

6. Крамарев С.О. Менінгіти у дітей / С.О. Крамарев // Здоров'я України. — 2008. — № 18(1). — С. 28–29.
7. Менингиты у детей / [под ред. И.В. Богадельникова, М.В. Лободы.] — Симферополь-Киев: Крым-Фарм-Трейддинг. — 2002. — 448 с.
8. Проблеми верифікації діагнозу при етіологічній діагностиці бактерійних менінгітів / Б.М. Дикий, Р.С. Остяк, О.Б. Дикий [та ін.] // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Під редакцією проф. В.П. Малого. — Х.: Вид-во Віровець А.П. “Апостроф”, 2011. — 300 с.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГНОЙНЫМИ И СЕРОЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ ПО ДАННЫМ ОДЕССКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

¹Т.В. Чабан, ¹Е.Н. Усыченко, ²О.В. Гедзул, ²В.Е. Мацюк, ²В.В. Титаренко

¹Одесский национальный медицинский университет,

²Одесская городская клиническая инфекционная больница

В работе представлены данные о заболеваемости гнойными и серозными менингитами, их этиологической структуре, летальности за период 2001–2011 гг. У 80% больных гнойными и 67% больных серозными менингитами этиологию заболевания установить не удалось. Высокие показатели летальности регистрировались у больных с пневмококковыми менингитом (29%) и у пациентов с ВИЧ-инфекцией (8%).

Ключевые слова: менингит, гнойный, серозный, заболеваемость, летальность.

THE ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF THE PURULENT AND SEROUS MENINGITIS ON FINDING OF ODESSA MUNICIPAL CLINICAL HOSPITAL

¹T.V. Chaban, ¹E.N. Usychenko, ²O.V. Gedzul, ²V.E. Matsuk, ²V.V. Titarenko

¹Odessa National medical university,

²Odessa municipal clinical infectious hospital

The paper presents data on the incidence of purulent and serous meningitis, their etiological structure, mortality for the period 2001–2011 years. In 80% of patients with purulent and 67% of patients with serous meningitis etiology of the disease has not been established. High mortality rates were recorded in patients with pneumococcal meningitis (29%) and in patients with HIV infection (8%).

Key words: meningites, purulent, serous, morbidity rate, lethality rate.

УДК 615.33:616.832.004.14.001.4

С.П. Борщов¹, І.В. Фільчаков¹, П.В. Сініцин², Н.М. Серединська³

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КЛІНДАМІЦИНУ

¹ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

²ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, м. Київ

³ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, м. Київ

Публикація присвячена експериментальному дослідженню безпечності інтратекального способу введення Кліндаміцину в гостром експерименті на щурах. Встановлена безпечність інтратекального застосування дози: 1,875 мг Кліндаміцину + 0,15 мг Дексаметазону на кілограм ваги.

Ключові слова: Кліндаміцин, безпечність, токсичність, інтратекальне введення.

Проблема лікування бактерійних (в тому числі специфічних) менінгоенцефалітів до сьогодні залишається актуальною для практичної медицини [5, 15]. Високі показники летальності та інвалідизації хворих є підтвердженням цієї проблеми [1, 5, 15]. За даними статистичної звітності менінгоенцефа-

© С.П. Борщов, І.В. Фільчаков, П.В. Сініцин, Н.М. Серединська

літи входять до десяти найбільш значущих причин смерті від інфекційних хвороб.

Нажаль, застосування сучасних антибактерійних препаратів суттєво не вплинуло на показники летальності за важкого перебігу бактерійних менингоенцефалітів. Причиною незадовільного результату від лікування є відсутність можливості створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції при традиційних (внутрішньовенний, внутрішньом'язевий) шляхах введення антибіотиків. Це відбувається за рахунок зменшення концентрації та часткової інактивації (в першу чергу, у печінці) препаратів при розподіленні в органах і тканинах організму. При цьому, властивості гематоенцефалічного бар'єру також призводять до значного зниження концентрації антибіотиків у ЦНС, а для деяких препаратів гематоенцефалічний бар'єр є повністю непроникним. На нашу думку, можливим шляхом подолання цієї проблеми є інтратекальне введення антибіотиків.

Існують повідомлення про ефективне застосування антибіотиків інтратекально при бактерійних менингоенцефалітах [2, 8, 11]. Водночас, є заперечення проти цього способу лікування. Одним із аргументів противників інтратекального застосування антибіотиків є можливий токсичний вплив препаратів за даного способу введення.

Мета роботи: встановити безпечність (токсичність) інтратекального введення кліндаміцину у гострому експерименті на щурах.

