

- оболочке гайморової пазухи / Ю.А.Гасюк //Вісник морфології.- 1998.- Т.4., №1.- С.22-23.
- Жданов В.С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интима аорты и легочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В.С.Жданов, И.П.Дробкова, П.В.Чумаченко //Архив патологии.- 2006.- №2.- С.19-23.
- Ефимова О.А. Половой диморфизм тучных клеток красного костного мозга крыс в норме и под влиянием препарата "Эндорфаин" /О.А.Ефимова, Е.М.Лузикова //Бюлл. эксперим. биол. и медицины.- 2012.- Т.153, №3.- С.330-332.
- Лузгина Н.Г. Структурно-функциональные особенности тучных клеток кожи при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Г.Лузгина, О.В.Потапова, В.А.Шкурпий //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2010.- Т.150, №12.- С.616-618.
- Мамедов Р.А. Тучно-клеточный аппарат у больных с желудочно-кишечными кровотечениями /Р.А.Мамедов //Вестник хирургии им.И.И.Грекова.- 2004.- Т.163, №1.- С.41-42.
- Серов В.В. Соединительная ткань / В.В.Серов, А.Б.Шехтер.- М.: Медицина, 1981.- 315с.
- Смирнова И.О. Фотостарение кожи и базальноклеточный рак: роль тучных клеток /И.О.Смирнова //Клин. медицина.- 2005.- №7.- С.55-58.
- Яглова Н.В. Ультраструктурные проявления молекулярного способа выделения секреторного материала тучными клетками щитовидной железы при воздействии липополисахарида /Н.В.Яглова, В.В.Яглова //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2013.- Т.155, №2.- С.229-232.
- Яглова Н.В. Тучные клетки и врожденный иммунитет /Н.В.Яглова //Иммунология.- 2009.- Т.30, №2.- С.139-143.

Кулик Я.М., Рауцкиене В.Т., Гаврилюк А.А., Борейко М.Р.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГКИХ И СЕРДЦА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ ГЕРБИЦИДОВ ДИПИРИДИЛФОСФАТА И РАУНДАПА В МАЛЫХ ДОЗАХ

Резюме. Тучные клетки легких и сердца реагируют на длительное, на протяжении 6 месяцев, действие малых доз гербицидов дипиридилфосфата и раундапа увеличением их количества и повышением функциональной активности, что проявляется неравномерным усилением дегрануляции. Гистохимически доказано, что эти процессы коррелируют с повышением активности моноаминоксидазы, особенно в местах, где скапливаются тучные клетки и активные фибробласты.

Ключевые слова: тучные клетки, легкие, сердце, гербициды дипиридилфосфат, раундап.

Kulik Y.M., Rautskyene V.T., Gavrilyuk A.A., Boreyko M.R.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN LUNG AND HEART MAST CELLS DURING LONG-TERM ACTION OF SUCH HERBICIDES AS DIPYRIDYL PHOSPHATE AND RAUNDAP IN SMALL DOSES

Summary. The mast cells of lungs and heart have the reaction on the long, during 6 months, action of small doses of herbicides of dipyridylphosphate and roundup with the increase of their number and the increase of their functional activity, that become apparent uneven rise of degranulation. It is histochemical proved that these processes make correlation from the rise activity of monoamine oxidase, especially to the places where mast cells accumulate and there are active fibroblasts.

Key words: mast cells, lungs, heart, herbicides, dipyridylphosphate, roundup.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Кулик Ярослава Михайлівна - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 43-77-85

Рауцкієне Варвара Тихонівна - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

Гаврилюк Алла Олександрівна - д. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

Борейко Микола Романович - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

© Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.О., Мостовой Ю.М., Братусь О.В., Дзюблик Я.О.

