркозом в брюшную аорту через бедренный доступ были установлены стенты — саморасправляющиеся конструкции (Z-стенты) из проволоки диам. 0,18–0,20 мм (рис. 1). Все животные содержались в течение 8 нед после операции в обычных условиях. Во время этого периода проводилось исследование реологических по-

казателей крови. По истечении срока животных выводили из эксперимента путем инъекции летальной дозы гексенала.

Гистохимические и гистологические исследования выполняли согласно руководству [5], включающему обзорное окрашивание гематоксилином и эозином, окраску по ван Гизон, окраску комбинированными методами по Вейгерту — ван Гизон, окраску по Хочкису — МакМанусу, что позволило оценить деградации соединительной ткани, окраску альдегидфуксином для выявления эластической ткани.

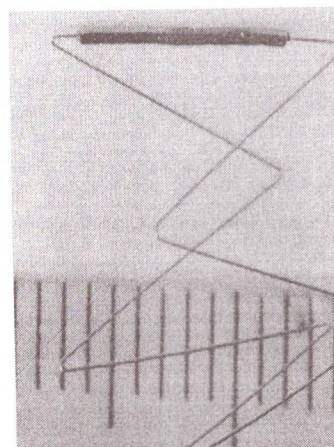


Рис. 1. Стент, устанавливаемый экспериментальным животным

**Результаты.** У животных контрольной (I) группы стенка аорты находится в нормальном



состоянии (рис. 2, *a*). Внутренняя оболочка образована слоем эндотелиоцитов, под которым в аморфном веществе, богатом кислыми мукополисахаридами, располагаются отдельные продольно ориентированные гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги, единичные эластические волокна. От средней оболочки интима отделена сплетением эластических волокон. Средняя оболочка, составляющая около 3/4 толщины стенки аорты, представлена эластическими мембранами, между которыми расположены гладкомышечные клетки и небольшое количество фибробластов, аморфное межклеточное вещество и единичные коллагеновые волокна. Тонкая наружная оболочка аорты, образованная рыхлой волокнистой соединительной тканью, состоит преимущественно из коллагеновых и эластических волокон, небольшого количества клеточных элементов, кровеносных сосудов *vasa vasorum* и нервных волокон, погруженных в аморфное вещество соединительной ткани.

У животных II экспериментальной группы с покрытием из пластикрифта внутренняя

оболочка аорты в местах соприкосновения со стентом значительно утолщается, окутывая его детали, изолируя их от просвета сосуда (рис. 2, *б*). Области утолщения интимы содержат значительное количество погруженных в аморфное вещество соединительной ткани малодифференцированных гладкомышечных клеток и фибробластов, небольшое количество эластических и коллагеновых волокон. Волокна и клетки сохраняют преимущественно циркулярную ориентацию. Вокруг элементов стента формируются состоящие из коллагеновых волокон и фибробластов «футляры». Средняя оболочка стенки сосуда в местах расположения деталей стента значительно истончена, с атрофией гладкомышечных клеток, уменьшением количества и истончением эластических волокон до очагового их исчезновения. В наружной оболочке сосуда обнаруживаются выраженные явления склероза с наличием большого количества коллагеновых волокон, гомогенизацией, огрублением, фуксинофилией их пучков, однако без признаков их плазматического пропитывания; новообра-

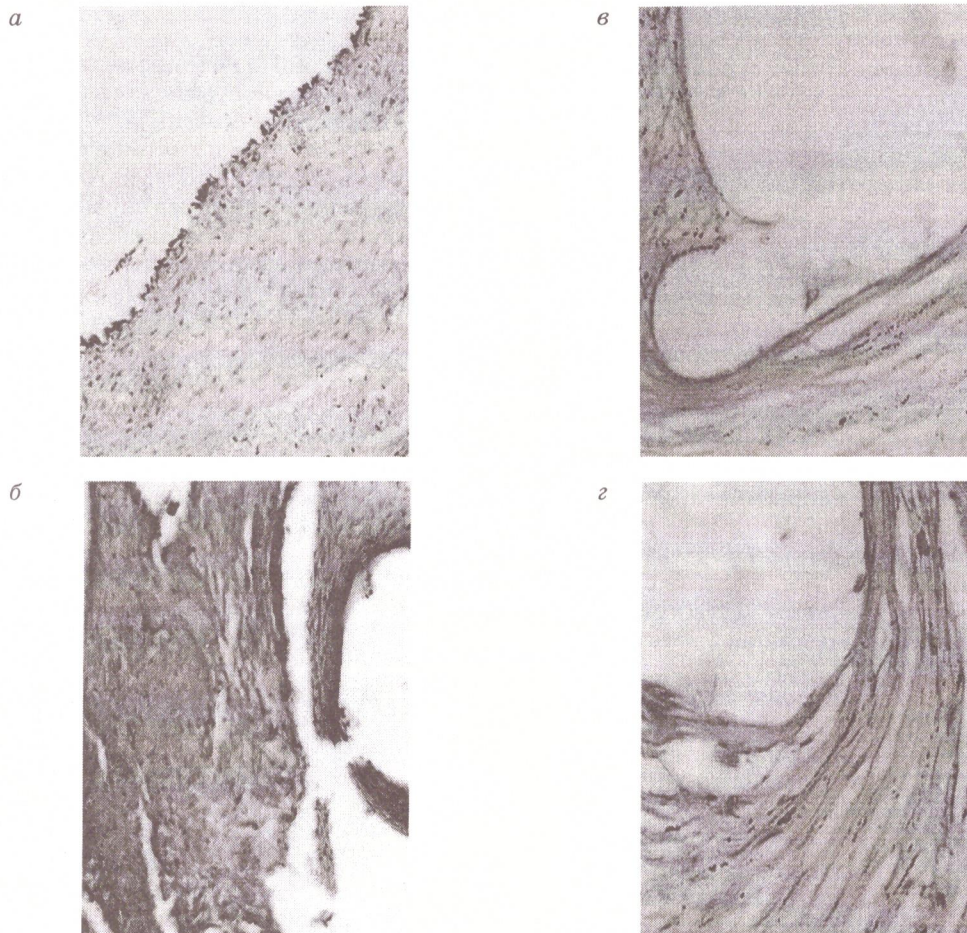


Рис. 2. Морфологические изменения в стенке аорты экспериментальных животных: *a* — I (контрольная) группа; *б* — II группа; *в* — III; *г* — IV



зованием *vasa vasorum*, гипертрофией нервных окончаний.

В III экспериментальной группе животных с покрытием из нитрида титана изменения носили в целом тот же характер, что и во II группе. Пролиферативные процессы во внутренней оболочке выражены в несколько большей степени — покрывающий детали стента слой ткани имеет большую толщину, в промежутках между ними утолщение интимы более значительно (рис. 2, в). Истончение средней оболочки выражено резче, в ряде участков медиа представлена монослоем мышечных клеток с единичными эластическими волокнами либо отсутствует. В адвентиции так же, как и в стенке аорты животных II группы, отмечаются признаки склерозирования, однако они сочетаются с явлениями плазматического пропитывания пучков коллагеновых волокон и фибриноидным набуханием стенок *vasa vasorum*. Гипертрофия нервных окончаний в наружной оболочке стенки аорты в данной группе наблюдений выражена в меньшей степени, чем во II группе.

Морфологические изменения стенки аорты в IV группе экспериментальных животных с покрытием из циркония отличаются меньшей по сравнению с таковыми во II и III группах выраженностью процессов пролиферации во внутреннем и склерозирования в наружном слое сосудистой стенки (рис. 2, г). Во всех изу-

ченных участках толщина покрывающей детали стента ткани невелика и колеблется незначительно, структура ее аналогична описанной во II группе. Лимфоидная инфильтрация и отдельные фрагменты стента окружает тонкий слой грануляционной ткани, рыхлая соединительная ткань не обнаруживается. Средняя оболочка сосудистой стенки истончена в меньшей мере, чем во II группе, и сохраняет непрерывность во всех исследуемых участках. В наружной оболочке стенки аорты отмечается не резко выраженное склерозирование в виде увеличения количества коллагеновых и в меньшей мере эластических волокон, фибробластов, в сочетании с диффузной слабо-выраженной лимфоидной инфильтрацией.

**Обсуждение.** На препаратах ткани аорты после установки стентов из пластокрита отмечается обрастание элементов металлической конструкции; из нитрида титана — воспаление между деталями стента и рыхлой соединительной тканью, практическое исчезновение меди и склероз адвентиции; из циркония — равномерное утолщение интимы (сопоставимое с пластокритом) и минимальное склерозирование адвентиции, медиа значительно истончена, хотя и сохраняет непрерывность на всем участке со стентом.

Таким образом, по данным гистохимического анализа, пригодным для покрытия стентов оказался чистый цирконий.

#### Список литературы

1. Albiero R., Colombo A. Radiation therapy to prevent restenosis. *Cardiol. Internation.* 2000; 1, 1: 39–47.
2. Heublein B. Biocorrosion. A new principle for cardiovascular implants? *Biomechanique Endocoronaire et Restenose.* Marseille (France), 2001, April 6: 19–21.
3. Lafont A., Rogers C. Biocompatibility of metal implants and polymers. *Ibid:* 12–13.
4. Лазаренко О.Н., Алексеева Т.А., Шекера О.В., Скиба И.А. Морфология аорты кроликов после установки стентов с полимерными покрытиями. *Эксперим. і клініч. медицина* 2002; 2: 19–21.
5. *Histopathology Kits. Methods and Applications.* Bio-Stain. Bologna (Italy), 1997: 12–95.

#### ЗМІНИ В АОРТІ КРОЛИКІВ ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ СТЕНТІВ З НОВИМИ НЕОРГАНІЧНИМИ ПОКРИТТЯМИ О.М. Лазаренко, С.П. Ошкадьоров, Т.А. Алексеева, І.О. Скиба

Вивчена можливість використання різних неорганічних покриттів для коронарних стентів для запобігання розвитку рестенозів. Встановлено, що найбільш перспективними для попередження рестенозів є покриття з чистого цирконію, які практично не викликають реакції стінки аорти.

**Ключові слова:** балонна ангіопластика, покриття з різних неорганічних речовин, реакція судинної стінки.

#### CHANGES IN RABBIT'S AORTA AFTER IMPLANTATION OF STENTS WITH NEW INORGANIC COATINGS O.N. Lazarenko, S.P. Oshkaderov, T.A. Alekseeva, I.A. Skiba

The usage of stent's coating for prevention restenosis development must be evaluated in a view of the vessel wall response during definite time. The most suitable for this purpose are coatings made of zirconium which is practically intact for the vessel wall response.

**Key words:** balloon angioplasty, stent's coating, vessel wall response.



## ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ МИАСТЕНИИ И ПОРАЖЕНИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Е.М. Климова*

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков*

Выявлены диагностические критерии для клинических фенотипов миастении, протекающей на фоне гиперплазии вилочковой железы и тимом. Установлено, что для выбора тактики лечения значимыми параметрами являются фенотип HLA-DR, уровень CD<sub>4</sub>-лимфоцитов, уровень IgA и IgE, содержание ИЛ-4 и ИЛ-8. Предложен комплекс методов оценки иммунологических реакций и индивидуальное применение клеточных трансплантатов криоконсервированных полипотентных гемопоэтических клеток эмбрионального происхождения в зависимости от характера функциональных расстройств, что позволит осуществлять направленную коррекцию метаболических нарушений при различных типах иммунопатологических вариантов у больных с нейротрансмиттерными нарушениями и патоморфологическими изменениями вилочковой железы.

**Ключевые слова:** нейротрансмиттерные нарушения, иммунологические реакции, фенотип HLA-DR, CD<sub>4</sub>- лимфоциты, иммуноглобулины, цитокины.

При аутоиммунной миастении поражаются органы-мишени: нервно-мышечные синапсы, вилочковая, щитовидная и паращитовидные железы. Вирусная инфекция — триггерный фактор развития аутоиммунных реакций при миастении [1–5]. При миастении формируются различные типы аутоиммунных реакций: активация В-лимфоцитов на антигенную стимуляцию; генетический дефект Т-супрессорной популяции; образование запретных Т-агрессивных клонов цитотоксических лимфоцитов; блокирование аутоантителами специфических лигандов; активация экспрессии полиморфных HLA-DR рецепторов [6–9]. Появляются антитела и агрессивные клоны Т-лимфоцитов, направленные против своих антигенов [10, 11]. Не всегда удается выявить четкую взаимосвязь между развитием аутоиммунного заболевания (АИЗ) и появлением аутоантител или цитотоксических Т-лимфоцитов. Разнообразие клинических проявлений АИЗ объясняется различными механизмами повреждения собственных тканей [12, 13]. Так, гиперплазия вилочковой железы (ВЖ) чаще развивается у молодых женщин, а неоплазия (тимомы) в большей степени выявляется у мужчин после 60 лет. Иммунопатологические нарушения при тимоме, как правило, протекают по типу иммунодефицитных состояний на фоне достоверного снижения абсолютного числа лимфоцитов.

Данные по изучению эпидемиологии миастении указывают на высокий ежегодный коэффициент смертности этих больных. Прогрессирование заболевания и вероятность смерти резко увеличиваются после 50 лет. Частота смертности у мужчин после 60 лет

выше, чем у женщин. Наличие тимомы у пациентов с миастенией является наименее благоприятным прогнозом.

На коэффициент смертности существенно влияет тимэктомия. Положительный результат наблюдается только у молодых пациентов. В отсутствие тимэктомии пациенты с миастенией имели относительно хороший прогноз, но более высокую частоту серьезных сопутствующих патологий [14]. Трансназальная тимэктомия при миастении не влияла на развитие сопутствующей патологии, и смертность в группе с тимэктомией и без тимэктомии была одинаковой. Также не было выявлено различий в этих группах по прогрессированию заболевания и развитию миастенических кризов, требующих искусственной вентиляции легких. Комбинация различных факторов риска определяет тяжесть течения заболевания, и устранение монопричины — удаление органа-мишени тимуса, не является причиной развития дальнейших осложнений. После тимэктомии состояние пациентов мало отличается от дооперационного, а в некоторых случаях, по данным тщательного мониторинга, многие показатели резко ухудшаются.

Общее состояние дооперационных больных с миастенией определяло риск развития послеоперационной пневмонии. При выраженной тяжести миастенических проявлений более оправдано применение многократных плазмаферезов [14]. Единого мнения об эффективности различных методов лечения больных с аутоиммунной миастенией и поражением ВЖ не существует.

Исследования многих авторов показывают, что развитие нейротрансмиттерных нару-



шений и поражение ВЖ при различных клинических фенотипах миастении может зависеть от изменения некоторых метаболических параметров или нарушения комплекса иммунофизиологических реакций [1, 3–5, 7, 9]. Для прогноза течения различных форм заболевания и выбора тактики лечения целесообразно определить условные границы иммунопатологических реакций.

У некоторых больных миастенией могут формироваться дефекты неспецифической резистентности, изменения содержания антител и популяций лимфоцитов, концентрации цитокинов и также наблюдается полиморфизм антигенов главного комплекса гистосовместимости. Важным является выяснение индивидуальных механизмов иммунопатологических реакций при различных клинических типах миастении, поскольку от этого зависят варианты лечения, которые могут быть принципиально различными. При аутоиммунной миастении комплексное лечение должно включать иммунотропные препараты разнонаправленного действия или их комплекс, что вызывает определенные трудности.

Настоящая работа посвящена исследованию типов иммунопатологических реакций и разработке новых подходов в лечении различных клинических фенотипов данного заболевания.

**Материал и методы.** Было обследовано 444 больных в возрасте от 10 до 80 лет, мужчин — 124, женщин — 320. Всех пациентов разделили на четыре группы в соответствии с клиническими фенотипами заболевания. В первую группу вошли пациенты с миастенией без поражения ВЖ — 22 чел.; вторую группу составили 313 чел. с миастенией и гиперплазией ВЖ; третью — пациенты, у которых была диагностирована тимомы на фоне нейромышечных расстройств — 72 чел.; четвертую — пациенты с миастеническим синдромом и обширными опухолями средостения — 37 чел.

Изучали показатели неспецифической резистентности — фагоцитоз гранулоцитарных нейтрофилов, наличие вирусной инфекции — гепатит В и С, цитомегаловирус (CMV) показатели клеточного иммунитета, содержание CD<sub>4</sub>-лимфоцитов и концентрацию цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-8, частоту встречаемости антигенов II класса HLA-DR.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по поглощению и элиминации микробных тел (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, завершенность фагоцитоза).

Наличие антител к цитомегаловирусу (CMV) выявляли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием полистироловых шариков с иммобилизованным на них антигеном цито-

мегаловируса, выделенным из клеточной культуры.

Наличие антител к вирусам гепатита В и С (HBV, HCV) определяли с помощью стандартных тест-систем для дифференциальной ИФА-диагностики гепатитов.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) использовали в качестве теста, подтверждающего результат ИФА-определения наличия антител к CMV для исключения перекрестных серологических реакций. Для анализа ПЦР использовали выбранные из EMBL и Genbank фрагменты из 10 изолятов ДНК вируса длиной 1000 нуклеотидов, содержащие 5'-некодирующую область и ген, ответственный за синтез протеина p22.