Матеріали і методи

У досліджах використовували самців нелінійних білих щурів, масою 200–230 г. Виходячи з мінімально достатньої кількості тварин, для подальшої статистичної обробки отриманих результатів, експеримент проведено на 12 щурах (6 — група дослідження та 6 — група контролю) [3, 4, 12]. У дослідженнях використано препарати: “Далацин Ц” (Кліндаміцин), 1 ампула — 2 мл — 300 мг речовини, виробництва “Pfizer” (США), серія № Y00577 та “Дексаметазон”, виробництва “KRKA” (Словенія), в 1 мл — 4 мг діючої речовини, серія A48020 [7].

Щурам, що перебували під хлоралгідратним наркозом (300,0 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно) у третій шлуночок мозку під стереотаксичним контролем було імплантовано сталеву спрямовуючу канюлю 23 калібру з мандреном [14]. Операції проводилися на приладі для стереотаксичних досліджень СЭЖ-5 (виробництва „Дослідного підприємства Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАН України”). Після жорсткої фіксації голови

тварини за допомогою вушних і різцевих затискачів відкривали верхню поверхню черепа і визначали точку введення канюлі, яка знаходилась на відстані 0,5 мм каудально від брегми. Фіксували горизонтальні, вертикальні і фронтальні координати, які визначали за атласом De Groot. Після цього розпочинали свердління кісткової тканини за допомогою бору. Зліва і справа від отвору висвердлювалися невеликі заглиблення для шурупів (#1–72×1/8”), необхідних для фіксації канюлі в акрилоксиді. Через отриманий отвір за допомогою ін'єкційної голки обережно відводили венозний синус від центра отвору і вводили спрямовуючу сталеву канюлю 23 калібру. Отвір заливали акрилоксидом, після затвердіння якого навкруги канюлі поміщали захисну “корону”, виготовлену зі шматочка пластикової трубки придатного діаметра, і фіксували її акрилоксидом. В отвір канюлі вводили мандрен. Безпосередньо перед уведенням досліджуваних препаратів мандрен заміщали на внутрішню канюлю 30 калібру, що була попередньо заповнена відповідним розчином антибіотика.

Розчин для введення готували шляхом змішування 1 мл (150 мг) Кліндаміцину з 3 мл Дексаметазону (24 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекальне) введення препаратів проводили протягом 5 хв в об'ємі 10 мкл, що складало 0,375 мг Кліндаміцину+30 мкг Дексаметазону (на кілограм ваги — приблизно 1,875 мг Кліндаміцину + 0,15 мг Дексаметазону). Інфузію здійснювали тричі з інтервалом 48 годин за допомогою хроматографічного шприца. Щурам контрольної групи у такий же спосіб вводили рівний об'єм апірогенного ізотонічного розчину натрію хлориду.

Спостереження за тваринами проводили у перші дві години після кожного введення препаратів. Оцінювали вегетативні функції щурів та їхні поведінкові реакції: температуру тіла, настороженість, роздратованість, зміну частоти дихання, наявність ціанозу шкіри та слизових оболонок, рухову активність, наявність тремору та/або судом, больові рефлекси, екзофтальм, саливацію, птоз, зміни з боку шкіряних покривів. Крім цього, щоденно відстежували загибель тварин у групах.

Під час другого введення препаратів (до та після інфузії) проводили реєстрацію частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували на багатофункціональному поліграфі “Nihon Kohden” (Японія) [10].

Через 48 годин після третього введення препаратів (6 діб) тварин піддослідної і контрольної груп знеживлювали декапітацією [13]. Збирали

кров для проведення біохімічних та гематологічних досліджень відповідно в суху пробірку та пробірку з антикоагулянтом (гепарин 5 ОД/мл). Визначали рівень гемоглобіну, час згортання крові, кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень трансаміназ — АлАТ, АсАТ, глюкози, загального білку, лужної фосфатази, креатинину, сечовини згідно описаним методикам [6, 9].

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері за допомогою пакету "Statistica 6.01" корпорації StatSoft. Для перевірки відмінності середніх значень між групами використовувалися методи дисперсійного аналізу для однократних і повторних вимірів, при цьому перевірка відмінності між контрольної й дослідної групами проводилася за критерієм Ньюмана-Кейлса. Для аналізу якісних ознак використовувалися критерії Манна-Уїтні й Кохрена.

Результати та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, статистично достовірною відмінністю середніх значень маси між моментами вимірів — збільшення середнього значення маси між першим і другим виміром ($p < 0,01$) для обох груп. Але в той же час не виявлене статистично достовірної відмінності середніх значень маси між контрольною й дослідною групою ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про фізіологічний приріст маси тіла тварин, що може бути доказом відсутності негативного впливу за інтратекального введення як Кліндаміцину так і фізіологічного розчину протягом терміну спостереження.

Знижена рухова активність у всіх тварин до початку першого введення була обумовлена знаходженням в стані наркотичного сну після проведення оперативного втручання (вживлення канюлі).