УДК: 616.211/.232.98-085:615.33.015.8

Фещенко Ю.І.¹, Дзюблик О.Я.¹, Перцева Т.О.², Мостовой Ю.М.³, Братусь О.В.², Дзюблик Я.О.¹

¹ДУ "Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України" (вул. Миколи Амосова, 10, м.Київ, 03680, Україна); ²ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49044, Україна); ³Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ S.PNEUMONIAE ТА H.INFLUENZAE, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У 2010-2012 РР. В УКРАЇНІ

Резюме. Вперше в Україні проведений багатоцентровий мікробіологічний скринінг частоти і структури резистентності штамів S.pneumoniae та H.influenzae, виділених від хворих з негоспітальними інфекціями дихальних шляхів. Встановлено, що частота нечутливих до пеніциліну штамів S.pneumoniae становила 12,7%. Частота нечутливих до ампіциліну штамів H.influenzae становила 6%. Абсолютну активність по відношенню до обох збудників продемонстрували амоксициліну клавуланат, левофлоксацин і цефтриаксон. Отримані дані можуть бути використані для внесення змін до національних рекомендацій із лікування хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів.

Ключові слова: S.pneumoniae, H.influenzae, антибіотикорезистентність, негоспітальні інфекції дихальних шляхів.

Вступ

Однією із заперук ефективного лікування хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів є знання регіонального профілю антибіотикорезистентності ключових патогенів. Відсутність регулярного мікробіологічного моніторингу в Україні змушувала використовувати дані, отримані у сусідніх країнах, зокрема Росії, і країнах Східної Європи, що створювало певну похибку і не відповідало сучасним вимогам до антибіотикотерапії.

З метою отримання власних достовірних даних щодо структури і частоти антибіотикорезистентності *S.pneumoniae* і *H.influenzae* в Україні в межах міжнародного дослідження SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance) за фінансової підтримки фармацевтичної компанії GSK, Велика Британія було проведено багатоцентрове клініко-мікробіологічне скринінгове дослідження.

Матеріали та методи

Вивчення частоти і структури резистентності даних патогенів до найбільш вживаних антибіотиків було побудоване за схемою багатоцентрового порівняльного контрольованого дослідження штамів, виділених у географічно різних регіонах країни. Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків визначали централізовано у референс-лабораторії (м.Дніпропетровськ, завідувача -

к.м.н. Братусь О.В.). Перелік клінічних центрів, в яких було організовано взяття лабораторних зразків у хворих наведеной у таблиці 1.

В якості матеріалу для мікробіологічного дослідження використовували мокроту, бронхо-альвеолярні змиви, секрет носової порожнини, секрет глотки, ексудат придаткових синусів носу, ексудат барабанної порожнини вуха.

Основним джерелом *S. pneumoniae* слугувала мокрота, з якої було виділено 82 (61,2%) штами (рис. 1). Далі у порядку зменшення питомої частоти: бронхо-альвеолярний змив (БАЗ) - 20 (14,9%), секрет носоглотки - 17 (12,7%), ексудат верхньощелепного синусу - 9 (6,7%), ексудат барабанної порожнини середнього вуха - 4 (3,0%), ексудат плевральної порожнини - 2 (1,5%) штамі; 83,6% штамів *H. influenzae* було виділено із мокроти пацієнтів. Із БАЗ та пунктату придаткових синусів носу виділили відповідно 10, 4 і 6% штамів збудника (рис. 2).

З метою одержання достовірних результатів мікробіологічного обстеження всі клінічні центри керувались інструкціями щодо правил отримання і збереження клінічного матеріалу хворих. Дослідження проводили до призначення антибактеріальної терапії та, за показаннями у процесі проведення лікування. Термін доставки матеріалу до лабораторії не перевищував 1,5-2

Таблиця 1. Перелік клінічних центрів-учасників програми вивчення резистентності.

Місто	Назва лікувально-профілактичного закладу	Відділення	Відповідальний дослідник
Дніпропетровськ	Міська клінічна лікарня № 6	Терапевтичне	чл.-кор. НАМН України, проф. Перцева Т.О.
Івано-Франківськ	Обласний фтизіо-пульмонологічний центр	Пульмонології	проф. Островський М.М.
Київ	ГВКГ МО України	Пульмонології	проф. Дзюблик О.Я.
Київ	Міська клінічна лікарня № 17	Пульмонології	проф. Дзюблик О.Я.
Київ	ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України"	Пульмонології	проф. Дзюблик О.Я.
Вінниця	Міська клінічна лікарня № 1	Пульмонології	проф. Мостовий Ю.М.
Запоріжжя	Дитяча клінічна лікарня № 5	ЛОР	доц. Вертегел А.О.
Симферопіль	Міська клінічна лікарня № 7	Пульмонології	к.м.н. Захарова М.О.
Львів	КЗ Львівська обласна клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"	ЛОР	Юрочко Ф.Б.