Субпопуляции Т-лимфоцитов оценивали с помощью непрямого варианта иммунофлюоресцентного метода с использованием специфических моноклональных антител (МКАТ) и FITC-окраски.

Концентрации интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем постановки твердофазного ИФА с использованием специфических МКАТ к ИЛ, сорбированных на полистироловых планшетах, и пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Выявление различных HLA-DR фенотипов проводили методом комплементзависимой цитотоксичности с помощью панели типизирующих сывороток DR1, DR2, DR3, DR5, DR7, DR52. Положительный результат оценивали по числу окрашенных лимфоцитов, что указывает на наличие антигена соответствующей специфичности.

**Результаты.** Для оценки иммунопатологических вариантов различных клинических фенотипов миастении на первом этапе оценивали у пациентов изменение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Эти клетки являются высокоспециализированными, с завершенной дифференцировкой и предназначены для экстренной мобилизации при остром нарушении метаболизма. Индуктором их мобилизации служат инфекции, в том числе и вирусные. Фагоциты связаны, как правило, с острым воспалением. Нейтрофилы могут фиксироваться на поверхностных лигандных иммуноглобулинах активированных клеток.

У 72 % обследованных с нейротрансмиссивными нарушениями нами ранее была выявлена моновирусная персистенция, у 54 % — сочетанная вирусная инфекция [2]. Результаты данного исследования показали, что у всех обследованных с нейротрансмиссивными нарушениями, протекающими без поражения ВЖ, снижена фагоцитарная активность нейтрофилов (средний уровень фагоцитарной активно-



сти составляет (39±5) %, при средних значениях контрольных величин (62,5±11) %, рис. 1. Анализ полученных данных показал, что более выраженное угнетение фагоцитарной активности в первой группе (миастения без поражения ВЖ) наблюдается при сочетанной персистирующей вирусной инфекции. Фагоцитарный индекс в этом случае составляет 31,3±4,7. В этой же клинической группе больных, не инфицированных вирусами, фагоцитарный индекс составил 56,0±5,2.

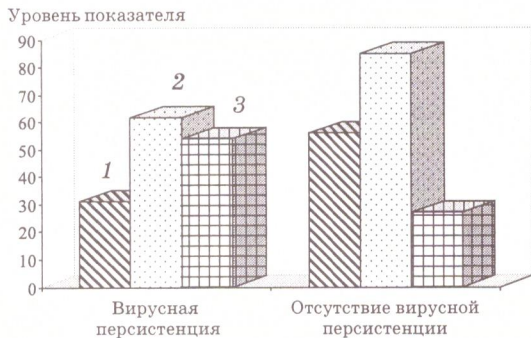


Рис. 1. Значение фагоцитарного индекса у больных с нейротрансмиттерными нарушениями и поражением вилочковой железы на фоне вирусной персистенции:

1 — миастения; 2 — миастения на фоне гиперплазии ВЖ; 3 — миастения на фоне тимомы

Во второй клинической группе у пациентов с миастенией и морфологическими изменениями ВЖ в виде выраженной гиперплазии фагоцитарный индекс значительно выше, чем в других клинических группах, и в отсутствие вирусной персистенции достигает максимального уровня — 85±9,8. Выявлена значительная роль гранулоцитарных нейтрофилов в процессе инфильтрации ВЖ при развитии гиперплазии железы.

При злокачественном поражении ВЖ (тимоме) на фоне миастении в отсутствие вирусной персистенции фагоцитарный индекс снижен в наибольшей степени по сравнению со всеми обследуемыми группами и составляет 27,0±3,6. У больных с миастенией и тимомой при вирусной персистенции фагоцитарный индекс несколько выше и составляет 54,0±12,8 (рис. 1).

Изменение фагоцитарного числа характеризует поглотительную способность нейтрофилов при вирусной персистенции и в ее отсутствие. Выявлено многократное увеличение фагоцитарного числа нейтрофилов во второй группе больных с миастенией, протекающей на фоне гиперплазии ВЖ, по сравнению с контрольными референтными величинами (1,10–1,22). При вирусной персистенции в данной группе фагоцитарное число составляет 16,3±3,8, в ее отсутствие данный показатель равен

13,05±2,70. Известно, что фагоцитирующие нейтрофилы способны повреждать нормальные ткани, включаясь в развитие патологического процесса [8]. При острых воспалительных реакциях избыточное скопление НГ приводит к деструкции и гипертрофии тканей.

В третьей группе у больных с миастенией на фоне тимомы фагоцитарное число изменялось так же, как и фагоцитарный индекс, и составляло при вирусной персистенции 3,26±0,40, а в ее отсутствие — 1,9±0,2 (рис. 2).

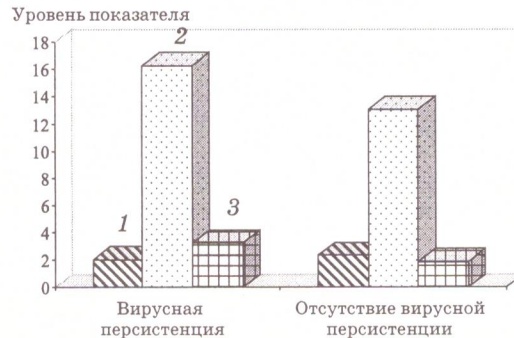


Рис. 2. Значение фагоцитарного числа у больных с нейротрансмиттерными нарушениями и поражением вилочковой железы на фоне вирусной персистенции:

1 — миастения; 2 — миастения на фоне гиперплазии ВЖ; 3 — миастения на фоне тимомы

Исследование Т-хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD<sub>4+</sub>) показало, что при генерализованной миастении без поражения ВЖ довольно часто происходит угнетение CD<sub>4</sub>-хелперов. Угнетение данной субпопуляции Т-лимфоцитов более выражено у больных в возрастной группе до 40 лет (37 % всех обследованных). Наиболее часто низкий уровень CD<sub>4</sub>-лимфоцитов выявляли при генерализованной миастении и гиперплазии ВЖ (у 42 % обследованных с гиперплазией ВЖ) в этой возрастной группе. В старшей возрастной группе у больных с тимомой частота встречаемости низкого содержания CD<sub>4</sub> составляла 30 %.

Исследования ИЛ-4, ИЛ-8 показало, что уровень этого показателя у всех обследованных больных миастенией превышает нормальные величины. Максимальное значение ИЛ-4 выявили у больных с тимомой — (666,4±44,5) ul/ml. При гиперплазии ВЖ на фоне миастении также выявлено многократное увеличение содержания ИЛ-4 — (492,5±52,8) ul/ml. При заболеваниях средостения уровень ИЛ-4 также многократно превышает контрольные значения, но несколько ниже, чем в предыдущих группах (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют, что максимальное увеличение ИЛ-8 выявлено у больных миастенией, сопровождающейся опухолевым поражением ВЖ. Очевидно, это



Таблица 1. Изменение уровня интерлейкинов у пациентов с миастенией и поражением ВЖ

Показатель	Контрольная группа	Миастения с гиперплазией ВЖ	Миастения с неоплазией ВЖ	Опухоли средостения
ИЛ-8, пкг/мл	10±8,4	88,3±34,2	590,9±67,1	181,1±46,3
ИЛ-4, ul/ml	70±22,9	492,5±52,8	666,4±44,5	278,6±36,1

можно объяснить следующим фактом. По мнению авторов [6, 15], ИЛ-8 проявляет себя как фактор усиления опухолевой прогрессии, как аутокринный и как фактор усиления ангиогенеза путем воздействия на капилляры метастазов. При обширных опухолях средостения также выявлено довольно высокое содержание ИЛ-8 [(181,1±46,3) пкг/мл] по сравнению с контролем (табл. 1). А при миастении, протекающей на фоне гиперплазии ВЖ, содержание ИЛ-8 было ниже, чем при заболеваниях средостения, и выше, чем в контроле, при выраженной атопии и высоком уровне IgE [(307,90±51,05) il/ml]. Кроме того, ИЛ-8 контролирует экспрессию антигенов, индуцирующих иммунный ответ [14]. Отмечено также влияние ИЛ-8 на диссимиляцию процесса, что повышает адгезию опухолевых клеток к эндотелиальным клеткам.

та встречаемости фенотипов HLA-DR 5 (44 %), DR2 (38,5 %), DR3 (16,5 %), DR7 (66 %). При обширных опухолях средостения с наибольшей частотой встречался фенотип HLA-DR3 — 87,5 % (табл. 2).

На основании выявленных различий в иммунологических реакциях у больных миастенией следует заключить, что практически невозможно подобрать ни синтетический, ни естественный иммунокорректор, способный дозированно «по запросу организма» одновременно активировать одни реакции иммунитета и ингибировать другие. Полипотентные гемопоэтические клетки после трансплантации в организм реципиента благодаря своей миграционной белоксинтезирующей способности и пролиферативной активности отвечают на индивидуальные специфические факторы микроокружения больного организма. Ранее нами

Таблица 2. Частота встречаемости HLA-DR фенотипов у больных миастенией с поражением вилочковой железы, %

Тип заболевания	DR1	DR2	DR3	DR5	DR5,7	DR7	DR52
Миастения (n=60)	30	35	20	60	—	25	20
Неоплазия ВЖ (n=54)	27,5	38,5	16,5	44	28	66	5,5
Опухоли средостения (n=24)	37,5	12,5	87,5	37,5	—	12,5	12,5
Гиперплазия ВЖ, миастения (n=30)	60	10	30	70	—	10	20

Результаты моноклонального типирования лимфоцитов больных миастенией, протекающей на фоне патоморфологических изменений ВЖ, свидетельствуют о выраженном полиморфизме поверхностных антигенов II класса HLA-DR. По данным [6–8], эти антигенные рецепторы играют большую роль в направленности и силе иммунного ответа. Наличие определенных антигенных детерминант обусловлено генетически и часто сопряжено с высокой вероятностью развития какой-либо патологии, в том числе и аутоиммунной [2, 7, 8].

У больных с нейротрансмиттерными нарушениями, протекающими на фоне поражения ВЖ, наиболее часто выявляется фенотип HLA-DR5 (60 %). Наибольшая частота встречаемости HLA-DR5 и HLA-DR1 была выявлена у больных с миастенией и гиперплазией ВЖ (70 и 60 % соответственно). У больных с тимоматами наиболее часто встречается гаплотип HLA-DR7 (66 %). В этой группе повышена также частота

было показано, что после однократной трансплантации суспензии гемопоэтических аутоклеток, обогащенных региональными стволовыми клетками, происходит позитивная активация антителообразования, нормализация функциональной активности CD<sub>4</sub>-лимфоцитов и содержания цитокинов [16].

Основными диагностическими критериями для иммунокоррекции с применением трансплантатов полипотентных эмбриональных гемопоэтических клеток является наличие фенотипов HLA-DR-3 и HLA-DR7, высокая концентрация интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8, низкий уровень фагоцитоза гранулоцитарных нейтрофилов и CD<sub>4</sub>-лимфоцитов.

#### Выводы

1. Выявлен различный характер изменения иммунологических реакций при четырех различных фенотипах миастении и патоморфологических изменениях вилочковой железы.

2. Вирусная инфекция взаимосвязана с уровнем фагоцитарной активности нейтрофи-



лов у пацієнтів з нейротрансмітерними порушеннями.

3. Виявлено зниження фагоцитарної активності у всіх пацієнтів з миастенією без поразення вилочкової залози. При гіперплазії вилочкової залози виявлено збільшення фагоцитарного числа.

4. Адекватними діагностическими критеріями для прогноза і вибору комплексного лікування являються фенотип HLA-DR, рівень CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, функція фагоцитуючих нейтрофілів, содержание ИЛ-4 и ИЛ-8.

5. При підвищенні содержания IgE, ИЛ-4 и ИЛ-8, CD<sub>4</sub>-популяції Т-лімфоцитів, активності фагоцитоза показана екстракорпоральна детоксикація в поєднанні з тимэктомією.

6. Показаннями для іммунокорекції з використанням трансплантатів поліпотентних ембріональних гемопоетических являється наявність фенотипів HLA-DR-3 и HLA-DR7, висока концентрація провоспалительних інтерлейкінів, низький рівень фагоцитоза гранулоцитарних нейтрофілів и CD<sub>4</sub>-Т-лімфоцитів.

### Список литературы

1. Гехт Б.М., Поздняков О.М., Бабакова Л.Л. Роль генетических факторов в развитии миастении и миастенических синдромов. Вопросы клинической нейрогенетики. М., 1973: 231–239.
2. Климова Е.М., В.В. Бойко, И.А. Криворучко И.А., Дроздова Л.А., Римаренко Е.В., Агаркова А.Н., Андреев С.А. Персистирующая вирусная инфекция, сывороточные антитела и хромосомная нестабильность при миастении. Кліні. хірургія 2000; 7: 14–16.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 221 с.
4. Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Хирургическое лечение миастении. К.: Здоров'я, 1982. 144 с.
5. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Триада — X., 1998. 232 с.
6. Balase B., Deng C., Lee J., Christadoss P., Sarvetnic N. The Th2 cytokine IL-4 is not required for the progression of antibody-dependent autoimmune Myasthenia Gravis. J. Immunol. 1998; 161: 2856–2862.
7. Inoue M., Okumura M., Miyoshi S., Shiono H., Fukuhara K., Kadota Y., Shirakura R., Matsuda H. Impaired expression of MHC class II molecules in response to interferon-gamma (IFN-gamma) on human thymoma neoplastic epithelial cells. Clin. Exp. Immunol. 1999; 117, 1: 1–7.
8. Kaul R., Shenoy M., Goluszko E., Christadoss P. Major histocompatibility complex class II gene disruption prevents experimental autoimmune myasthenia gravis. J. Immunol. 1994; 152: 3152.
9. Morita K., Moriuchi J., Inoh H. HLA-class II antigens and DNA restriction fragment length polymorphism in myasthenia gravis. Школа медицини Токийск. ун-та. Ischara; 1991.
10. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей. Успехи геронтологии 1992; 4: 88–97.
11. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Шатило В.В. Факторы риска и пути профилактики ускоренного старения. Мат. 2-й междунар. научн.-практич. конф. К., 2001: 29–30.
12. Kirchner S.L., Zisman E., Fridkin M., Sela M., Mozes E. Altered peptide ligands of myasthenogenic epitope as modulators of specific T-cell responses. Scand. J. Immunol. 1996; 44 (5): 512–521.
13. Sela M. The concept of specific immune treatment against autoimmune diseases. Int. Rev. Immunol. 1999; 18 (3): 201–216.
14. Machens A., Busch C., Emsketter T., Izbicki J.R. Morbidity after transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Thorac Cardiovasc. Surg. 1999; 46, 1: 151–158.
15. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. К.: ДИА, 2000. 224 с.
16. Бойко В.В., Климова Е.М., Криворучко И.А., Борисова Е.Л., Дроздова Л.А., Ефимова Н.В. Теоретическое и практическое обоснование применения полипотентных эмбриональных клеток при осложненной хирургической патологии. Харк. хірургічна школа 2002; 2 (3): 33–34.

### ОЦІНКА РІЗНИХ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ МІАСТЕНІЇ ТА УРАЖЕННІ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ О.М. Клімова

Виявлені діагностичні критерії для клінічних фенотипів міастенії, яка протікає на тлі гіперплазії вилочкової залози та тіомоми. Для вибору тактики лікування значущими параметрами є фенотип HLA-DR, рівень CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, рівень IgA та IgE, вміст ІЛ-4 та ІЛ-8. Розробка методологій індивідуального застосування клітинних трансплантатів в залежності від характеру функціональних розладів дозволяє здійснювати направлену корекцію метаболічних порушень при різних типах метаболічних варіантів у хворих з нейротрансмітерними порушеннями та ураженнями вилочкової залози.

**Ключові слова:** нейротрансмітерні порушення, імунологічні реакції, фенотип HLA-DR, CD<sub>4</sub>-лімфоцити, іммуноглобуліни, цитокіни.

### ESTIMATION OF IMMUNOLOGIC RESPONSES OF DIFFERENT TYPES BY THE MYASTHENIA AND THYMUS GLAND INJURY

**E.M. Klimova**

Diagnostic criteria for clinic phenotypes of myasthenia taking course on background of hyperplasia of thymus gland and thymomas. The very important parameters are phenotype HLA-DR, level of CD<sub>4</sub>-lym-



phocytes, IgA and IgE level, IL-4 and IL-8 content for selection of treatment tactics. The development of methods of individual cellular transplant application depending on character of functional disorders will allow to realize the directed correction of metabolic disorders by the different types of metabolic variants in patients with neurotransmitter disorders and TG injuries.

**Key words:** neurotransmitter disorders, immunologic responses, phenotype HLA-DR, CD<sub>4</sub>-lymphocytes, immunoglobulines, cytokines.

## ПОИСК АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

*А.И. Березнякова, Т.Ю. Глазкова, Т.Л. Белякова,  
М.Е. Березнякова, Т.И. Тюпка*

*Национальная фармацевтическая академия Украины, г. Харьков*

Приведены результаты поиска антиаритмических средств среди производных дикарбонных кислот. Из 45 новых производных отобраны для глубокого изучения три: амид-2-карбоксифумараниловой кислоты, гетероциклическое производное сукциновой кислоты — тиазолиламидэтан и бензотиазолиламидэтан дикарбонной кислоты. Все субстанции проявляют выраженное антиаритмическое действие на экспериментальной модели аконитиновой аритмии.