Надалі, у всіх тварин як дослідної групи, після введення Кліндаміцину, так і групи контролю, після введення фізіологічного розчину, змін клінічних показників не спостерігалось (табл. 2).

Інтратекальне введення Кліндаміцину не призводило до зміни частоти серцевих скорочень та частоти дихання і не впливало на електропровідні властивості серця (табл. 3). Отримані дані підтверджують висновок про відсутність токсичної або подразнюючої дії Кліндаміцину за інтратекального введення відповідної дози та концентрації препарату.

При дослідженні гематологічних та біохімічних показників крові контрольних та дослідних тварин статистично значущої різниці також не виявлено, про що свідчили показники дисперсійного аналізу (табл. 4).

Таким чином, можна стверджувати, що інтратекальне введення розчину Кліндаміцину не впливає на гематологічні та біохімічні показники крові білих щурів.

Протягом всього дослідження (6 діб) не спостерігалось жодного випадку загибелі тварин як у дослідній групі, так і у групі контролю.

Отримані дані слід розглядати як експериментальне обґрунтування безпечності інтратекального введення розчину Кліндаміцину для створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції.

Висновки:

1. Інтратекальне введення 1,875 мг Кліндаміцину + 0,15 мг Дексаметазону на кілограм ваги тварини у дослідах на білих щурах впродовж всього терміну спостереження (6 діб) не призводить до змін клінічних показників (маса та температура тіла, настороженість, роздратованість, рухова активність, частота дихання, частота серцевих скорочень, ціаноз, тремор, судоми, больовий рефлекс, екзофтальм, салівація, птоз, зміни шкіряних покривів), не впливає на електропровідну систему серця, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату.

2. Кліндаміцин за інтратекального способу введення не приводить до змін гематологічних та біохімічних показників у білих щурів.

Таблиця 1. Маса тіла тварин контрольної та дослідної групи

Група тварин	Час вимірювання	Середня маса (г)	Помилка середнього
Контрольна n=6	1 доба	209.33	1.975
Контрольна n=6	6 доба	212.17	2.034
Дослідна n=6	1 доба	210.67	1.975
Дослідна n=6	6 доба	215.0	2.033

Таблиця 2. Вплив Кліндаміцину за інтратекального введення на вегетативні та поведінкові функції у щурів у перші 2 години спостереження

Клінічні прояви (зміна показників)	Кількість тварин зі зміною показника							
	Контрольна група (n=6)				Дослідна група (n=6)			
	Введення препарату				Введення препарату			
	До	1-е	2-е	3-е	До	1-е	2-е	3-е
Температура тіла	0	0	0	0	0	0	0	0
Насторожуваність	0	*	0	0	0	*	0	0
Дихання	0	0	0	0	0	0	0	0
Ціаноз	0	0	0	0	0	0	0	0
Рухова активність знижена	6	0	0	0	6	0	0	0
Рухова активність підвищена	0	0	0	0	0	0	0	0
Тремор	0	0	0	0	0	0	0	0
Судоми	0	0	0	0	0	0	0	0
Больовий рефлекс	0	*	0	0	0	*	0	0
Роздратованість	0	*	0	0	0	*	0	0
Екзофтальм	0	0	0	0	0	0	0	0
Салівація	0	0	0	0	0	0	0	0
Птоз	0	*	0	0	0	*	0	0
Шкіра	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітка: * — показник не досліджувався в зв'язку з перебуванням тварин у наркотичному сні.

Таблиця 3. Показники ЧСС, ЧД та ЕКГ під час другого інтратекального уведення Кліндаміцину

Показники		Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
ЧСС в хв. (M±m)	До введення препарату	453,0±9,6	456,8±9,6
	Після введення препарату	453,0±7,8	557,0±7,8
ЧД в хв. (M±m)	До введення препарату	81,3±1,2	82,7±1,2
	Після введення препарату	84,0±1,1	82,7±1,1
PQ мс (M±m)	До введення препарату	45,0±0,74	44,3±0,74
	Після введення препарату	43,7±0,61	44,5±0,61
QRS мс (M±m)	До введення препарату	11,83±0,44	11,83±0,44
	Після введення препарату	12,0±0,37	11,83±0,37
R мВ (M±m)	До введення препарату	0,585±0,0095	0,585±0,0095
	Після введення препарату	0,598±0,0059	0,585±0,0059

Примітка: — статистично значущих відмінностей між групами та в середині груп між показниками до та після введення не виявлено (p>0,05 за дисперсійним аналізом).

3. Кліндаміцин за інтратекального способу уведення не спричинює загальнотоксичного впливу, що підтверджується відсутністю загибелі щурів.

4. В експерименті доведено, що інтратекальне уведення Кліндаміцину в дозі 1,875 мг/кг з Дексаметазоном в дозі 0,15 мг/кг є безпечним.