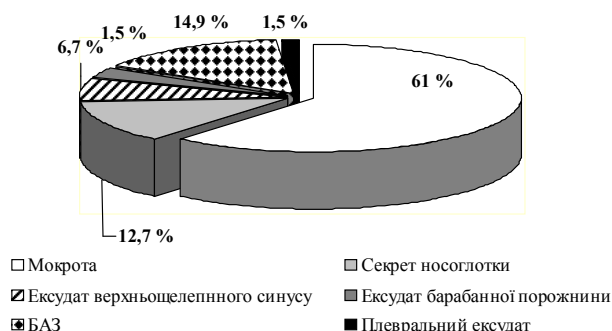


Рис. 1. Розподіл штамів *S.pneumoniae* за матеріалом, із якого їх було виділено.

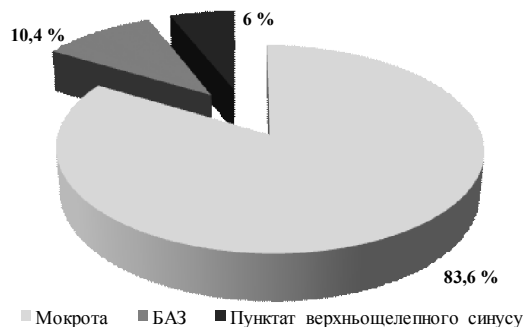


Рис. 2. Розподіл штамів *H.influenzae* за матеріалом, із якого їх було виділено.

години від моменту його отримання. При цьому допускалося зберігання матеріалу у холодильнику протягом 24 годин при температурі не вищій за +4°C. За неможливості отримання мокроти, або у випадках, коли проведення інвазивних обстежень було викликано клінічною необхідністю, досліджували бронхо-альвелярні змиви (БАЗ), або промивні води бронхів. У випадках, які диктували необхідність виконання плеврального пункту, проводили дослідження плеврального ексудату. Оскільки у дослідженні приймали участь оториноларингологічні центри, то важливим матеріалом мікробіологічного дослідження слугували також виділення з носоглотки, ексудат барабанної порожнини середнього вуха та верхньощелепного синусу. Оториноларингологічні інвазивні методи отримання матеріалу застосовували виключно за клінічними показаннями.

На першому етапі мікробіологічного обстеження проводили фарбування зразків за Грамом. Мікроскопія пофарбованих мазків дозволяла підтвердити якість патологічного матеріалу та скласти уявлення щодо характеру та кількості бактерій в матеріалі. Критерієм придатності мокроти для мікробіологічного дослідження вважали наявність не менш ніж 25 сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів та не більше ніж 10 епітеліальних клітин у полі зору при перегляді як мінімум 20 полів зору із збільшенням в 100 разів. За наявності менш ніж 25 сегментоядерних лейкоцитів і більше ніж 10 епітеліальних клітин, культуральне дослідження зразку не проводили, оскільки в такому випадку вірогідною була контамінація матеріалу вмістом ротової порожнини.

Мазки з БАЗ та інших біологічних проб робили з матеріалу, що підлягав центрифугуванню. БАЗ вважали репрезентативним, якщо при мікроскопії виявляли менше 1% епітеліальних клітин.

Посів мокроти на селективні поживні середовища проводили за наступною методикою. Спочатку матеріал проходив попередню підготовку, яка полягала у його гомогенізації. Потім готували 10-кратні серійні розведення розчину для кількісної оцінки результатів. Гомогенізацію мокроти проводили із використанням 0,5% розчину ацетилцистеїну. Із отриманої емульсії мокроти (1:9) готували серійні десятикратні розведення до 10⁷.

БАЗ у вигляді гомогенної суспензії умовно приймали за розведення 1:10, а серійні розведення готували до концентрації 10⁵.