**Ключевые слова:** карбоксифумараниловая кислота, сукциновая кислота, бензотиазолиламидэтан, аконитин, аритмия.

Среди производных дикарбонных кислот, в том числе янтарной (сукциновой), фумаровой, оксаниловой и других ведется постоянный поиск новых эффективных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиотонический эффект оказывают, в частности, лабильные комплексы сукциновой кислоты с кальцием и магнием [1]. Сульфопроизводные сукциновой кислоты вызывают в эксперименте у животных урежение сердечных сокращений [2]. Для лечения инфаркта миокарда предложены сукцинаты калия и натрия [3, 4], а также эфиры 2,3-этоксисукциновой кислоты [5]. Экспериментально доказано наличие антиаритмической активности у гидрохлорида диэтиламида N-2-(6-метоксibenзотиазолил)-сукцинаминовой кислоты, арилсульфогидразидов и эфиров малеиновой кислоты, производных бензотиазолил-2-оксаминовых кислот [6]. Большинство исследователей и клиницистов лечебный эффект используемых в практической медицине препаратов — производных дикарбонных кислот связывают прежде всего с их антигипоксическим [7] и регулирующим энергообеспечение миокарда действием [8, 9]. Работы по выявлению биологической активности производных фумаровой кислоты находятся в стадии разработки как в нашей стране, так и за рубежом. Появились буквально единичные работы, свидетельствующие о наличии антигипоксической и диуретической активности производных 2-карбоксифумараниловой кислоты [10].

Результаты выполненного нами машинного прогнозирования свидетельствуют о том, что некоторые соли, эфиры и амиды 4-ацетилсукцинанниловой кислоты должны обладать выраженной кардиотонической активностью (коэффициент эффективности — КЭ=11,4), алкилариламидами — бета-адреноблокирующим и антиаритмическим действием (КЭ=12,0 и КЭ=11,4 соответственно). Аналогичный прогноз — у амидов-2-карбоксифумараниловой кислоты (КЭ=11,9) и эфиров оксаниловой и малеиновой кислот (КЭ=11,8).

Изложенное явилось основанием для поиска веществ с антиаритмической активностью среди новых производных дикарбонных кислот.

**Материал и методы.** Исследовано 45 новых производных дикарбонных кислот: сукциновой, оксаниловой, фумаровой и малеиновой. Противоаритмическую активность изучали в два этапа [11]. Первый этап — скрининг. Белым нелинейным крысам массой 160–180 г, находившимся в обычных условиях вивария, без наркоза, внутривенно вводили исследуемое вещество в дозе 10 % DL<sub>50</sub>. Через 30 мин, но уже внутривенно животным инъецировали аконитин в дозе 100 мкг/кг (эта доза аконитина за 20 мин, без введения антиаритмического препарата, вызывает гибель приблизительно у 97,7 % контрольных крыс (B. Guttere et al., 1987). Если вещество обладало противоаритмическим действием, гибель крыс значительно снижалась.



После проведения скрининга, который экономит большое количество животных, из 45 исследованных соединений для дальнейшего изучения (второй этап) было отобрано три: амид-2-карбоксифумараниловой кислоты (В-1), гетериламид сукциновой кислоты — тиазолиламидэтан (4.71) и бензотиазолиламидэтан дикарбоновой кислоты (4.72). Были сформированы шесть групп экспериментальных животных. Аконитиновую аритмию моделировали путем внутривенного введения аконитина в дозе 35 мкг/кг наркотизированным белым крысам (этаминал-натрий в дозе 30 мг/кг внутривенно) [11]. Контрольной группе крыс вводили физиологический раствор. За животными наблюдали в течение 2 ч. Исследуемые соединения вводили внутрь на фоне развившейся аритмии (лечебное действие) в эффективной дозе (лидокаин — 50 мг/кг/масы, В-1 — 12,5 мг/кг, 4.71 — 5,2 мг/кг, 4.72 — 6,4 мг/кг). Острую токсичность и эффективную дозу рассчитывали по методу Б.Л. Штабского [12].

Полученные результаты обработали методами непараметрической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента [12].

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты представлены в таблице. Анализ

Механизм действия аконитина на миокард довольно сложный [13, 14]. Он вызывает нарушения практически всех функций сердца. Его действие обусловлено как непосредственным влиянием на миокард, так и опосредуется центральной нервной системой. Аконитин ингибирует функцию синусового узла и повышает возбудимость миокарда, что приводит к появлению многочисленных пейсмекеров (эктопических очагов возбуждения). Есть данные, согласно которым аконитин вызывает десинхронизацию процессов поляризации и деполяризации, нарушает функцию натриевых каналов, препятствует их инактивации [13, 14].

Механизм действия лидокаина, взятого нами в качестве референс-препарата, обусловлен снижением проницаемости мембран для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , торможением высвобождения нейромедиаторов, мембраностабилизирующим действием, ускорением процессов реполяризации клеточных мембран, укорочением продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода миокарда, стабилизацией проводимости сердечной мышцы [15].

Учитывая тот факт, что изучаемые субстанции в 70 %, а лидокаин в 80 % случаев

*Антиаритмическая активность производных дикарбоновых кислот*

Объект исследования	Начало аритмии	Продолжительность аритмии	Летальность, %	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг
Лидокаин+аконитин	7,04±1,13*	43,12±2,18*	20	50	180
Амид-2-карбоксифумараниловой кислоты+аконитин (В-1)	5,32±1,59	45,32±3,01*	30	12,5	800
Тиазолиламидэтан дикарбоновой кислоты (4.71)	5,30±1,57	45,38±2,98*	30	5,2	1480
Бензотиазолиламидэтан дикарбоновой кислоты (4.72)	4,22±1,13	56,20±2,86*	40	6,4	1600
Контроль	4,24±1,16	58,16±3,42*	40	—	—

\*  $p < 0,05$  в сравнении с контролем и исходными данными.

данных свидетельствует о том, что амид-2-карбоксифумараниловой кислоты (В-1) и тиазолиламидэтан дикарбоновой кислоты (4.71) проявляют выраженную антиаритмическую активность в сравнении с контролем и лидокаином, но уступают последнему по проценту летальности. Однако обе субстанции менее токсичны, чем препарат сравнения (DL<sub>50</sub> лидокаина выше в 4,4 раза, чем В-1, и в 8,8 раза, чем 4.71). Эффективная доза амида-2-карбоксифумараниловой кислоты в 4 раза, тиазолиламидэтана в 9,6 раза меньше, чем лидокаина, а по широте терапевтического действия оба вещества в 64,0 и 284,6 раза превосходят референс-препарат. Бензотиазолиламидэтан дикарбоновой кислоты антиаритмической активностью не обладает.

предупреждают гибель животных при аритмии, вызванной аконитином, можно предположить, что механизмы антиаритмического действия амида-2-карбоксифумараниловой кислоты (В-1) и тиазолиламидэтана (4.71) во многом идентичны таковому лидокаина. Вместе с тем, превалирующим в их действии является, по-видимому, нормализация функции синусового узла — главного «водителя» ритма сердечной деятельности

**Выводы**

Производные сукциновой и фумаровой кислот могут быть источником поиска веществ с антиаритмической активностью.

Одним из механизмов антиаритмического действия амида-2-карбоксифумараниловой



кислоты и тиазолиламидэтана дикарбоновой кислоты является нормализующее влияние

функции синусового узла при ингибировании аконитином.

### Список литературы

1. Горчакова Н.А. Комплексообразование сердечных гликозидов и производных янтарной кислоты с катионами биометаллов: Тез. докл. V съезда фармакологов Украинской ССР. Запорожье, 1989: 38.
2. Радько А.П., Терно И.С., Могильская Н.В. Синтез и биологические свойства сульфопроизводных янтарной кислоты: Тез. докл. науч. конф., посвящ. 200-летию высшего фармацевтического образования в Литве. Каунас, 1985: 144.
3. Ефремов А.А., Пахомов М.А. К вопросу об эффективности применения сукцината натрия у больных ишемической болезнью сердца: Ишемическая болезнь сердца. Воронеж, 1978: 72-74.
4. Зубовская А.М., Островская Р.У., Цыбина Н.М. К механизму защитного влияния янтарного полуальдегида и его производных при гипоксии. Бюл. эксперим. биол. 1974; 83, 7: 62-65.
5. Заявка 59-108774. Япония. Способ получения моноэфира эпоксиантарной кислоты. Мадзак Мицую. РЖ. Химия 1989; 10: 90.
6. А.с. 1159296. СССР. Гидрохлорид диэтиламиноэтиламин N-(6-метоксибензотиазол)-сукцидинаминовой кислоты, проявляющий антиаритмическую активность. В.П. Черных, В.И. Кабачный, А.Ф. Кочинова и др.
7. Громнацкий В.И., Гурова М.К., Школьникова С.А. и др. Об антигипоксическом действии сукцината калия у сердца. Ишемическая болезнь сердца. Воронеж, 1978: 66-72.
8. Фролькис В.В., Богацкая Л.Н. Янтарная кислота как эффективное средство воздействия на энергетические процессы в миокарде в старости: Тез. докл. IX Международн. конф. геронтологов. К., 1972: 405-406.
9. Гацура В.В. Энергетический обмен миокарда при острой ишемии миокарда и его фармакологическая коррекция. Успехи физиол. наук 1981; 12, 1: 97-119.
10. Черних В.П., Вошко Т.В., Коваленко З.І. та ін. Синтез, фізико-хімічні властивості, діуретична та антигіпоксична активність амідів 2-карбоксифумаранілової кислоти. Вісн. фармації 2000; 3 (23): 4-6.
11. Горчакова Н.О., Чекман І.С., Жупанець І.А. та ін. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. К., 2001: 210-222.
12. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000: 53-70.
13. Павлов В.Н. Аконитиновая аритмия как модель изучения нервной регуляции ритма сердца. Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения: Тр. II Моск. мед. ин-та. М., 1976; 40. Сердечн. физиология; вып. 1: 140-146.
14. Schmidt J., Schitt O. Effect of aconitine of the sodium permeability of node Ranvier. Pflugers. Arch. 1979; 61: 133-148.
15. Богатырева Ф.В., Возианов А.Ф., Спуженко Ю.П., Черных В.П. и др. Лекарственные препараты Украины 1999-2000. Т. II. Харьков: Прапор, изд. УкрФА, 1999: 31-35.

### ПОШУК АНТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

**А.І. Березнякова, Т.Ю. Глазкова, Т.Л. Белякова, М.Є. Березнякова, Т.І. Тюпка**

Наведено результати пошуку антиаритмічних засобів серед похідних дикарбонових кислот. З 45 нових похідних відібрано для глибокого вивчення три: амід-2-карбоксифумаранілової кислоти, гетероциклическе похідне сукцинової кислоти — тиазоліламідетан і бензотиазоліламідетан дикарбонової кислоти. Усі субстанції виявляють виражену антиаритмічну дію на експериментальній моделі аконитинової аритмії.

**Ключові слова:** карбоксифумаранілова кислота, сукцинова кислота, бензотиазоліламідетан, аконітин, аритмія.

### PERSPECTIVES SEARCH OF ANTIARRHYTHMIC RESOURCES AMONG DERIVATIVE DICARBOXYLIC ACIDS

**A.I. Bereznyakova, T.Yu. Glazkova, T.L. Belyakova, M.Ye. Bereznyakova, T.I. Tyupka**

In operation the outcomes of search of antiarrhythmic resources among derivative dicarboxylic acids are reduced. From 45 new derivative three select for deep learning: Amidum PP-2-carboxyfumaranic of acid, heterocyclic derivative succinic of an acid-tiazolilamidetan and benzotiazolilamidetan of a dicarboxylic acid. All substances exhibit the expressed antiarrhythmic action on a experimental model of aconitine arrhythmia.

**Key words:** carboxyfumaranic acid, succinic acid, benzotiazolilamidetan, aconitine, arrhythmia.



## ТЕРАПІЯ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ  
И СОСТОЯНИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА  
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ*В.К. Серкова, Ияд Салах Абу Шаура**Винницкий медицинский университет*

Показатели ремоделирования экстракраниальных сосудов и состояния мозгового кровотока, изученные у 46 больных ГБ II стадии, свидетельствуют о значительном утолщении слоя интима-медиа, наличии стенозов сонных артерий у (32,6±4,3) % и их деформации у (83,0±7,4) % больных, снижении линейной, объемной и усредненной по времени скорости кровотока при уменьшении индекса пульсации. Трехмесячное лечение больных эналаприлом способствовало снижению АД у 65 % больных преимущественно за счет уменьшения ОПСС, уменьшению толщины сосудистой стенки и увеличению ее просвета, увеличению скорости линейного и объемного кровотока. Влияние на атеросклеротические изменения в сонных артериях не было выраженным, однако частота стеноза и деформаций артерий заметно уменьшалась, что свидетельствовало о роли динамического фактора в их возникновении.

*Ключевые слова:* ремоделирование сосудов, мозговой кровоток, влияние эналаприла.

Прогноз гипертонической болезни (ГБ) определяется не столько величиной артериального давления (АД), сколько поражением органов-мишеней и развитием осложнений. Одной из причин, нарушающих стабильность функционального состояния системы кровообращения, являются структурно-функциональные изменения артерий — их ремоделирование. Функционально-структурная перестройка сосудистой системы у больных ГБ в неодинаковой степени выражена в различных сосудистых бассейнах, наиболее существенны изменения тонуса мозговых сосудов [1]. Особенно неблагоприятно течение артериальной гипертонии с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Имеются данные о том, что даже незначительное их поражение имеет такое же значение в развитии церебральных осложнений, как и гемодинамически значимый стеноз [1].

Адекватная антигипертензивная терапия снижает риск развития инсульта у больных с АГ [2]. Однако данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов, в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), на частоту возникновения церебральных осложнений свидетельствуют, что оно однозначно. В эксперименте показа-

но, что ИАПФ уменьшают толщину меди сосудов, нормализуют эндотелиальные функции мозговых артерий [3] и замедляют прогрессирование атеросклероза [4], способствуют сохранению мозгового кровотока. При лечении эналаприлом больных АГ с асимптомными окклюзиями сонных артерий менее 75 % мозговой кровотока увеличивался [5]. Однако в ряде исследований приводятся данные о негативном влиянии ИАПФ на мозговой кровоток [6], об увеличении «мозаичности» мозгового кровотока с появлением зон ишемии, несмотря на нормализацию АД.

Следовательно, до настоящего времени отсутствуют убедительные данные влияния ИАПФ на процессы ремоделирования сосудов, снабжающих мозг, и состояние мозгового кровотока.

Целью настоящего исследования явилось изучение у больных ГБ II стадии показателей ремоделирования общей и внутренней сонных артерий, состояния мозгового кровотока и оценка влияния на эти процессы одного из наиболее часто используемых в клинической практике ингибитора АПФ — эналаприла.

**Материал и методы.** Обследовано 46 больных ГБ II ст. (26 мужчин и 20 женщин) в возрасте 31–60 лет, средний возраст (48,9±1,8)



года, с давностью заболевания от 5 до 15 лет. Диагноз ГБ устанавливали в процессе клинического наблюдения с использованием суточного мониторирования АД после исключения симптоматических артериальных гипертензий.

Исследование магистральных артерий головы проводили методом дуплексного сканирования и цветного доплеровского картирования потоков на приборе Logia-500 МО с использованием линейных датчиков 4 МГц. Гемодинамическую значимость атеросклеротических поражений и деформаций артерий определяли по наличию или отсутствию положительного градиента пиковой систолической линейной скорости кровотока до и после измененного участка сосуда и/или качественного изменения спектра доплеровского сдвига частот. Толщину интимомедиального слоя (ИМС) измеряли в В-режиме на уровне бифуркации общей сонной артерии трехкратно с расчетом среднего значения по методу J. Carrio et al. (1993).

Контрольную группу составил 21 пациент (14 мужчин и 7 женщин) без признаков артериальной гипертензии (АГ) в возрасте от 32 до 60 лет, средний возраст  $(48,2 \pm 6,8)$  года.

Для оценки эффективности лечения использовали результаты клинического наблюдения, динамику гемодинамических параметров и морфофункциональных критериев левых камер сердца. О динамике ремоделирования мозговых сосудов и мозгового кровотока судили по изменениям толщины ИМС, линейной и объемной скорости кровотока, частоты и выраженности стеноза сонных артерий и их деформации.

Клинико-инструментальные исследования проводили до начала лечения, через 3 недели и через 3 месяца от начала терапии.

Эналаприла малеат (ренитек фирмы MSD) назначали методом титрования начиная с 5 мг 2 раза в сутки, увеличивая при необходимости каждые 7 дней на 5 мг до 20 мг. При отсутствии достаточного эффекта (нормализации АД или его снижения не менее чем на 25 %), что имело место у 14 больных, к лечению добавляли гипотиазид в индивидуальной дозировке. Средняя доза эналаприла к концу курса лечения составила  $(15,5 \pm 2,5)$  мг в сутки.