Таблиця 4. Середні величини ($M \pm m$) гематологічних та біохімічних показників в кінці строку спостереження (6 доба) при введенні Кліндаміцину

Показники	Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
Hb г/л	143,2 \pm 1,4	145,3 \pm 1,3
Час згортання, с.	69,7 \pm 1,2	69,3 \pm 1,4
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,3 \pm 0,12	5,2 \pm 0,29
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,8 \pm 0,14	11,0 \pm 0,09
АлАт, мкмоль.ч/л	0,46 \pm 0,01	0,45 \pm 0,02
АсАт, мкмоль.ч/л	0,94 \pm 0,01	0,94 \pm 0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,44 \pm 0,13	4,47 \pm 0,17
Загальний білок, г/л	85,1 \pm 0,91	84,4 \pm 0,76
Лужна фосфатаза, мкмоль/м.л	163,3 \pm 6,4	164,2 \pm 4,9
Сечовина, ммоль/л	6,2 \pm 0,14	6,3 \pm 0,26
Креатинин, мкмоль/л	85,0 \pm 3,5	84,7 \pm 2,5

Перспектива подальших досліджень. Отримані результати є підґрунтям для розробки дизайну та протоколу проведення клінічних досліджень

з метою визначення ефективності інтратекальної терапії хворих на бактеріальні менингоенцефаліти.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Быкова Р.Н.* Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений / Р.Н. Быкова, И.С. Королева, А.М. Грачева и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 55. — С. 10–13.
2. *Вашуков С.А.* Лечение и профилактика посттравматических менингитов / С.А. Вашуков, А.С. Поляшов, В.Г. Порохин // Тез. докл. VIII Всерос. съезда анестезиол.-реаниматол. — Омск. — 2002. — С. 96.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. — Київ. — 2001. — 527 с.
4. *Западнюк И.П.* Лабораторные животные. Использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк — К.: Вища школа. — 1983. — 267 с.
5. *Иванова М.В., Вильниц А.А.* Эпидемиология бактериальных гнойных менингитов у детей: опыт Санкт-Петербурга. / Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 6. — С. 52–54.
6. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. — М.: Медицина. — 1986. — 427 с.
7. Компендиум. Лекарственные препараты 2010 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов. — Киев: Морион. — 2010. — 240 с.
8. *Кубраков К.М.* Интратекальное введение антибактериальных препаратов у нейрохирургических больных с менингоэнцефалитами / Кубраков К.М., Косинец А.Н., Акуленок А.В. // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16. — № 4. — С. 86–93.
9. Методы биохимических исследований / Под ред. В.А. Прохоровой. — Л.: Изд. Ленинградского ун.-та, 1982. — 272 с.
10. *Мурашко В.В.* Электрокардиография / В.В. Мурашко, А.В. Струтинский. — М.: Медицина. — 1991. — 287 с.
11. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / Царенко С.В. — М.: Медицина. — 2006. — 352 с.
12. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы. / И.М. Трахтенберг, Р.В. Сова, В.О. Шефтель, В.А. Онищенко — М.: Медицина. — 1991. — 200 с.
13. Эвтаназия экспериментальных животных / Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. — М.: Медицина. — 1985. — 15 с.
14. *Antunes-Rodrigues J.* Chemical stimulation of water, sodium chloride and food intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle / J. Antunes-Rodrigues, S.M. McCann // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1970. — V. 133. — P. 1464–1470.
15. *Zahner B.* Acute meningoencephalitis—diagnosis and therapy / B. Zahner, F. Erbguth, H. Stefan // Fortschr Med. — 1995. — Mar 20. — Vol. 113(8). — P. 97–101.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ
ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЛИНДОМИЦИНА**

С.П. Борщев¹, И.В. Фильчаков¹, П.В. Синицын², Н.М. Серединская³

¹ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

²ГУ “Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины”, г. Киев

³ГУ “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, г. Киев

Публикация посвящена экспериментальному исследованию безопасности интратекального способа введения Клиндамицина в остром эксперименте на крысах. Установлена безопасность интратекального применения дозы: 1,875 мг Клиндамицина + 0,15 мг Дексаметазона на килограмм веса.

Ключевые слова: Клиндамицин, безопасность, токсичность, интратекальное введение.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE SAFETY INTRATECAL APPLICATION OF KLINDAMYCIN.

S. Borshchov¹, I. Filchakov¹, P. Sinitsyn², N. Seredinskaya³

¹SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious disease of NAMS of Ukraine”, Kiev

²SI “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kiev

³SI “Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine”, Kiev

Publication is devoted to the experimental study of the safety of intrathecal method of administration of klindamycin in acute experiments on rats. Installed security applications of intrathecal dose: 1.875 mg klindamycin + 0.15 mg dexamethasone per kilogram of body weight.

Key words: klindamycin, safety, toxicity, intrathecal.