Посів матеріалу здійснювали у зворотному порядку по 0,1 мл із розведень 10⁻⁷, 10⁻⁵, 10⁻¹ (для мокроти) та 10⁻⁵, 10⁻³, 10⁻¹ (для БАЗ і ексудату) на чашки із кров'яним агаром. Потім, починаючи із найбільшого розведення, рівномірно шпателем розподіляли матеріал по поверхні агару. Чашки поміщали у CO₂-термостат (або ексикатор, у якому горіла свічка) і проводили інкубацію протягом 18-24 годин при температурі 37°C. У разі відсутності росту інкубацію чашок Петрі продовжували ще на 24 години. Посіви на селективні середовища робили із розведення 10⁻¹ та інкубували 18-24 годин при

температурі 37°C.

При посіві 0,1 мл вихідного розведення 1:10 на агарі виростили колонії, концентрація яких у матеріалі була кратною 10²/мл. Концентрацію бактерій визначали за максимальним розведенням матеріалу, у якому знаходились колонії даного виду, і кількість колоній, які виростили, множать наступні розведення матеріалу. Виділення пневмококів із мокроти у концентрації 10⁶ колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 мл і більше, а з промивних вод бронхів - у 10⁴ КУО/мл і більше, вважали діагностично значущими.

Мікробіологічна ідентифікація *S. pneumoniae* проводилася на основі наступних параметрів: морфологічних особливостей росту колоній; фенотипічних особливостей; антигенної структури (із застосуванням серологічного методу).

З метою уніфікації виділення первинних культур пневмококів всі локальні лабораторії-учасники дослідження отримали однакові поживні середовища (колумбійський агар), диски із оптохіном, а також модифіковане середовище Дорсе для відправлення виділених штамів до центральної референс-лабораторії.

У центральній референс-лабораторії для субкультування *S. pneumoniae* використовували колумбійський агар ("Oxoid", Велика Британія) з додаванням 5% дефібринованої кінської крові. Інкубацію проводили у атмосфері із підвищеним вмістом CO₂ (5%) при температурі 35°C на протязі 24 год, використовуючи методи, які було описано вище. Після реідентифікації штами зберігали у пробірках із триптазно-соевим бульйоном ("bioMerieux", Франція) із додаванням 30% стерильного гліцерину ("Sigs", США) при температурі -70°C.

Визначення чутливості *S. pneumoniae* до антибіотиків проводили відповідно рекомендаціям CLSI (2013) методом мікророзведень у катіон-збалансованому бульйоні Мюлера-Хінтона ("BBL", США), в який додавали лізовану кінську кров (в кінцевій концентрації 5%). Для приготування бактеріальної суспензії чисту добо-ву культуру мікроорганізмів розводили у стерильному 0,9% розчині натрію хлориду до мутності 0,5 по Мак-Фарланду. Отриману суспензію вносили у лунки мікротитрувальних планшетів за допомогою багатоканальної піпетки. Мікротитрувальні планшети інкубували при температурі 35°C на протязі 20-24 годин у звичайній атмосфері.

Визначали чутливість *S. pneumoniae* до 11 антибактеріальних препаратів: пеніциліну, амоксициліну, клавуланату, цефуроксиму, цефтриаксону, цефіксиму, азитроміцину, кларитроміцину, еритроміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазол). У тестуванні використовували подвійні серійні розведення перерахованих антибіотиків ("Oxoid", Велика Британія).

Для виділення гемофільної палички використовували кров'яний агар виробництва Oxoid, Велика Британія. Інкубацію культур *H. influenzae* проводили у во-

логії атмосфері з високим вмістом CO₂ (5-10%) і температурі 35-37°C. Ідентифікацію гемофільної палички проводили із урахуванням морфологічних особливостей колоній та використання наступних тестів: тест зі сапоніном, або тест на здатність до сателітного росту (метод "голівниць"); виявлення β-галактозидази; визначення потреби у X та V факторах росту.

Методика проведення дослідження чутливості гемофільної палички базувалась на рекомендаціях CLSI (2013), США. Використовували метод серійних розведень у НТМ-бульйоні (основа - бульйон Мюлера-Хінтона із стабілізованим катіонним складом (по іонах кальцію та магнію), до якого додавали дріжджовий екстракт та фактори V і X).