**Результаты и их обсуждение.** У всех обследованных больных отмечалось утолщение комплекса интима-медиа в среднем до  $(1,27 \pm 0,18)$  мм с диффузным равномерным повышением эхогенности (таблица). У 15 больных (32,6 %) выявлены атеросклеротические бляшки, как правило, гомогенные, умеренной эхогенности, локализующиеся преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии. У 4 из 15 больных имело место рас-

пространение атеросклеротических бляшек на устье внутренней сонной артерии. Степень стеноза составила в среднем  $(48,7 \pm 7,2)$  %, гемодинамически значимый стеноз наблюдался у 5 больных (10,9 %). Деформации сонных артерий в виде изгибов (угловых и петлеобразных) и извитостей выявлены у 38 больных (82,6 %).

Абсолютная величина толщины интимомедиа (ИМ) до лечения прогрессивно увеличивалась пропорционально возрасту здоровых и больных ГБ, однако ее средние значения у больных ГБ вне зависимости от возрастной категории достоверно отличались от аналогичных у здоровых людей, причем среди пациентов с выраженной ГЛЖ абсолютные значения толщины ИМ были выше.

Толщина ИМ у больных ГБ молодого и среднего возраста хорошо коррелировала с величиной АД, особенно ДАД ( $r=+0,2$ ;  $p<0,02$ ) и в меньшей степени САД ( $r=+0,42$ ;  $p<0,01$ ): с длительностью АГ ( $r=+0,55$ ;  $p<0,02$ ), с КДО ЛЖ ( $r=+0,58$ ;  $p<0,02$ ), с частотой снижения ФВ менее 50 % ( $r=+0,62$ ;  $p<0,01$ ) и меньше зависела от ИММ ЛЖ ( $r=+0,32$ ;  $p<0,02$ ). Выявлена достаточно высокая корреляционная зависимость толщины ИМС от показателей диастолической дисфункции: IVRT ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ) и отношения В/А ( $r=+0,49$ ;  $p<0,01$ ).

Структурные изменения сосудов ассоциировались с уменьшением кровоснабжения мозга, что манифестировалось достоверным по сравнению с группой здоровых лиц уменьшением скорости линейного и объемного кровотока по сонным артериям (таблица).

К концу стационарного периода наблюдения антигипертензивная активность эналаприла составила 70,5 %, через 3 месяца — 65 %.

Гипотензивный эффект эналаприла был обусловлен преимущественно уменьшением ОПСС и в меньшей степени снижением СИ. Влияние препарата на гемодинамику проявилось уменьшением внутрисердечных объемов — КСО и КДО, увеличением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), улучшением его диастолической функции, причем через 3 месяца лечения положительная динамика гемодинамических параметров становилась более отчетливой. Существенные изменения претерпевали критерии, характеризующие гипертрофию и изменения формы и толщины сердца. Отмечено уменьшение ИММЛЖ (на 12,2 %), толщины задней стенки ЛЖ и МЖП (на 6,6 и 6,4 % соответственно).

Переносимость препарата была хорошей. Побочных реакций практически не отмечалось.

Имеются сообщения о том, что увеличение продукции ангиотензина-2 может повысить степень патологического ремоделирования



## Показатели ремоделирования экстракраниальных сосудов и состояния мозгового кровотока у больных до и после лечения

Показатель	До лечения	Через 3 нед лечения	$\Delta$ %	Через 3 мес лечения	$\Delta$ %
Атеросклероз СА, %	32,6±4,3*	32,2±5,8	-1,2	31,51±3,7	-3,4
Частота сужения СА, %	48,7±7,2*	48,2±6,4	-1,0	44,0±3,7	-9,6
Частота значимого стеноза СА, %	10,9±0,6*	10,7±0,9	-1,8	10,2±3,8	-6,4
Деформации СА, %	83,0±7,4*	80,1±4,8	-3,5	75,2±5,2	-9,2
Степень стеноза СА, %	48,7±7,2*	43,5±6,8	-10,7	39,5±5,4	-18,9
Толщина ИМ ОСА, мм	1,27±0,18*	1,24±0,13	-2,4	1,14±0,17**	-10,2
ЛСК ОСА, см/с	75,2±12,3*	75,9±8,7	0,4	86,4±6,5**	14,8
УСК ОСА, см/с	22,5±3,7*	24,1±2,8	7,1	26,5±3,2**	17,8
$P_i$	1,8±0,4	1,81±0,6	0	1,95±0,3	8,3
ОСК, мл/мин	406,2±31,4*	407,3±26,8	0	470,7±24,5**	15,8

Примечания: 1. СА — сонные артерии; ИМ — интима-медиа; ОСА — общая сонная артерия; ЛСК — линейная скорость кровотока; УСК — усредненная по времени средняя скорость кровотока; ОСК — объемная скорость кровотока;  $P_i$  — индекс пульсации; 2.  $p < 0,05$ : \* по сравнению со здоровыми лицами; \*\* по сравнению с исходными величинами.

миокарда и сосудов вследствие непосредственной стимуляции клеточного роста, моноцитарно-макрофагальной тканевой экспрессии и липидной инфльтрации интимы сосудов [7], снижения выраженности эндотелийзависимой сосудистой релаксации [8]. Авторы [9] полагают, что толщина интимомедиального сегмента каротиды является морфологическим эквивалентом плазменного уровня АПФ и может рассматриваться в качестве независимого маркера высокого риска внезапной смерти.

Исследование влияния эналаприла на показатели ремоделирования экстракраниальных сосудов в нашем наблюдении показало возможность частичного регресса гипертрофии сосудистой стенки с последующим улучшением мозгового кровотока при длительном применении препарата (таблица). Отмечена тенденция к нормализации толщины ИМ у больных ГБ, преимущественно молодого и среднего возраста. Трехнедельное лечение эналаприлом существенного влияния на этот показатель ремоделирования сосудов не оказывало. Параллельно с уменьшением толщины ИМС выявлено увеличение скорости линейного и объемного кровотока, усредненной по времени средней скорости кровотока, увеличение индекса пульсации ( $P_i$ ).

Хотя трехмесячное применение эналаприла не привело к существенной регрессии атеросклеротических изменений сонных артерий, однако оно способствовало стабилизации ате-

росклеротического процесса. Уменьшение толщины слоя сосудистой стенки сопровождалось уменьшением частоты деформации и сужения сонных артерий, в том числе и гемодинамически значимых стенозов, что может свидетельствовать о роли динамического фактора в окклюзии сонных артерий у больных ГБ.

#### Выводы

Комплексное исследование экстракраниальных сосудов системного и регионального кровообращения при ГБ позволяет оценить степень тяжести заболевания, возможности коррекции и риск осложнений, а также эффективность проводимой терапии.

Ремоделирование экстракраниальных сосудов у больных ГБ в значительной мере определяется степенью повышения АД и его длительностью.

Наиболее значимым критерием ремоделирования сосудов является увеличение толщины интимомедиального слоя. Имеющаяся взаимосвязь между диастолической и систолической дисфункцией сердца и толщиной интима-медиа дает основание считать последнюю маркером высокого риска развития сердечной недостаточности у больных ГБ.

Эналаприл при длительном применении оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования сонных артерий, способствуя тем самым улучшению кровенаполнения мозга и уменьшению клинических проявлений ишемии.



## Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии. Тер. архив 1997; 8: 73–75.
2. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В. Церебральная реактивность у больных с ДЭП на фоне артериальной гипертонии и риск церебральной гиперперфузии. Тер. архив 2000; 8: 14–17.
3. Гогин Е.Е., Седов В.П. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни. Тер. архив 1999; 4: 5–10.
4. Veniani M., Clozel J.P., Kuhn H., Clozel M. Protective effect of cilazapril on the cerebral circulation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22, Suppl. 1: S30–S35.
5. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты 1997; 4: 5–10.
6. Cutler N.R., Sramck J.J., Luna A. et al. Effect of ACE inhibitor ceronapril on cerebral blood flow in hypertensive patients. Ann. Pharmacother. 1996; 30, 6: 578–582.
7. Clarkson T.B., Prichard R.W., Morgan T.M. et al. Remodelling of coronary arteries in human and non-primates. JAMA 1994; 271: 289–295.
8. Cambien F., Evans A. Angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and coronary heart disease. Eur. Heart J. 1995. Сул. К.: 13–22.
9. Kaprio J., Norio R., Personen E., Sarna S. Intimal thickening of coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. Circulation 1993; 87: 1960–1968.

## РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ І СТАНУ МОЗКОВОГО КРОВОТІКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*В.К. Сіркова, Іяд Салах Абу Шаїра*

Показники ремоделювання екстракраніальних судин і стану мозкового кровотоку, вивчені у 46 хворих на ГБ II ст., свідчать про значне потовщення інтимомедіального шару, наявність стенозів сонних артерій у (32,6±4,3) % та їх деформацію у (83,0±7,4) % хворих, зниження лінійної, об'ємної та усередненої за часом швидкості кровотоку при зменшенні індексу пульсації. Тримісячне лікування хворих еналаприлом сприяло зниженню АТ у 65 % хворих головним чином через зменшення ОПСС, зменшенню товщини судинної стінки і збільшенню її просвіту, збільшенню швидкості лінійного та об'ємного кровотоку. Вплив на атеросклеротичні зміни в сонних артеріях не був вираженим, однак частота стенозу і деформації артерій помітно зменшувалась, що свідчило про роль динамічного фактора в їхньому виникненні.

*Ключові слова:* ремоделювання судин, мозковий кровотік, вплив еналаприлу.

## REMODELLING OF EXTRACRANIAL ARTERIES AND CEREBRAL BLOOD CIRCULATION CONDITION OF PEOPLE WITH HYPERTONIC DISEASE

*V.K. Serkova, Ijad Salakh Abu Shaira*

The indices of remodelling of extracranial vessels and cerebral blood circulation condition were studied at 46 peoples with hypertonic disease of II stage. The indices were characterized by considerable thickening of inner and middle coats of vessel's wall (tunica intima and tunica media), by presence of stenosis of carotid arteries at (32±4,3) % and their deformation at (83,0±7,4) % of sick on hypertension, by lowering of linear, volumetrically and averaged by the time speed of blood circulation, with reduction of pulsation index at the same time. Performed 3 month therapy with ENALAPRIL promoted the decrease of blood pressure at 65 % of sick people, mainly owing to GPVR (general peripheral vessel resistance) decrease, leasing of vessel wall thickness and extension of it's internal space, increasing of linear, volumetrically speed of blood circulation. The influence on atherosclerotic changes in carotid arteries was not expressed, that testified about definite role of dynamic factor in their development.

*Keys words:* hypertonic disease, remodelling of vessels, cerebral blood circulation, Enalapril influence.



## РОЛЬ НР-ИНФЕКЦИИ В ЭТИОЛОГИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

А.И. Гоженко, А.А. Авраменко, Е.В. Садовник

Одесский государственный медицинский университет  
Николаевская городская больница № 3

Обследовано 324 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, желудка, анастомоза. У всех больных в активную фазу заболевания была выявлена НР-инфекция с высокой степенью обсеменения хотя бы в одном из обследованных отделов желудка. Стрессовые ситуации предшествовали новому обострению в 39,5 % случаев и лишь в 50,1 % случаев совпадали с гиперацидностью желудочного сока, которая, в свою очередь, выявлена лишь в 50,9 % случаев.

**Ключевые слова:** НР-инфекция, стресс, гиперацидность желудочного сока.

Открытие в 1983 г. Б. Маршаллом и Д. Уорреном *Helicobacter pylori* (НР-инфекции) стало революцией в понимании этиологии язвенной болезни [1]. Результатом этих новых взглядов явилась теория американского гастроэнтеролога Шея, который попытался объединить ранее существовавшие взгляды на роль кислотно-пептического фактора как фактора агрессии против собственной слизистой желудочно-кишечного тракта, которая этот же фактор и вырабатывает, и роль НР-инфекции как стимулятора этой агрессии путем раздражения G-клеток, повышения концентрации гастрин-рилизинг фактора и уровня сывороточного гастрина с дальнейшей гиперпродукцией соляной кислоты, формированием желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке, колонизацией НР-инфекцией этих участков с дальнейшим язвообразованием (теория «протекшей крыши») [1]. Однако отсутствие в 30 % случаев метаплазии по желудочному типу в двенадцатиперстной кишке у больных с язвенной болезнью и возникновение дуоденальных язв при любом уровне кислотности желудочного сока не ставит эту теорию в разряд идеальных [1, 2]. Кроме того, эта теория не объясняет механизм образования язв в желудке и язв анастомозов.

Существует и стрессорная теория язвообразования [3], которая, как и предыдущая, не может объяснить локальность язвенного поражения, что вызывает необходимость выявления единого связывающего этиологического звена в язвенном процессе любой локализации.

**Материал и методы.** Обследованы 424 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), 30 — язвой желудка (ЯБЖ), 18 — язвой анастомоза (ЯА) после резекции желудка по различным показаниям. Для получения более достоверных данных были исключены пациенты, у которых при

обследовании присутствовал выраженный дуоденогастральный рефлюкс, и те, которые уже начали проходить курс антихеликобактерной терапии [4]. Из отобранных больных 285 с ЯБ ДПК, 24 с ЯБЖ и 14 с ЯА (всего 324) прошли полное комплексное обследование (фиброгастродуоденоскопия + тестирование на НР + внутрижелудочная рН-метрия).

Возраст обследованных больных составлял от 16 до 62 лет, длительность заболевания — от одного года до 36 лет. Мужчин было 215, женщин — 108. Верификацию язв проводили эзофагогастродуоденоскопией (эндоскоп UGI FP-7 фирмы «Фуджинон»). Наличие и степень обсеменения НР-инфекцией слизистой желудка определяли двойной методикой: тестом на уреазную активность и микроскопированием окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых брали во время эндоскопии из антрального отдела и тела желудка, а у больных с ЯА — из анастомоза и верхней трети тела желудка [5, 6]. Уровень кислотности желудочного сока определяли с помощью прибора ИКЖ по методике В.Г. Чернобрового [7].

Полное комплексное обследование больных выполняли в такой последовательности: сначала внутрижелудочная рН-метрия, потом — фиброгастродуоденоскопия с забором биопсийного материала для проб на НР при помощи щипцов через биопсийный канал. Исследования проводились утром, натощак, через 12–14 ч после последнего приема пищи.

**Результаты и их обсуждение.** У всех больных с ЯБ ДПК и ЯБЖ при фиброгастродуоденоскопии был подтвержден активный язвенный процесс на фоне хронического гастродуоденита, а у пациентов с ЯА — на фоне хронического гастрита культи желудка. Размеры язвенных дефектов в луковице двенадцатиперстной кишки колебались от 0,5 до 2,3 см, в желудке — от 1,5 до 3,5 см, в анастомозе — от 1,5 до 2,0 см.



При определении наличия хеликобактерной инфекции у 100 % обследованных был выявлен НР. У больных с сохраненной анатомией желудочно-кишечного тракта НР в 295 случаях (95,4 %) выявлялся в антральном отделе, в 302 (97,7 %) — в теле желудка. Уровень обсеменения слизистой и в антруме, и в теле желудка колебался от (+) до (+++), но у всех больных отмечалась высокая степень обсеменения (+++) хотя бы в одном из отделов желудка. У больных с резекцией желудка в области анастомоза НР выявлен в 10 случаях (71,4 %), в верхней трети — в 14 (100 %) с колебанием уровня обсеменения от (+) до (+++) с обязательным присутствием (+++) в одном из обследованных отделов.

При определении кислотности выявлены различные ее уровни (табл. 1). Если при ЯБ ДПК преобладала гиперацидность, то при ЯБЖ и ЯА — нормаацидность и гипоацидность. При анализе событий, предшествующих появлению язвенных дефектов (табл. 2),

Данные результаты логически объяснимы с точки зрения фазовости развития хронического гастродуоденита, на фоне которого развивается язвенный процесс, искусственного вмешательства в физиологию пищеварения при резекции и влияния стресса на иммунную систему.

Мы полагаем, что при первичном вселении в антральный отдел НР-инфекция стимулирует повышение уровня кислотности в результате раздражения G-клеток. В дальнейшем, по мере развития атрофических процессов в антруме, когда гормональная стимуляция ослабевает, НР ретроградно вселяется в тело желудка, увеличивая площадь своего заселения слизистой, при этом своей массой подавляя кислотность желудочного сока. В данной фазе развития процесса определяется нормаацидность и гипоацидность [1, 2, 8].

После резекции желудка происходит искусственное сведение уровня кислотности к низким цифрам из-за изменения анатомии и

Таблица 1. Численность больных язвенной болезнью с различной локализацией язвенных дефектов в зависимости от уровня кислотности

Локализация язвенных дефектов	Гиперацидность выраженная		Гиперацидность умеренная		Нормаацидность		Гипоацидность умеренная		Гипоацидность выраженная	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Двенадцатиперстная кишка	55	19,3	103	36,2	61	21,4	42	14,7	24	8,4
Желудок	3	12,5	3	12,5	7	29,2	6	25	5	20,8
Анастомоз	—	—	1	7,2	3	21,4	3	21,4	7	50

Таблица 2. Численность больных язвенной болезнью с разной локализацией язвенных дефектов в зависимости от фона, на котором они формируются

Локализация язвенных дефектов	Стрессорный фон		Иной фон	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Двенадцатиперстная кишка	123	43,12	162	56,88
Желудок	4	16,67	20	83,33
Анастомоз	1	7,14	13	92,86

стрессовые ситуации отмечались лишь в 39,63 % случаев, и лишь в 51,52 % случаев они совпадали с гиперацидностью, которая, в свою очередь, была выявлена лишь в 50,9 % случаев. Единственное, что объединяет всех больных, так это наличие на слизистой желудка НР-инфекций при определенной высокой концентрации в активную фазу язвенного процесса.

физиологии органов желудочно-кишечного тракта [9]. В дальнейшем медикаментозная санация НР практически не проводится [10], что создает лучшие условия для жизнедеятельности хеликобактерной инфекции и, прежде всего, для ее размножения.

При стрессе, который отмечался задолго до клинических проявлений активного язвенного процесса, происходит резкая ингибция иммунной системы [11], что приводит к улучшению условий для ускоренного пложения НР-инфекции. В дальнейшем происходит переход к более ярко выраженному патологическому процессу — язвенному.

Таким образом, можно сделать вывод, что независимо от того, на фоне чего происходит формирование язвенного процесса (фазовость развития хронического гастрита В, искусственное подавление кислотности из-за оперативного вмешательства или ингибция иммунной системы в результате стрессов), в основе ее лежит высокий уровень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией.



## Список литературы

1. *Передерий В.Г.* Язвенная болезнь или пептическая язва? К., 1997. 158 с.
2. *Авраменко А.О., Чеботарьов О.П.* Механізми взаємозв'язку обміненія слизової гастродуоденальної зони НР-інфекцією і рівня кислотності шлункового соку у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Вісн. морськ. медицини 2000; 1: 60–63.
3. *Авраменко А.О., Макулькін Р.Ф., Даниленко А.І.* Сучасні уявлення про етіологію та патогенез виразкової хвороби. Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині. Додаток до Одеськ. мед. журн. 1999; 133–137.
4. *Авраменко А.О.* Вплив деяких екзогенних і ендогенних факторів на рівень кислотності і ступінь обміненія слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*. Одеськ. мед. журн. 1998; 6: 54–56.
5. *Ильченко А.А., Смотрова И.А., Жуховицкий В.Г.* Выявление пилорических кампилобактеров. Сов. медицина 1990; 4: 19–22.
6. *Старостин В.Д., Петрутик А.В.* Экспресс-метод диагностики инфицированности *Сampylobacter pylori* желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. медицина 1989; 8: 50–51.
7. *Чернобровый В.Н.* Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации). Винница, 1991: 3–12.
8. *Циммерман Я.С.* Пилорические кампилобактеры, хронический гастрит и язвенная болезнь. Сов. медицина 1991; 7: 34–37.
9. *Самсонов М.А., Лоранская Т.Н., Нестерова А.П.* Постгастрорезекционные синдромы. М.: Медицина, 1984: 109–114.
10. *Харнас С.С., Самохвалов А.В., Ларьков Р.Н.* Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни. Хирургия 2000; 6: 56–62.
11. *Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 253 с.

## РОЛЬ НР-ІНФЕКЦІЇ В ЕТІОЛОГІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

*А.І. Гоженко, А.О. Авраменко, Е.В. Садовник*

Було обстежено 324 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, шлунка, анастомозу. В усіх хворих в активну фазу захворювання була виявлена НР-інфекція з високим рівнем обміненія хоча б в одному з обстежених відділів шлунка. Стресові ситуації передували новому загостренню в 39,5 % випадків і лише в 50,1 % випадків збігалися з гіперацидністю шлункового соку, котра, у свою чергу, виявилась лише в 50,9 % випадків.

*Ключові слова:* НР-інфекція, стрес, гіперацидність шлункового соку.

## ROLE OF HP-INFECTION IN ETIOLOGY OF ULCEROUS DISEASE

*A.I. Gozhenko, A.A. Avramenko, E.V. Sadovnik*

324 ulcerous patients were examined with a careful collection of anamnesis on the causes preceding the acute condition: duodenal ulcer, ulcer of the stomach, ulcer of anastomose. HP-infection with a high seeding rate was established in all patients in the active phase of disease at least in one of the checked up portions of the stomach. The stress situations preceded a new acute condition in 39,5 % of cases and only in 50,1 % of cases coincided with the hyperacidity of gastric juice which, in its turn, was established only in 50,9 % of cases.

*Key words:* HP-infection, stress, hyperacidity of gastric juice.



## ДИНАМІКА АНДРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ І ФУНКЦІЯ ГОНАД ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ, ЩО ПІДСИЛЮЄ ДІЮ АНДРОГЕНІВ, У ХЛОПЧИКІВ З ПОРУШЕННЯМИ ПУБЕРТАТОГЕНЕЗУ

*О.М. Демченко, В.О. Бондаренко, Є.М. Коренєва, Є.І. Скорняков*

*Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського  
АМН України, м. Харків*

Досліджена терапевтична ефективність схеми лікування, яка направлена на активацію ендогенних гонадотропінів у хворих, що мають синдром недостатності чоловічого пубертату в залежності від особливостей дисморфотипії. Встановлено, що клінічними маркерами, які є обґрунтуванням для використання терапії, спрямованої на посилення андрогенізації при санації недостатності пубертату, слід вважати синдроми евнухоїдно-гіноїдної та інфантильно-евнухоїдної дисморфотипії. Показано, що основним механізмом дії терапії, спрямованої на підсилення андрогенізації, є підвищення співвідношення тестостерон-естрадіол, яке зумовлене найбільшою мірою зниженням естрогенізації. Отримані дані дозволяють диференціювати застосування схеми активації андрогенного ефекту, яка підвищує рівень реабілітації хворих з затримкою пубертату.

**Ключові слова:** андрологічний статус, функція гонад, порушення пубертатогенезу.

Затримка статевого розвитку у хлопчиків і підлітків є однією з найбільш розповсюджених ендокринопатій та складає, за даними деяких авторів, від 3,03 до 9 % [1, 2].

Попередні наші дослідження свідчать, що патологія пубертату може бути зумовлена не тільки змінами функції гіпофізу і гонад, але й порушеннями програми реалізації гормонів, зокрема тестостерону [3]. Тому використання замісної та стимулюючої гормонотерапії доцільно тільки у випадках класичного первинного та вторинного гіпогонадізму, коли маніфестується значне зниження продукції тестостерону і гонадотропних гормонів, обумовлене патологією сім'яників або гіпоталамо-гіпофізарного комплексу [4]. У випадках гіпореалізаційних диспрограми форм пубертатопатій, які спостерігаються значно частіше, ніж класичні форми гіпогонадізму, доцільно призначати схеми терапії, що підсилюють реалізацію дії ендогенних гонадотропних і статевих гормонів [5].

Крім того, відомо, що ефективність гормонореалізуючих методів терапії залежить від тих або інших варіантів змін у морфотипі (дисморфотипій), які спостерігаються у хлопчиків з затримкою пубертату. Враховуючи це, ми вирішили вивчити, яким чином змінюються параметри андрологічного статусу і функція статевих залоз під впливом терапії, спрямованої на підсилення дії ендогенних андрогенів у хлопчиків з різними формами порушень пубертатогенезу.

**Матеріал і методи.** У 27 хворих хлопчиків у віці 12,5–13,5 років з недостатністю пубертату

досліджені деякі показники андрологічного та гормонального статусу до лікування і через 6 міс після терапії, спрямованої на підсилення дії ендогенних андрогенів.

З метою отримання даних для диференційного підходу до терапії оцінювали її ефективність за динамікою індексу маскулізації (ІМ) в залежності від варіанта дисморфотипії [6].

Хворих було поділено на три групи: з інфантильною (8 чол.); інфантильно-евнухоїдною (8 чол.) і гіпоматураційною (сполучена інфантильності з низькорослістю, 6 чол.) дисморфотипією скелета. Групою порівняння були 5 хлопчиків з евнухоїдно-гіноїдною дисморфотипією, зумовленою класичною тестикулярною недостатністю. Контрольну групу склали 10 практично здорових хлопчиків того ж віку.

Всім хворим призначали комплексну терапію протягом 1 міс за схемою:

- аевіт по 1,0 мл внутрішньом'язово через добу — всього 15 ін'єкцій;
- вітамін В1 3 %-вий по 1,0 мл внутрішньом'язово через добу — всього 15 ін'єкцій;
- метиландростендіол по 0,01 два рази на добу;
- метіонін по 0,25 два рази на добу.

Під впливом даної терапії підсилюється андрогенізація організму, тому що вітамін В<sub>1</sub> виконує роль синергіста андрогенів, вітамін А є інгібітором естрогенів, вітамін В<sub>1</sub> переводить активні естрогени в менш активні їх форми, а метіонін і метиландростендіол впливають на якість внутрішньоклітинного метаболізму статевих гормонів, активуючи їх дію [5, 6].



До та після терапії у хворих вивчали рівні тестостерону (Т) і естрадіолу ( $E_2$ ) у сироватці крові за допомогою імуноферментних методів.

Отримані дані були статистично оброблені.

**Результати та їх обговорення.** Раніше нами було встановлено, що у здорових осіб у віці 12–15 років річний приріст ІМ у середньому складає 0,6 од. і величина належного ІМ (який мусить бути для даного віку) визначається рівнянням:  $1,8 + (\text{вік} - 11) \times 0,6$  [5].

Вимірювання в контрольній групі підтвердили це ствердження. Початковий ІМ, який складав 3 од., за 6 міс збільшився на 0,3 од., а за 12 міс — на 0,7 од. Середні значення ІМ у всіх групах хворих до лікування були суттєво нижчими за контрольну величину, відстаючи від вікової норми на 0,7–1,1 ум. од., що відповідає 14–22 міс.

Після курсу лікування середні значення ІМ збільшились у всіх досліджуваних групах (табл. 1). При цьому найбільш суттєвий приріст ІМ відмічався при інфантильно-євнухій (+1,2 од.) і євнухійно-гіноїдній (+0,8 од.), а найменший — при гіпоматураційній (0,3 од.) дисморфотипії.

Слід відмітити, що в групах з інфантилізмом і гіпоматурацією середні значення ІМ не

досягали після лікування контрольних величин, хоча динаміка його відповідала віковому приросту (0,3 од.) у здорових осіб.

Відомо, що для препубертату характерна інфантильна будова тіла. В першій фазі пубертату відмічається незначна євнухійність скелета та тенденція до регресії інфантильних ознак морфотипії, у другій — в нормі відбувається швидка регресія як гіпоматураційних, так і гіпомаскулінних ознак.

У зв'язку з цим можна припустити, що використана нами схема лікування більшою мірою усуває гіпомаскулізацію морфотипу, яка визначається, насамперед, порушенням тестостерон-естрадіолового співвідношення на користь останнього.

З метою підтвердження цього припущення проаналізували динаміку співвідношення під впливом проведеної терапії (табл. 2).

Згідно з нашими попередніми даними в препубертаті вміст Т і  $E_2$  в крові практично однаковий як у здорових осіб, так і осіб з центральними і периферичними формами гіпогонадізму. У здорових у першій фазі пубертату рівень Т зростає в середньому в 3, а  $E_2$  — тільки в 1,5 рази, а в другій — в 10 і 3,5 рази в порівнянні з препубертатним рівнем. При цьому співвідношення Т/Е збільшується в середньому з 70 до 200.

Таблиця 1. Динаміка індексу маскулізації (ІМ) під впливом комплексної терапії, спрямованої на підсилення андрогенізації організму в залежності від типу дисморфотипії ( $x \pm Sx$ )

Тип дисморфотипії	ІМ, ум. од.		р
	до лікування	після лікування	
Євнухійно-гіноїдний	2,30±0,11	3,10±0,08	<0,01
Інфантильно-євнухійний	2,00±0,04	3,20±0,06	<0,01
Інфантильний	1,90±0,05	2,40±0,05	<0,05
Гіпоматураційний	1,80±0,07	2,10±0,11	<0,05

Таблиця 2. Динаміка вмісту статевих гормонів у сироватці крові під впливом терапії, спрямованої на підсилення андрогенізації організму в залежності від типу дисморфотипії, ( $x \pm Sx$ ) нмоль/л

Тип дисморфотипії	До лікування		Після лікування	
	Т	$E_2$	Т	$E_2$
Євнухійно-гіноїдний	1,8±0,033	0,035±0,0011	1,85±0,055*	0,019±0,009**
Інфантильно-євнухійний	2,6±0,15	0,038±0,0018	2,8±0,18*	0,026±0,0018**
Інфантильний	1,9±0,08	0,015±0,009	2,2±0,18*	0,02±0,0015*
Гіпоматураційний	2,5±0,12	0,024±0,0012	2,8±0,18*	0,026±0,0018*
Контрольні дані:				
препубертатні <12 років	1,15±0,08	0,018±0,0007	—	—
перша фаза пубертату 12–14 років	3,4±0,13	0,025±0,0012	—	—

\*  $p > 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .



Центральні форми гіпогонадізму характеризуються означеною віковою динамікою Т і  $E_2$  в першій фазі пубертату, зниженням Т і підвищенням  $E_2$  в другій, а при периферичних формах відзначається зниження Т і підвищення  $E_2$  як в першій, так і в другій фазі пубертату.

Оцінка показників вмісту в крові Т і  $E_2$  свідчить про значне зниження андрогенізації (співвідношення Т/ $E_2$ ) у пацієнтів з евнухоїдно-гіноїдною та інфантильно-евнухоїдною дисморфотипією, тобто у пацієнтів, курс лікування яких призвів до нормалізації ІМ. Цікаво, що після лікування рівень Т практично не змінився, а  $E_2$  вірогідно знизився.

У групі з «чисто» інфантильною дисморфотипією відзначалось помірне зниження як Т, так і  $E_2$ , при цьому співвідношення Т/ $E_2$  відповідало нормі. Після курсу лікування не відзначалось суттєвої зміни цих показників.

Парадоксально, але в групі з гіпоматураційною дисморфотипією, при якій відмічається найменший терапевтичний ефект, середні величини Т і  $E_2$  відповідали віковій нормі і їх змін під впливом терапії не спостерігалась.

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що евнухоїдно-гіноїдна та інфантильно-евнухоїдна дисморфотипії мо-

жуть бути інформативними клінічними маркерами для обґрунтування можливості використання терапії, спрямованої на поліпшення андрогенізації. Запропонована схема лікування є високоефективною при цих формах дисморфотипії, а основним механізмом її дії є збільшення співвідношення Т/ $E_2$ , яке «виліплює» морфотип.

Затримка пубертатної динаміки морфотипу на стадії інфантильності скелета, особливо при сполученні її з низкорослістю, є найбільш складним варіантом для терапії. Це зумовлено, мабуть, тим, що процеси матурації та маскулізації мають неоднозначні гормональні механізми. Тому необхідна подальша розшифровка «поломів» цих механізмів і пошук засобів їх усунення.

#### Висновки

1. Клінічними маркерами, які є обґрунтуванням для використання терапії, спрямованої на підсилення андрогенізації при санації недостатності пубертату, слід вважати синдроми евнухоїдно-гіноїдної та інфантильно-евнухоїдної дисморфотипії.

2. Основним механізмом дії терапії, спрямованої на підсилення андрогенізації, є підвищення співвідношення Т/ $E_2$ , зумовленого більшою мірою зниженням естрогенізації.

#### Список літератури

1. Лучицький Є.В., Смирнова Н.М., Кобяков С.К. та ін. Комплексна оцінка соматостатевого розвитку юнаків в період становлення пубертатії. Сб. научн. трудов Симпозиума с междунар. участием. Бесплодие: Вспомогательные репродуктивные технологии — 2000. 27-28 мая 1999 г. К., 1999: 109-110.
2. Задержка полового развития. Под ред. Е.И.Плеховой. М.: Знание, 2000. 112 с.
3. Демченко А.Н. Санація препубертатных андропатий. Ендокринолог. 1999; 4, 2: 226.
4. Имшинецкая Л.П. Гипогонадизм. Сексология и андрология. Под ред. А.Ф. Возианова, Н.И. Горпинченко. К.: Абрис, 1997: 487-534.
5. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекомендации. Укр. НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний. Сост. А.Н. Демченко. Харьков, 2000. 16 с.
6. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: Метод. рекомендации. Харьк. НИИ эндокринологии и химии гормонов. Сост. А.Н. Демченко, И.А. Черкасов. Харьков, 1978. 22 с.