Тестування проводили в об'ємі 1 мл кожного із розведень антибіотику із кінцевою концентрацією гемофільної палички приблизно 5 x 10⁵ КУО/мл. Серійні розведення антибіотику готувались із стартового розчину на НТМ-бульйоні, який потім розливали по 0,5 мл у кожну пробірку. У подальшому під час внесення культури гемофільної палички концентрація антибіотику зменшувалась вдвічі. Таким чином утворювався ряд пробірок із розчином антибіотику об'ємом по 0,5 мл, концентрації в яких із кроком у 2 рази відрізнялися одна від одної. Одночасно готували ряди розведень антибіотику для тестування контрольних штамів гемофільної і кишкової паличок.

Для приготування інокулюму використовували добову культуру *H. influenzae* на шоколадному агарі. Утворювали суспензію колоній мікроорганізму у фізіологічному розчині натрію хлориду до мутності 0,5 по стандарту Мак-Фарланда. Подальше розведення у 100 разів даної суспензії готували на НТМ-бульйоні, після чого концентрація гемофільної палички становила приблизно 5 x 10⁶ КУО/мл. По 0,5 мл інокулюму вносили в пробірки із 0,5 мл розчину антибіотику та в 2 пробірки з бульйоном без антибіотиків (негативний контроль і контроль росту).

Далі проводили облік результатів за допомогою візуальної оцінки наявності росту шляхом порівняння кожної тестової пробірки із пробіркою "негативний контроль". МПК визначали по найменшій концентрації антибіотику, яка пригнічувала видимий ріст *H. influenzae*.

Визначали чутливість *H. influenzae* до 10 антибактеріальних препаратів, а саме: ампіциліну, амоксициліну, клавуланату, цефуроксиму, цефтриаксону, цефіксиму, азитроміцину, кларитроміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу. У тестуванні використовували подвійні серійні розведення перерахованих антибіотиків (*Oxoid*, Великобританія).

Для визначення характеристики штаму як "чутливого", "помірно резистентного" або "резистентного" використовували міжнародні критерії інтерпретації чутливості мікроорганізмів в лабораторних умовах, а саме стандарти CLSI (2013).

Введення, зберігання та обробка даних дослідження

проводили з використанням програми Microsoft Excel (2007).

Результати. Обговорення

Під час проведення дослідження в період з 14 жовтня 2010 р. по 30 травня 2012 р. в усіх центрах було зібрано 134 штами *S. pneumoniae* і 67 штамів *H. influenzae*. Результати визначення чутливості до антибіотиків представлені в таблицях 2 і 3.

Встановлено, що пеніцилін зберігав значний рівень активності відносно пневмококів - 87,3%. Кількість нечутливих штамів (помірно резистентних та резистентних) складала 12,7%. Серед нечутливих штамів *S. pneumoniae* домінували помірно резистентні: співвідношення між помірно стійкими і стійкими було 16:1. Абсолютну активність проти *S. pneumoniae* продемонстрували захищені амінопеніциліни. Так, 100% про-

Таблиця 2. Результати визначення чутливості штамів *S. pneumoniae* до антибіотиків, CLSI (2009).

Антибіотик	Кількість чутливих штамів		Кількість резистентних штамів		Кількість помірнорезистентних штамів	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пеніцилін	117	87,3	1	0,8	16	11,9
Амоксицилін/клавуланат	134	100	0	0	0	0
Цефуроксим	128	95,5	2	1,5	4	3,0
Цефтриаксон	134	100	0	0	0	0
Цефіксим	119	88,8	10	7,5	5	3,7
Азитроміцин	118	88,1	14	10,4	2	1,5
Кларитроміцин	118	88,1	16	11,9	0	0
Еритроміцин	118	88,1	16	11,9	0	0
Ципрофлоксацин	120	89,5	0	0	14	10,5
Левофлоксацин	134	100	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	14	10,4	66	49,3	54	40,3

Таблиця 3. Результати визначення чутливості штамів *H. influenzae* до антибіотиків, CLSI (2013).