#### ДИНАМИКА АНДРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ФУНКЦИИ ГОНАД ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЕРАПИИ, УСИЛИВАЮЩЕЙ ДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕНОВ, У МАЛЬЧИКОВ С НАРУШЕНИЯМИ ПУБЕРТАТОГЕНЕЗА

А.Н. Демченко, В.А. Бондаренко, Е.М. Коренева, Е.И. Скорняков

Исследована терапевтическая эффективность схемы лечения, направленной на активацию эндогенных гонадотропинов у больных с синдромом недостаточности мужского пубертата в зависимости от особенностей дисморфотипии. Установлено, что клиническими маркерами, которые являются основанием для использования терапии, направленной на усиление андрогенеза при санации недостаточности пубертата, следует считать синдромы евнухоидно-гипоидной и инфантильно-евнухоидной дисморфотипии. Показано, что основным механизмом действия терапии, направленной на усиление андрогенеза, является повышение соотношения тестостерон-эстрадиол, обусловленное в большей степени снижением эстрогенеза. Полученные данные позволяют дифференцировать применение схемы активации андрогенного эффекта, что повышает уровень реабилитации больных с задержкой пубертата.

*Ключевые слова:* андрологический статус, функция гонад, нарушения пубертатогенеза.



---

**DYNAMICS OF ANDROLOGICAL STATUS AND FUNCTION OF GONADS UNDER INFLUENCE OF THERAPY ENHANCING ANDROGENIZATION IN BOYS WITH PUBERTY DISORDERS*****I.I. Demchenko, V.I. Bondarenko, E.I. Koreneva, E.I. Skornyakov***

Therapeutic efficiency of the treating scheme directed to endogenic gonadotrophins in patients with male puberty insufficiency syndrome depended on dysmorphotypical peculiarities was investigated. It is found that syndromes of eunuchoid-gynoid dysmorphotypia should be considered clinical markers which are fundamental to androgenization-enhanced therapy when treating puberty insufficiency. It is shown that the key point of the therapeutic effect directed to androgenization strengthening is an increase of the proportion T/E conditioned considerably by estrogenization decrease. The data obtained make it possible to differentiate application of the activation scheme of androgenic effect providing growth of rehabilitation level in patients with delayed puberty.

*Key words: andrological status, gonads function, puberty disorders.*



## ПЕДІАТРІЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ*В.Г. Чернуский, О.И. Безкоровайная, В.Н. Коломенский**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены данные о применении иммунокорригирующей терапии и ее влиянии на восстановление иммунного гомеостаза у детей, больных бронхиальной астмой. Показано, что данный метод обеспечивает снятие аутоиммунных процессов, основанное на ингибиторном действии антиидиотипических антител, устраняя развитие и прогрессирование бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, иммунокорригирующая терапия, аутоиммунный процесс, антиидиотипические антитела,  $H_1$ -блокаторы гистамина.

Согласно Международному консенсусу бронхиальная астма (БА) рассматривается с позиций хронического воспаления, основу которого определяют прогрессирующие аутоиммунные реакции на бронхолегочных структурах [1–3].

Разнообразие клинико-патогенетических вариантов и сложности механизмов формирования БА определяются системными нарушениями иммунорегуляторных механизмов, которые составляют основу аутоиммунных процессов при этом заболевании. Нарушения кооперативного взаимодействия иммунорегуляторных клеток (супрессоров, хелперов, амплификаторов) могут стать причиной неконтролируемого синтеза антител, прорыва иммунологической толерантности («аллергического прорыва») и реакций гиперчувствительности в тканях стенки бронхов с клиническими проявлениями в виде бронхообструктивного синдрома. Поэтому одним из перспективных направлений в лечении БА является восстановление нормального иммунологического гомеостаза путем снятия аутоиммунного контроля структур бронхолегочного дерева [4–6].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния иммунокорригирующей терапии на аутоиммунный процесс при БА у детей.

**Материал и методы.** Проведены иммунокорригирующая терапия и обследование 69 детей, больных БА, с длительностью заболевания от 6 до 14 лет, аутоиммунные нарушения у которых оказались наиболее выраженными с возрастанием длительности течения

БА. При этом у 31 ребенка выявлена неатопическая, у 12 — смешанная, у 26 — атопическая форма БА.

Имунокорригирующая терапия проведена в период ремиссии по принципиально новому способу.

Предлагаемый способ аутогемотерапии состоит из двух основных этапов: 1) приготовление аутоантигена при обработке плазмы крови от детей, больных БА, антигистаминными препаратами; 2) аутоиммунизация больных детей выделенными комплексами плазмы аутокрови.

**Первый этап.** У ребенка из локтевой вены производят забор крови в объеме 5–8 мл, которую помещают в стерильную пробирку, содержащую 125–250 ЕД гепарина. После этого кровь отстаивают при температуре 4–10 °С в течение 30–40 мин до осаждения форменных элементов крови и получения плазмы. Плазму путем деконтирования освобождают от осадка форменных элементов, переливают в стерильную пробирку и затем добавляют 0,1% -ный раствор тавегила и 2% -ный раствор супрастина из расчета 0,2 мл тавегила и 0,05 мл супрастина на 1 мл плазмы. Смесь выдерживают при 4–10 °С в течение 2–3 ч до появления и осаждения хлопьевидного осадка белого или слегка желтоватого цвета. Для уплотнения осадка проводят центрифугирование при 50–83 с<sup>-1</sup> в течение 5–10 мин, после чего плазму сливают, а к осадку добавляют изотонический раствор хлорида натрия в избыточном количестве и проводят повторное центрифугирование. К от-



Таблица 1. Аутоиммунные показатели у детей, больных БА, до и после иммунокорректирующей терапии, ( $M \pm m$ ) ЕД

Клиническая форма БА	Течение БА	Кол-во больных	Антиген		
			трахеи	бронхов	легких
Неатопическая (n=31)	Легкое	9	0,082±0,012	0,198±0,020	0,274±0,028
			0,038±0,006	0,097±0,013	0,123±0,017
	Средней тяжести	12	0,110±0,014	0,309±0,037	0,308±0,032
			0,062±0,010	0,176±0,021	0,183±0,024
	Тяжелое	10	0,134±0,016	0,277±0,028	0,326±0,037
			0,068±0,011	0,163±0,019	0,198±0,020
Смешанная (n=12)	Легкое	3	0,196±0,022	0,278±0,029	0,247±0,026
			0,084±0,013	0,154±0,021	0,162±0,021
	Средней тяжести	4	0,223±0,025	0,296±0,037	0,285±0,033
			0,112±0,014	0,131±0,018	0,182±0,028
	Тяжелое	5	0,273±0,025	0,326±0,040	0,303±0,035
			0,127±0,020	0,174±0,021	0,188±0,023
Атопическая (n=26)	Легкое	6	0,053±0,009	0,088±0,011	0,276±0,027
			0,024±0,006	0,049±0,008	0,159±0,020
	Средней тяжести	12	0,078±0,013	0,123±0,018	0,291±0,034
			0,040±0,007	0,067±0,011	0,167±0,022
	Тяжелое	8	0,150±0,020	0,164±0,026	0,343±0,041
			0,075±0,012	0,089±0,015	0,197±0,024

Примечания: 1. В числителе — значения до проведения терапии; в знаменателе — после;  $p < 0,05$ .  
2. Отрицательная реакция в значениях  $Q\phi = 0,0004$ ; слабоположительная —  $Q\phi = 0,1633$ ; положительная —  $Q\phi = 0,6411$ ; резко положительная —  $Q\phi = 1,4248$ .

Таблица 2. Иммунологические показатели у детей, больных БА,

Клиническая форма БА	Со, гем. ед	ЦИК, ед. опт. плот.	ЦИК/С
Норма	55,4±3,2	10-40	0,18-0,72
Неатопическая (n=31)	67,51±1,26	191,43±5,36	2,83±0,01
	56,12±2,35	58,64±3,17	1,04±0,02
Смешанная (n=12)	84,66±3,77	192,75±6,14	2,27±0,28
	47,50±1,16	68,25±3,25	1,43±0,04
Атопическая (n=26)	74,73±2,66	182,42±4,27	2,44±0,16
	57,27±1,46	73,68±4,44	1,28±0,08

Примечание. В числителе — значения до проведения терапии; в знаменателе — после;  $p < 0,05$ .

мытому осадку добавляют 2 мл изотонического раствора хлорида натрия, и осадок ресуспендируют встряхиванием до получения гомогенной взвеси.

**Второй этап.** Полученную гомогенную взвесь используют для внутрикожной иммунизации больного по следующей схеме: 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6 мл с интервалом между инъ-

екциями 2-3 дня при многоточечном введении используемого аутоантигена.

Все операции по обработке плазмы и введению конечного продукта проводятся в асептических условиях.

Контроль эффективности данного метода аутогемотерапии выполнен с помощью реакции определения иммунных агрегатов В.В. Кви-



рикадзе с соавт. (1984) с разработанными по оригинальной методике липополисахаридными антигенами трахеи, бронхов и легочной ткани, а также иммунологических методик: метод простой радиальной иммунодиффузии по Mancini (1965) для определения уровня иммуноглобулинов классов М, А, G в периферической крови; определение титра комплемента в сыворотке крови Л.С. Резникова (1967); исследование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) спектрофотометрическим способом селективной преципитации в 3,75% -ном полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000) по Haskova (1978); для определения сывороточного IgE использовали иммуноферментную тест-систему.

**Результаты и их обсуждение.** Применение иммунокорректирующей схемы аутогемотерапии при БА у детей выделенными из сыворотки крови комплексами аутоантител с H<sub>1</sub>-блокаторами гистамина обеспечивает снятие аутоиммунных процессов в бронхолегочной системе путем ингибирующего действия антиидиотипических антител (табл. 1).

Изучение аутоиммунных показателей применительно к исследуемым клиническим формам БА показало, что нарастание титров аутоантител к антигенам трахеи, бронхов и легочной ткани в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания является закономерным, что подтверждает ведущее значение аутоиммунных расстройств в усугубляющемся патогенезе заболевания. Применительно к неатопической форме БА установлено нарастание аутоантител к антигенам трахеи и бронхов при легком течении и к антигенам бронхов при

атопической форме БА. При атопической форме при легком и среднетяжелом течении определяется нарастание титров аутоантител к антигенам бронхов и легочной ткани при отрицательных значениях к антигенам трахеи. При тяжелом течении заболевания имеет место нарастание титров антител к антигенам трахеи, бронхов и особенно легочной ткани.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что иммунокорректирующая терапия по разработанному способу существенно снижает аутоиммунный статус, в отдельных случаях приводя к его полному исчезновению. При этом эффект иммунокорректирующей терапии не зависел от клинической формы БА, удлинял период ремиссии у данной группы детей от 3 до 6 мес, способствовал уменьшению частоты развития приступов БА у данного контингента детей, переводя тяжелое течение БА в среднетяжелое, а у некоторых детей — в легкое.

Имунокорректирующая терапия способствовала восстановлению показателей, характеризующих иммунологический гомеостаз (табл. 2). Наиболее отчетливый эффект отмечен по отношению к общей фракции системы комплемента, где при всех формах БА установлены нормальные значения показателей. Вследствие этого отмечена обратная динамика ЦИК и соотношения ЦИК/С, хотя оба эти показателя несколько превышали физиологические значения. При анализе изменений фракций иммуноглобулинов установлено, что иммунокорректирующая терапия несущественно влияла на дефицит IgM, зато IgA и IgG вос-

*до и после иммунокорректирующей терапии*

IgM, г/л	IgA, г/л	IgG, г/л	IgE, КЕ/л
1,52±0,04	1,2±0,06	13,18±0,38	35-70
1,20±0,02	1,58±0,01	8,87±1,14	84,74±4,58
1,48±0,01	1,16±0,09	12,74±1,28	65,42±3,12
1,25±0,10	1,42±0,05	8,83±1,22	149,25±5,19
1,33±0,03	1,41±0,01	14,33±1,05	76,12±4,10
1,50±0,26	2,48±0,13	9,34±0,92	279,03±6,26
2,46±0,32	1,53±0,26	15,57±2,16	111,57±5,18

среднетяжелом течении заболевания. При тяжелом течении определяется нарастание аутоантител не только к антигенам бронхов, но и к антигенам легочной ткани. Для смешанной формы БА соотношение аутоантител к исследуемым тканевым антигенам характеризуется практически равноценными значениями по всем антигенам, адекватным таковым при не-

становивались до нормальных значений, IgE имели отчетливую тенденцию к снижению.

Таким образом, разработанный способ иммунокорректирующей терапии, специфически направленный в отношении аутоиммунных нарушений, одновременно оказывает регуляторное воздействие на показатели иммунного гомеостаза детей, больных БА.



**Список литературы**

1. Беклемишев Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция. М.: Медицина, 1986. 256 с.
2. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 271 с.
3. Чернуский В.Г., Дикая Е.М., Холупяк И.Ю., Шевелева Н.Е., Филимонова Н.И. Эффективность иммунокорригирующей терапии бронхиальной астмы у детей на основе аутогемотерапии. Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней: Тез. докл. науч.-практ. конф. Харьков, 1993: 370.
4. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. М.: Медицина, 1991. 224 с.
5. Современные методы фармакотерапии хронического тонзиллита: Метод. рекомендации. Сост. И.Л. Дикий, В.Д. Яковенко, В.Ф. Филатов, В.И. Чуешов, В.Г. Чернуский. К., РМК МЗ УССР, 1990. 25 с.
6. Чернуский В.Г. Патогенетическое обоснование иммунотерапии бронхиальной астмы у детей. Вестн. проблем соврем. медицины 1995; 4: 124-127.

**ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ**

**В.Г. Чернуський, О.І. Безкоровайна, В.М. Коломенський**

Представлено дані про застосування імунокоригуючої терапії та її вплив на відновлення імунно-гомеостазу у дітей, хворих на бронхіальну астму. Показано, що даний метод забезпечує зняття аутоімунних процесів, що базується на інгібіторній дії антиідіотипічних антитіл, усуваючи розвиток і прогресування бронхіальної астми.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, імунокоригуюча терапія, аутоімунний процес, антиідіотипічні антитіла,  $H_1$ -блокатори гістаміну.

**USING OF IMMUNOCORRIGATING THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

**V.G. Chernuskiy, O.I. Beskorovainaya, V.N. Kolomenskiy**

Data about using the immunocorrigating therapy and its influence on a restoration of immune homeostasis in children with bronchial asthma is presented. There was pointed that this method provides the stoppage of autoimmune processes grounded on the inhibital influence of antiidiotypic antibodies canceling the development and progressing of bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, immunocorrigating, autoimmune process, antiidiotypic antibodies,  $H_1$ -histamine blockers.



## ХІРУРГІЯ

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ  
С КИШЕЧНЫМИ СВИЦАМИ

Ю.В. Пащенко

*Харьковский государственный медицинский университет*

Предложена оригинальная классификация осложнений искусственно наложенных кишечных свищей на различных этапах их функционирования. Это позволяет четко распределить усилия врачей на наиболее важные направления, своевременно обнаружить осложнения, адекватно реагировать на них и осуществлять направленную профилактику последних.

**Ключевые слова:** искусственные наружные кишечные свищи, дети, осложнения, классификация, реабилитация.

Хирургическая коррекция тяжелых пороков развития и запущенных форм заболеваний органов брюшной полости у детей на современном уровне порою невозможна без наложения кишечных стом как временного лечебного пособия.

Кишечные стомы составляют подавляющее большинство среди всех свищей в практике детского хирурга. Выключение низлежащих отделов кишечника из пассажа дает простор для фантазии в плане разработки сложнейших реконструктивно-пластических операций, особенно на дистальных отделах толстой кишки и промежности [1]. Не меньшие сложности возникают при выборе правильной тактики ведения кишечных стом, функционирование и осложнения которых при вынужденном длительном существовании начинают приобретать ведущую роль в цепи патологических механизмов, являющихся причиной неблагоприятных исходов лечения основного заболевания.

Отсутствие единой терминологии и классификации затрудняет этапную реабилитацию этой сложной категории больных, целью которой является максимальная адаптация маленького пациента к качественно различным периодам существования на этапах хирургической коррекции.

Лечебные свищи в работах детских хирургов рассматриваются либо как дополнительная проблема наружных кишечных свищей вообще, либо в контексте изучения какой-либо определенной патологии [1, 2].

Наибольшие сложности в обеспечении нормального функционирования после наложения кишечных стом возникают у детей в течение первого года жизни, когда быстрые темпы роста, активные изменения топографо-анатомических взаимоотношений слоев передней брюшной стенки, незрелость регуляции дигестивных процессов и неустойчивость микробной колонизации предрасполагают к возникновению осложнений. Продолжительность функционирования свища обусловлена чаще всего многоэтапным оперативным лечением. А ведь наложение свища, пусть даже на непродолжительное время, влечет за собой качественно новое состояние для больного и связано с выключением из пассажа целых отделов пищеварительного тракта, несущих важную функциональную нагрузку. Ранее было доказано, что отводящий отдел стомированной кишки при длительном выключении его из функции подвергается существенной инволюции [3]. Однако указания на атрофические изменения отключенного участка у детей носят преимущественно описательный характер, и до настоящего времени не сформулирована концепция синдрома «длительно отключенной кишки».

Отсутствие объективных критериев оценки возможности восстановления функции «отключенной кишки» при длительном отсутствии пассажа химуса требует детального изучения морфофункциональных изменений и определения мер профилактики связанных с этим осложнений. Реакция организма даже



при сходных ситуациях и уровнях наложения свища у разных детей выражена по-разному. В отдельных случаях свищи терминального отдела подвздошной кишки могут вести себя как «истощающие» вследствие выпадения регулирующего влияния «водителя ритма» и клапанного механизма илеоцекального угла [4]. В других наблюдениях до того адекватно функционирующие свищи неожиданно увеличивают дебит выделений вследствие присоединившегося инфекционного энтероколита, быстро приводя к декомпенсации защитных сил большого, особенно у детей раннего возраста.

В ходе реконструктивной операции по восстановлению естественного пассажа, даже если она производится в отдаленные сроки после первичного вмешательства, всегда происходит активация «дремлющей инфекции», роль которой не всегда в достаточной мере оценивается хирургами. Мацерация окружающей кожи, контаминация патологической микрофлорой и естественными симбионтами экобиоценоза кишечной трубки переводят операцию по закрытию свища в разряд «условно инфицированных», что всегда несет в себе угрозу несостоятельности кишечных швов [5]. Помимо этого, существуют специфические осложнения, обусловленные особенностями врожденных пороков развития и дефицитом пластического материала у детей.

При этом в литературе практически отсутствуют работы с анализом осложнений кишечного стом, особенностей их формирования, возрастных аспектов адаптационного периода, а также нарушений функции последних. Отдельные работы дают некоторую информацию о частоте грубых осложнений искусственных свищей, требующих хирургической коррекции иногда даже по экстренным показаниям, однако истинный учет всех осложнений невозможен без классификации последних [5, 6].

На основании литературных данных и собственного многолетнего опыта нами разработана следующая классификация, позволяющая осуществить этапную реабилитацию стомированных больных на всех этапах лечения.

#### Классификация осложнений искусственно наложенных свищей

##### I. Ранние осложнения:

- 1) отек стомы;
- 2) некроз выведенной кишки:
  - а) с перитонитом;
  - б) без перитонита;
- 3) ретракция стомы:
  - а) с перитонитом;
  - б) без перитонита;
- 4) нагноение раны;
- 5) парастомическая эвентрация;
- 6) кровотечение;
- 7) кишечная непроходимость;

8) абсцессы брюшной полости в зоне наложения свища;

9) перфорация.

##### II. Поздние осложнения:

- 1) перистомальный дерматит;
- 2) эвагинация (свободная или фиксированная);
- 3) стеноз (компенсированный, суб- и декомпенсированный);
- 4) грыжи (пери- и парастомальные);
- 5) ретракция свища;
- 6) парастомальные свищи;
- 7) внутренние свищи в зоне наложения свища;
- 8) престомиальный илеит, колит;
- 9) метаплазия слизистой;
- 10) синдром «длительно отключенной кишки».

##### III. Осложнения общего характера:

- 1) сепсис;
- 2) инфицирование мочевых путей у детей со свищами в мочевыделительную систему;
- 3) дисбактериоз;
- 4) истощение;
- 5) синдром короткой кишки.

Исходя из потребности изучения результатов лечения детей с искусственно наложенными свищами, весь период существования стомы разделили на несколько этапов: 1-й — наложение свища и его формирование; 2-й — функционирование свища; 3-й — закрытие свища и восстановление естественного пассажа.

Учитывая, что абсолютное большинство искусственных свищей являются полными, мероприятия 1-го этапа направили на лечение основного заболевания (в сложных случаях перитонита и кишечной непроходимости), адаптацию больного к отключению определенных участков пищеварительного тракта, выполняющих важную функцию в организме, а также лечение и профилактику ранних осложнений со стороны свища. Течение биохимических и метаболических процессов раннего адаптационного периода, на фоне синдрома полиорганной недостаточности, обусловленной основным заболеванием, требует использования специальных адаптогенов для стимуляции компенсаторно-приспособительных процессов организма («Даларгина» (синтетический аналог лейнкефалинов), «Лоперамида», полиферментной смеси и эубиотиков.

Приоритетами лечебной направленности на 2-м этапе считаем применение средств относительного уменьшения чрезмерных потерь через свищ (обусловленных патологической контаминацией алохтонной микрофлорой, нарушениями моторно-эвакуаторной функции и полостным пищеварением); обеспечение адекватной энтеральной алиментации; лечение и профилактику поздних осложнений



свища; стимуляцію отключенних отделов кишечника. Параллельно с названными реабилитационными мероприятиями на этом этапе выполняются реконструктивно-пластические операции на низлежащих участках пищеварительного тракта.

На этапе закрытия свища особое внимание уделяется использованию пред- и субоперационных средств для подавления «дремлющей инфекции» и микробной контаминации кишечной микрофлорой, снятию нагрузки с кишечных швов, электроэлиминации антибиотиков в зону анастомоза, электростимуляции и направленной колонизации желудочно-кишечного тракта, а также лечебной алиментации.

Этот этап может иметь свои специфические осложнения, обусловленные наложением свища в зоне илеоцекального угла, кото-

рый требуется удалить при реконструкции кишки, несостоятельностью швов с развитием перитонита или с образованием спонтанного свища, а также необходимостью повторного наложения стомы, вызванной перитонитом, синдромом «длительно отключенной кишки», нераспознанным гипо- или аганглиозом. Кроме того, из-за нагноения раны или дефицита пластического материала, особенно при необходимости реконструкции нескольких стом, может иметь место вентральная грыжа.

Разделение процесса лечения больных с искусственно наложенными внешними кишечными свищами на этапы позволяет четко распределять усилия врачей на наиболее важные направления, своевременно обнаружить осложнения, адекватно реагировать на них и осуществлять направленную их профилактику.

### Список литературы

1. *Притула В.П.* Первинний колоректальний анастомоз при лікуванні хвороби Гіршпрунга у дітей раннього віку. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2000. 19 с.
2. *Кривченя Д.Ю., Притула В.П., Слепов О.К. та ін.* Виникнення гнійно-запальних захворювань та ускладнень на етапах діагностики та хірургічного лікування складних вад розвитку у дітей. II Конгрес хірургів України. К.-Донецьк: Кліні. хірургія, 1998: 393-394.
3. *Яровенко И.А.* Колостома у дітей. Оценка морфофункционального состояния толстой кишки на этапах выполнения реконструктивно-пластических операций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 22 с.
4. *Заика В.А.* Хирургическая коррекция синдрома короткой кишки в растущем организме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1987. 22 с.
5. *Лохвицкий С.В., Баширов А.Б., Апендулов С.А., Дарвин В.В.* Восстановительные операции у больных с колостомой. Вестн. хирургии 1991; 5: 129-131.
6. *Воробьев Г.И., Михайляц Г.С., Олейников П.Н.* Классификация илеостом. Хирургия 1992; 2: 49-53.

### ПРОБЛЕМИ ПИТАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ З КИШКОВИМИ НОРИЦЯМИ

*Ю.В. Пащенко*

Запропоновано оригінальну класифікацію ускладнень штучно накладених кишкових норичь на різних етапах їхнього функціонування. Це дозволяє чітко розподіляти зусилля лікарів на найбільш важливі напрямки, вчасно знайти ускладнення, адекватно реагувати на них і здійснювати спрямовану профілактику останніх.

*Ключові слова:* штучні зовнішні кишкові норичі, діти, ускладнення, класифікація, реабілітація.

### PROBLEMS OF REHABILITATION OF CHILDREN WITH INTESTINAL FISTULAS

*Yu. V. Paschenko*

The author suggests the original classification of early, late and generalized complications of artificial fistulas in children at different stages of fistula functioning. Staging of the treatment process at artificial external intestinal fistulas allows to direct the doctors' efforts to most important directions which facilitates early detection of complications as well as adequate reaction to them and maintenance of purposeful prevention.

*Key words:* artificial external intestinal fistula, children, complications, classification, rehabilitation.



## ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН НЁБА

*В.И. Куцевляк, Ю.А. Литовченко, У.А. Фесенко, А.В. Любченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обсуждаются методы и результаты хирургической коррекции различных видов врожденных расщелин нёба у 280 детей в возрасте от 2 до 13 лет.

**Ключевые слова:** расщелины нёба, уранопластика, мезофарингоконструкция.

Врожденные расщелины губы и нёба являются наиболее встречающимися пороками развития лица. При этом отмечается тенденция к увеличению частоты рождения детей с такими пороками [1–3]. Если 30–40 лет назад на 1000 живых рожденных детей один был с расщелиной, то в настоящее время в разных регионах мира — от 1,3 до 2,0. Это является основанием для постоянного совершенствования лечения и быстрой реабилитации данной группы больных.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением за 10 лет находилось 280 детей с расщелиной нёба в возрасте от 2 до 13 лет. С изолированными расщелинами нёба было 96 детей (34 %), односторонние сквозные расщелины губы и нёба наблюдались у 137 (49 %), двусторонние — у 47 детей (17 %).

При пластике нёба использовали модификации методов von Langenbeck, F. Ernst, A.A. Лимберга, Ю.И. Бернадского, В.И. Заусаева, Л.В. Харькова [4–9].

Изолированные расщелины нёба оперировались в один этап в возрасте двух — двух с половиной лет; односторонние — в возрасте двух с половиной — трех лет в один этап с пластикой дефекта переднего отдела нёба перекидным лоскутом со стороны расщелины на 180°. Сквозные односторонние и двусторонние расщелины нёба оперировались в возрасте двух с половиной — трех с половиной лет в один или два этапа в зависимости от тяжести расщелины и состояния здоровья ребенка. Нами наблюдалась группа из 184 детей.

Всем детям до операции готовилась индивидуальная защитная пластинка из пластмассы, которая после операции фиксировалась на зубах фосфат-цементом на 5–7 дней. Предоперационная подготовка имела свои особенности, так как у детей с расщелинами нёба почти всегда имеется хронический ринит, назофарингит и синусит. Общим хирургическим принципом — не брать на плановую операцию больного ребенка с сопутствующими воспалительными заболеваниями — у этих детей приходится пренебречь, поскольку без хирургической коррекции дефектов они не излечатся

от хронических респираторных заболеваний. Достаточно того, чтобы эти болезни были не в стадии обострения, а лейкоцитоз не превышал 10 тыс. (10 Г/л).

**Изолированные расщелины нёба** у 41 ребенка доходили до резцового отверстия. Нёбные отростки верхней челюсти и горизонтальные пластинки нёбной кости располагались в горизонтальной плоскости. Дефект нёба был по средней линии; верхушка его полукруглая, реже заострена. Ширина расщелины на границе твердого и мягкого нёба составляла от 10 до 26 мм. Расстояние от нёба до задней стенки глотки — от 16 до 20 мм.

У 55 больных дефект мягкого нёба сочетался с дефектом твердого нёба, доходившим до половины его длины. Из этого числа у 23 пациентов имелось видимое незаращение в области твердого нёба, которое сочеталось с дефектом подслизистой длиной от 6 до 20 мм, или оно доходило до резцового отверстия. Ширина дефекта на границе твердого и мягкого нёба составляла от 9 до 25 мм, расстояние от нёба до задней стенки глотки — от 16 до 20 мм.

У всех детей прикус ортогнатический, недоразвития верхней челюсти не наблюдалось. Речь нарушена, отмечалась открытая гнусавость.

**Методика операции при изолированных расщелинах нёба.** Для уменьшения кровотечения и облегчения препарирования в ткани нёба вводили 0,25% -ный раствор новокаина в количестве до 5 мл. Освежали края расщелины. При узкой расщелине иссекали полоски слизистой с каждой стороны до 1,0 мм, при широкой — отсекали ткани по внутреннему краю расщелины. Широко препарировались слизистая носа, полости рта, мышцы мягкого нёба. Затем формировали нёбный лоскут, используя разрезы Лангенбека, Львова, Эрнста. При ширине расщелины до 12 мм разрез Эрнста был до 5 мм, при ширине расщелины больше 12 мм разрез продолжался от бугра верхней челюсти до середины крылочелюстной складки. Мобилизацию нёбного лоскута проводили пересечением слизистой носа по заднему краю твердого нёба и резекцией зад-



невнутреннего кольца большого нёбного отверстия, вытягивали сосудисто-нервный пучок из крылонёбного канала. При небольшом разрезе Эрнста проводили снятие с крючка крыловидного отростка мышцы, натягивающей мягкое нёбо, и широко отслаивали мышцы вдоль фасции Вебера-Лилля до основания крыловидного отростка основной кости, проводя мезофарингоконстрикцию. При удлиненном разрезе Эрнста отсекали переднюю часть внутренней пластинки крыловидного отростка основной кости вместе с крыловидным отростком и широко отслаивали мышцы вдоль фасции Вебера-Лилля. Ткани мобилизовали до свободного соприкосновения по средней линии, ретротранспозиция выполнялась с гиперкоррекцией, чтобы язычок мягкого нёба лежал на задней стенке глотки. Ткани ушивались послойно в три этажа рассасывающимися швами.

Использовали тампон с ксероформом и устанавливали защитную пластинку.

Ближайшие результаты лечения свидетельствуют о восстановлении анатомической формы нёба у 91 больного (95%), у четырех больных было расхождение швов на язычке мягкого нёба, а у одного образовался дефект 0,4x0,4 см в области вершины расщелины у резцового отверстия. Через год провели исследование функции нёбно-глоточного смыкания методом «надувания»: негативной проба было у 6 больных, у остальных 90 — позитивной. Грубых рубцов по крылочелюстной складке не наблюдалось.

Оценка речи после специального логопедического лечения показала, что из 72 больных, прошедших курс лечения, нормальная речь была у 48, хорошая — у 23, понятная — у одного.

отличалась пластикой переднего отдела твердого нёба.

**Сквозные односторонние расщелины нёба** наблюдались у 137 пациентов. Из них левосторонних было 77, правосторонних — 60. При этой форме расщелина проходит по альвеолярному отростку между резцом и клыком, иногда между первым и вторым резцом. Ширина ее доходит до 6 мм. Нёбо делится на две части: большую и меньшую. Большой фрагмент в переднем отделе спаян с межчелюстной костью. Меньший фрагмент недоразвит, смещен к средней линии и назад. Ширина расщелины в области линии «А» была от 10 до 26 мм. Расстояние от нёба до задней стенки глотки составляло от 16 до 20 мм.

У всех детей отмечалось отставание в росте верхней челюсти на стороне расщелины, гипертрофия слизистой носа. Речь — открытая гнусавость.

**Методика операции при сквозной односторонней расщелине нёба:**

1-й этап — закрытие дефекта альвеолярного отростка. Разрез слизистой оболочки и надкостницы проводили параллельно краю дефекта альвеолярного отростка, отступив от него на расстояние, равное половине ширины дефекта, с одной и другой стороны. Слизисто-надкостничные лоскуты с обеих сторон дефекта альвеолярного отростка отслаивали, перекидывали на 180° в сторону дефекта и сшивали между собой (рис. 1, а). В области переходной складки проводили горизонтальный разрез до четвертого — пятого зуба, отступив от шеек зубов на 1–2 мм. Далее продолжали разрез по переходной складке вверх, в виде «кочерги», до бугра верхней челюсти (рис. 1, б). Затем отслаивали созданный трапециевидный лоскут, пересекали его пополам основанием к переходной

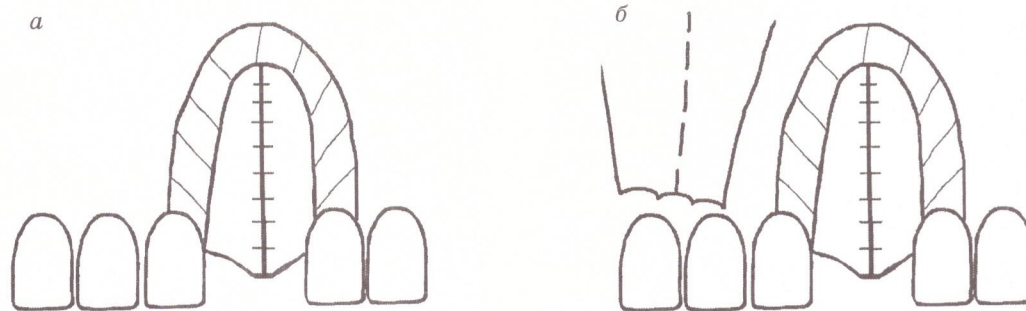


Рис. 1. Закрытие дефекта альвеолярного отростка: а — 1-й этап; б — 2-й этап

Таким образом, результаты лечения детей с изолированными расщелинами нёба подтверждают хорошие результаты лечения данной патологии.

Хирургическая тактика при сквозных односторонних и двусторонних расщелинах нёба

складке, укладывали на раневую поверхность альвеолярного отростка и сшивали между собой. Для его мобилизации пересекали надкостницу и передний языкообразный лоскут сшивали с нёбным лоскутом, полностью перекрывая расщелину в переднем отделе.



2-й этап — закрытие дефекта переднего отдела твердого нёба. На здоровой стороне выкраивали лоскут с питающей ножкой в области сошника. Для этого костную основу нёба со стороны сошника разделяли пополам и от этой точки рассекали слизисто-надкостничный лоскут до клыка, от него продлевали разрез по шейкам резцов до расщелины. Образовавшийся лоскут отслаивали от кости до расщелины, переворачивали на  $180^\circ$  и перекрывали расщелину. Часть лоскута, касающуюся тканей противоположной части нёба, освежали удалением эпителия острым путем (рис. 2, а).

3-й этап не отличался от операции при изолированных расщелинах нёба.