Антибіотик	Кількість чутливих штамів		Кількість резистентних штамів		Кількість помірнорезистентних штамів	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампіцилін	63	94	3	4,5	1	1,5
Амоксицилін/клавуланат	67	100	0	0	0	0
Цефуроксим	67	100	0	0	0	0
Цефтриаксон	67	100	0	0	0	0
Цефіксим	67	100	0	0	0	0
Азитроміцин	67	100	0	0	0	0
Кларитроміцин	67	100	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	67	100	0	0	0	0
Левофлоксацин	67	100	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	40	59,7	5	7,5	22	32,8

тестованих штамів були чутливими до амоксициліну/клавуланату. Активність цефалоспоринів зберігалася досить високою. Так, чутливими до цефуроксиму, цефіксиму та цефтриаксону, відповідно, були 95,5%, 88,8% та 100% штамів *S.pneumoniae*. В той же час зустрічалися штами з досить високим рівнем резистентності до деяких цефалоспоринів - 4 і 8 мг/л.

Результати проведених досліджень продемонстрували стабільно високу *in vitro* активність макролідних антибіотиків в Україні. Показник чутливості до даної групи препаратів знаходився на рівні 88,1% для еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину, тобто доля нечутливих штамів *S.pneumoniae* не перевищувала 12%.

Щодо представників групи фторхінолонів було встановлено, що доля стійких штамів *S.pneumoniae* до ципрофлоксацину склала 10,5%, при чому всі 14 виділених штамів були помірнорезистентними. Всі 100% штамів *S.pneumoniae* були чутливими до левофлоксацину.

Впровадження у клінічну практику і широке застосування ко-тримоксазолу призвело до значного зростання стійкості до даного антибіотику в цілому світі. Більш того, остання корелює із динамікою резистентності до пеніциліну і макролідів. Результати проведеного дослідження підтвердили факт несприятливого стану стійкості пневмококів до ко-тримоксазолу в Україні. Чутливість до даного препарату виявилась дуже низькою - 9,7%. З усіх пневмококів, котрі були виділені під час дослідження, полірезистентність (тобто стійкість до 3 і більше класів антибіотиків) виявлена у 4 штамів (3,0%). При цьому всі полірезистентні штами зберігали чутливість до захищених амінопеніцилінів та респіраторних фторхінолонів.

У таблиці 3 представлені результати дослідження чутливості штамів *H.influenzae*.

Було виявлено, що бета-лактамі антибіотики зберігають високу активність відносно гемофільної палички. Стійкими до ампіциліну були лише 6% штамів збудника. У 3 резистентних штамів рівень стійкості був дуже високим - мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) становила 128 мг/л. У проведеному дослідженні не було виявлено штамів *H.influenzae*, резистентних до амоксициліну/клавуланату. Чутливість штамів *H.influenzae* до представників групи цефалоспоринів (цефуроксиму, аксетилу, цефіксиму і цефтриаксону), а також класу макролідних антибіотиків (азитроміцину і кларитроміцину) склала 100%. Аналогічну ситуацію встановлено для представників фторхінолонів (ципрофлоксацину і левофлоксацину), чутливість до яких *H.influenzae* склала 100%.

Незадовільним слід вважати рівень резистентності гемофільної палички до ко-тримоксазолу. Кількість нечутливих (помірнорезистентних і резистентних) штамів склала близько 40%. Враховуючи такий рівень стійкості *H.influenzae* до ко-тримоксазолу даний препарат не може бути рекомендований для використання у лікуванні НІДШ, викликаних цим патогеном.

У дослідженні не було виявлено жодного полірезистентного штаму *H.influenzae*, тобто стійкого до трьох або більше класів антибіотиків.

Встановлений рівень нечутливості *S.pneumoniae* до пеніциліну (12,7%) свідчив про відсутність в Україні клінічно значущої проблеми з пеніцилінорезистентністю. Така ситуація має суттєві відмінності у порівнянні зі США, де частота пеніцилінорезистентних штамів пневмококу сягає 21,2%, країнами південної Європи (25% і більше) та південно-східної Азії (близько 60%) [Harrison, 2009; Sun, 2009; Liñares et al., 2010; ECDC Antimicrobial ..., 2011]. Українські дані є дуже близькими до результатів моніторингу пеніцилінорезистентності в Росії, де остання коливається на рівні 11% [Козлов и др., 2010].