**Сквозные двусторонние расщелины нёба** относятся к самым тяжелым аномалиям. При

кости делали Т-образный разрез, слизисто-надкостничный лоскут отслаивали, поворачивали в расщелину на  $180^\circ$ . От середины костной расщелины нёба делали поперечный разрез нёба на длину, равную половине ширины расщелины в этом участке. Затем разрез поворачивали на  $90^\circ$  и рассекали до альвеолярного отростка, вдоль шеек зубов доходили до расщелины. Образовавшийся прямоугольный лоскут с питающей ножкой в области расщелины отслаивали, поворачивали на  $180^\circ$  в расщелину и сшивали с лоскутом с сошника. Накладывали швы на лоскуты с альвеолярного отростка (рис. 2, б).

3-й этап проводится через 3–4 мес или сразу и не отличается от операции при сквозной односторонней расщелине нёба. Для разрезов

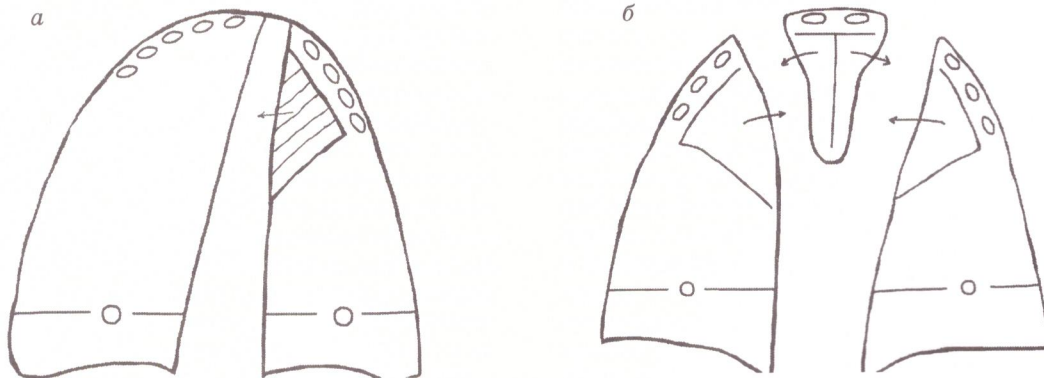


Рис. 2. Закрытие дефекта переднего отдела твердого нёба: а — при односторонней расщелине; б — при двусторонней

этой форме расщелина в переднем отделе проходит с двух сторон межчелюстной кости, в которой находится 4 или 2 резца. Межчелюстная кость обычно находится впереди альвеолярных отростков, края которых сближаются позади нее. Нёбные отростки и половинки мягкого нёба сильно недоразвиты. Ширина расщелины в области альвеолярного отростка доходила до 4 мм, в области линии «А» — от 12 до 24 мм. Расстояние от нёба до задней стенки глотки составляло 17–20 мм.

*Методика операции при сквозной двусторонней расщелине нёба:*

1-й этап — закрытие дефектов альвеолярного отростка — аналогичный таковому при односторонней сквозной расщелине.

2-й этап — закрытие дефекта переднего отдела твердого нёба. На сошнике и резцовой

Эрнста использовали тампоны с ксероформом и йодоформом. Устанавливали защитную пластинку.

Ближайшие результаты лечения свидетельствуют о восстановлении анатомической формы нёба у 150 (82 %) больных, у 34 (18 %) наблюдались дефекты в переднем отделе нёба. Через год проведенное исследование функции нёбно-глоточного кольца методом «надувания» выявило позитивную пробу у 145 (79 %) пациентов. Нормальная речь отмечена у 100 (54 %) больных, хорошая — у 40 (22 %), понятная — у 44 (24 %) больных.

Таким образом, результаты лечения детей со сквозными односторонними и двусторонними расщелинами нёба свидетельствуют о необходимости улучшения реабилитации данной группы больных.

#### Список литературы

1. Волкова Г.С. Поширеність уроджених вад розвитку щелепно-лицьової ділянки і плановане надання медико-профілактичної допомоги: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Полтава, 1999. 16 с.
2. Беляков С.В., Фролова А.Е., Загирова А.Ф. и др. Врожденные пороки развития лица и челюстей у детей. *Стоматология* 1996; 75, 1: 61–63.
3. Харьков Л.В., Шоу В., Семб Г. Обзор состояния помощи детям с несращениями верхней губы и нёба в европейских странах. *Вісник стоматології* 2001; 3: 55–59.



4. von Langenbeck В.К.К. Operation der angeborenen totalen Spaltung des harten Gaumens nach einer neuer Methode. Dtsch. Klinik 1861; 13: 231.
5. Ernst F. Zur Frage der Gaumenplastik. Zentral. Chir. 1925; 52: 464.
6. Лимберг А.А. Радикальная уранопластика. Интерламинарная остеотомия. Резекция задней стенки нёбного отверстия. Журн. совр. хирургии 1927; 2, 5: 809.
7. Бернадский Ю.И. О технике радикальной операции при широких врожденных расщелинах твердого и мягкого нёба. Стоматология 1953; 2: 26–29.
8. Заусаев В.И. Модификация операции закрытия врожденных дефектов нёба. Стоматология 1953; 1: 59–61.
9. Харьков Л.В. Хирургическое лечение врожденных несращений нёба. К., 1992. 196 с.

#### ЛІКУВАННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ЩІЛИН ПІДНЕБІННЯ

**В.І. Куцевляк, Ю.О. Литовченко, У.А. Фесенко, О.В. Любченко**

Обговорюються методи й результати хірургічної корекції різних видів природжених щілин піднебіння у 280 дітей віком від 2 до 13 років.

**Ключові слова:** щілини піднебіння, уранопластика, мезофарингоконстрикція.

#### CLEFT PALATE MANAGEMENT

**V.I. Kutsevliak, Yu.O. Lytovchenko, U.A. Fesenko, A.V. Liubchenko**

Methods and results of plastic surgery for different kinds of cleft palate in 280 children aged 2 to 13 years are discussed.

**Key words:** cleft palate, palatoplastic, mesopharyngoconstriction.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

**Н.И. Березка, Е.В. Гарячий, В.А. Литовченко,  
И.И. Спесивый, В.Г. Власенко**

**Харьковская областная клиническая больница  
Харьковский государственный медицинский университет**

Проведен анализ применения препарата «Клексан» у 45 больных с различной степенью риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Доказано его преимущество перед гепарином, особенно при применении у больных с умеренной и высокой степенью риска возникновения тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** клексан, тромбоэмболические осложнения, ортопедические операции.

Различные хирургические вмешательства в различной степени сопряжены с опасностью развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений [1–4]. Высокая частота (более 25 % случаев тромбоза глубоких вен и ТЭЛА) связана с хирургическими вмешательствами диктует необходимость антитромботической профилактики [5].

Согласно принятой классификации (1999) выделяют три категории, или степени риска, послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений [4]:

1) низкий риск — неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин; факторы риска, связанные с состоянием больного, отсутствуют;

2) умеренный риск — до 20–25 % — большие вмешательства (резекция желудка, остеосинтез костей голени), также возраст старше 40 лет, варикозное расширение вен нижних

конечностей, постельный режим более 4-х суток, инфекции, ожирение, недостаточность кровообращения;

3) высокий риск — до 60–65 % — расширенные вмешательства (остеосинтез, ампутация бедра, протезирование суставов), также онкологическая патология, ТГВ (тромбоз глубоких вен) или ТЭЛА в анамнезе, тромбофилии, паралич нижних конечностей.

Для предотвращения послеоперационного венозного тромбоза предложены различные физические (механические) и фармакологические средства:

- применение гепарина в низких дозах;
- применение низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин, реомакродекс);
- применение оральных коагулянтов, ацетилсалициловой кислоты;
- применение внешней пневматической компрессии;



- применение эластических гольфов и чулок;
- ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде и т. д.

В числе общих мер также следует упомянуть:

- обеспечение адекватной гидратации;
- использование нормоволемической гемодилюции (оптимальная величина Ht перед началом вмешательства 27–29 %);
- применение максимально щадящей техники оперативного вмешательства;
- лечение дыхательной и циркуляторной недостаточности.

Эффективность указанных способов различна. Поэтому в клинических условиях должны быть рекомендованы такие мероприятия, эффективность и безопасность которых доказана.

С 40-х гг. XX ст. для получения быстрого антикоагулянтного эффекта стал использоваться гепарин. Препарат оказывает антикоагулянтное, антитромботическое и противовоспалительное действие, стимулирует фибринолиз, повышает электроотрицательный потенциал эндотелия. Около 30 лет назад для профилактики тромбозов предложили назначать малые дозы гепарина (2500–5000 ЕД) с целью уменьшения выявленных побочных эффектов, таких как кровотечения (0,8–2,6 % случаев), тромбоцитопения, некроз кожи в местах введения, гиперкалиемия, остеопороз при длительной терапии. Кроме того, трудоемкая методика введения и контроля за дозированием и эффективностью сложная и трудоемкая. В связи со сказанным способы профилактики следует выбирать, учитывая степень риска послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений, а также их использование должно быть экономически оправдано.

Альтернативой нефракционированного гепарина явились синтезированные в конце 70-х гг. гепарины с низкой молекулярной массой, получаемые из стандартного гепарина методом деполимеризации. Они позволяют повысить эффективность профилактических мер при ортопедотравматологических операциях на 35–50 %. К настоящему времени в Украине зарегистрировано четыре препарата: Клексан (эноксапарин); Фраксипарин (надропарин); Фрагмин (дальтепарин); Ревипарин (кливарин). Они не являются однородной группой, поскольку их производят из нефракционированных гепаринов различными методами расщепления.

Распределение фракций с различной молекулярной массой у разных НМГ (низкомолекулярных гепаринов) неодинаково, что обуславливает различие фармакодинамических эффектов каждого из них и не допускает взаи-

мозаменяемости препаратов в течение курса лечения.

Главными преимуществами этих препаратов перед нефракционированным гепарином является меньшая частота геморрагических осложнений, значительно менее выраженное влияние на функцию тромбоцитов, большая биодоступность, более продолжительное действие и отсутствие необходимости частого лабораторного контроля.

Наибольшую долю в суммарном мировом объеме назначенных доз НМГ занимает клексан (57 % мирового рынка НМГ, для сравнения фраксипарин — 14 %, фрагмин — 15 %), который также характеризуется наилучшим соотношением эффективности и безопасности в профилактике тромбозомболических осложнений.

Механизм действия клексана, который выпускает франко-американский концерн Aventis Pharma, основывается на выраженном ингибировании фактора Ха со специфической активностью (антиХа) 100 МЕ/мг и с незначительной активностью против фактора Па (тромбина) 28 МЕ/мг, угнетение которого является одной из основных причин возникновения геморрагических осложнений при проведении гепаринотерапии.

**Материал и методы исследования.** Нами были проанализированы результаты операций с разной степенью риска возникновения тромбозомболических осложнений, выполненные в травматологическом отделении Харьковской областной клинической больницы. Оценивали эффективность применения низкомолекулярного гепарина «Клексан» для профилактики тромбообразования у 45 больных с разной степенью риска. 35 больных были отнесены к группе с высоким риском возникновения тромбозомболических осложнений, 10 — к группе с умеренным риском. Мужчин было 20 (45,5 %), женщин — 25 (55,5 %). Возраст пациентов — от 22 до 70 лет, в среднем (60±4) года. К необходимости выполнения оперативных вмешательств привели следующие заболевания: одно- или двусторонние коксартрозы, переломовывихи в тазобедренном суставе, ложные суставы шейки бедренной кости, гонартроз, переломы бедренной кости.

Операции выполнялись с применением многокомпонентного эндотрахеального наркоза, эпидуральной или спинномозговой анестезии.

Длительность оперативных вмешательств составляла от 1,5 до 4 ч. Кровопотеря составляла около 500–800 мл при операциях на тазобедренном суставе, 300 мл на коленном суставе и около 100–300 мл при МОС бедра.

Профилактику во всех группах риска следует начинать до операции, так как примерно



в половине случаев тромбоз глубоких вен начинается формироваться уже на операционном столе.

Так, у больных с умеренным риском клексан вводится за 2 ч до начала хирургического вмешательства в дозе 20 мг (0,2 мл) подкожно. Далее его доза составляла 20 мг (0,2 мл) один раз в сутки подкожно в течение 7–10 дней.

В случаях операций с высоким риском тромбообразования клексан вводится за 12 ч до операции в дозе 40 мг (0,4 мл) подкожно, затем по 40 мг (0,4 мл) один раз в сутки подкожно в течение 10–12 дней.

Всем больным проводилось бинтование конечностей эластическими бинтами, что, на наш взгляд, еще больше снижает частоту венозного тромбоза у больных данных групп риска.

**Результаты и их обсуждение.** Критериями эффективности применения препарата было отсутствие клиники тромбоза глубоких вен нижних конечностей: отека, изменения цвета кожи, спонтанной боли, уплотнения по ходу вен, клиники легочной эмболии.

Проводился также лабораторный контроль показателей крови: клинический анализ крови, определение Ht, коагулограмма, время свертывания крови и т. д.

У больных с умеренным риском после введения клексана не наблюдалось значимых изменений показателей свертывающей системы крови. Показатели коагулограммы, время свертывания крови практически не изменялись по сравнению с исходными.

#### Список литературы

1. Bergqvist D., Comerota A., Nicolaidis A., Scurr J. Prevention of venous thromboembolism. London: Med-Orion, 1994. 462 p.
2. Терновой Н.К., Самохин А.В., Косяков А.Н., Булыч П.В., Зазирный И.М. и др. Профилактика нарушений свертывающей системы крови у больных после ортопедических операций. Ортопедия, травматология 2001; 2: 67–69.
3. Савельев В.С. Послеоперационные венозные тромбозы: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? Хирургия 1999; 6: 60–63.
4. Samama Ch. M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism: Congress of European Society of Anaesthesiology. Amsterdam, 1999: 39–43.
5. Bergqvist D. Postoperative thromboembolism. Berlin: Springer-Verlag, 1983. 234 p.

#### ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ОРТОПЕДИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ Н.І. Березка, Є.В. Гарячий, В.О. Литовченко, І.І. Спесивий, В.Г. Власенко

Проведено аналіз використання препарату «Клексан» у 45 хворих з різним ступенем ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень. Доведена перевага клексану перед гепарином, особливо при використанні у хворих з помірним і високим ступенем ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень.

**Ключові слова:** клексан, тромбоемболічні ускладнення, ортопедичні операції.

#### PROPHYLAXIS OF THROMBOEMBOLICS COMPLICATIONS AFTER ORTHOPEDIC OPERATIONS

N.I. Berezka, E.V. Gariachyj, V.A. Litovchenko, I.I. Spesivij, V.G. Vlasenko

The analysis of application of a preparation Clexane at 45 patients with a various degree of risk of occurrence thromboembolics complications is carried out. Advantage Clexane before heparine is proved, is especial at patients with a moderate and high degree of risk of occurrence thromboembolics complications.

**Key words:** Clexane, thromboembolics complications, orthopedic operations.



## ИНФОРМАЦИЯ О III НАЦИОНАЛЬНОМ КОНГРЕССЕ АНАТОМОВ, ГИСТОЛОГОВ, ЭМБРИОЛОГОВ И ТОПОГРАФОАНАТОМОВ

21–23 октября 2002 года в г. Киеве состоялся III Национальный конгресс анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. На нем ученые-морфологи доложили о том, что было сделано за 4 года, прошедших после II конгресса.

На конгрессе работали секции «Эмбриология», «Опорно-двигательный аппарат», «Сердечно-сосудистая и дыхательная системы», «Микроциркулярное русло», «Цитология», «Пищеварительная система», «Экологическая морфология», «Нервная система», «Антропология», «Органы иммунной и лимфатической систем», «Информационные технологии, телемедицина, морфометрические методы исследования», «Выдающиеся морфологи», студенческая стендовая секция. Был проведен круглый стол «Проблемы преподавания анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, гистологии, цитологии и эмбриологии».

Всего было представлено 307 сообщений. В основном морфологи Украины изучают особенности сердечно-сосудистой, эндокринной и мочеполовой системы.

Харьковские морфологи традиционно представили работы, касающиеся нервной системы, а также антропологии.

Сотрудники кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ХГМУ сообщили о результатах изучения глубоких структур головного мозга человека в системе стереотаксических координат (В.Е. Коваленко, С.Ю. Масловский, В.А. Панасенко, С.В. Рыхлик), данные о репаративном остеогенезе и нейро-эндокринной регуляции при переломах костей, сочетанных с повреждением живота (Е.В. Мирошниченко, В.А. Литовченко, Л.В. Самосудова). Отдельно была представлена работа о вкладе М.Ф. Кащенко в развитие эмбриологии в Украине (С.Ю. Масловский, Л.В. Зайченко, И.И. Шеститко).

Все работы были выполнены с применением современных методов, на высоком научном уровне и приняты аудиторией с высокой оценкой.

На съезде был избран состав президиума общества. Президентом Украинского научного общества анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов избран профессор Ю.Б. Чайковский.

*Зав. каф. гистологии ХГМУ,  
докт. мед. наук,  
профессор С.Ю. Масловский*