Згідно існуючих рекомендацій з антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію серед препаратів першого ряду розглядаються і цефалоспорини II-III поколінь (цефуроксим, цефотаксим і цефтриаксон). Це положення повністю підтверджується результатами даного дослідження для нашої країни: переважна більшість штамів пневмококу була чутливою до антибіотиків цієї групи. Проте, для представника пероральних цефалоспоринов - цефіксиму, який широко впроваджується в медичну практику останнім часом, частота нечутливих штамів складала 11,2%. Даний факт не виключає можливості призначення його для терапії нетяжких інфекцій, викликаних *S.pneumoniae*. В той же час, цефіксим повинен розглядатися як препарат другого ряду.

Унікальні фармакокінетичні властивості та чудовий профіль безпеки макролідів традиційно визначають їх широке застосування в лікуванні хворих із НІДШ усіх вікових груп. За останнє десятиліття резистентність до макролідів в світі значно поширилася і в окремих регіонах стала значною загрозою для їх ефективності. За даними дослідження *PROTECT* резистентність пневмококів до еритроміцину у США складала 29,3%, в Іспанії - 81,3%, в Японії - 81,9% [Jenkins, Farrell, 2009]. Щодо сусідніх країн, то в Росії стійкість до еритроміцину склала 8,2% [Козлов и др., 2010]. У проведеному дослідженні лише 11,9% штамів пневмококу були стійкими до еритроміцину, що свідчить про історично детерміновану спільність підходів до антибіотикотерапії в наших країнах. Сучасні представники макролідних антибіотиків (кларитроміцин та азитроміцин) переваги над еритроміцином не мали.

Дані, отримані в результаті вивчення антибіотикорезистентності, свідчать про високу ефективність *in vitro* респіраторних фторхінолонів і певні проблеми із чутливістю пневмококів до ципрофлоксацину. Респіраторні фторхінолони можуть і повинні використовуватися в лікуванні хворих з пневмококовими інфекціями, особливо у випадках резистентності збудника до препаратів інших класів. Проте рішення про їх призначення має бути збалансованим, особливо в окремих клінічних випадках (наприклад, диференціальна

діагностика неспецифічних інфекцій легень із туберкульозом), та враховувати можливість виникнення тяжких побічних ефектів.

Слід відзначити встановлений факт дуже високого рівня стійкості *S.pneumoniae* до ко-тримоксазолу (90,3%), що дає підстави говорити про необхідність повної відмови від емпіричного застосування цього препарату у хворих із НІДШ.

Дані щодо профілю резистентності гемофільної палички по відношенню до основних представників антимікробних хіміопрепаратів, отримані в результаті першого в Україні мікробіологічного скринінгу, є надзвичайно важливими. Найсуттєвішим здобутком необхідно вважати виявлення того факту, що попри збільшення розповсюдженості стійких до антибіотиків штамів цього збудника в світі, ситуація в Україні поки що залишається досить сприятливою. Відсутність у ізолятів *H.influenzae* значущої стійкості до бета-лактамів дозволяє продовжити клінічне використання цих антибіотиків, в першу чергу, амінопеніцилінів. Згідно даних аналогічного дослідження ПЕГАС-II (2004-2005 рр.), проведеного у Росії, рівень резистентності збудника до ампіциліну складав 5,4% [Страчунский, 2002]. Як бачимо, результати є досить близькими, що відбиває історичну спільність систем охорони здоров'я наших країн. Так само, як і російські колеги, ми виявили практично абсолютну активність амоксициліну/клавуланату, цефалоспоринів (за виключенням цефуроксиму, проте цей факт має певні методологічні підстави), макролідів та фторхінолонів.

Наслідком необґрунтовано широкого використання ко-тримоксазолу у клінічній практиці на території нашої країни наприкінці ХХ сторіччя став високий рівень стійкості *H.influenzae* по відношенню до даного препарату. Зважаючи на цей факт, ко-тримоксазол не

може більше використовуватися в лікуванні хворих на НІДШ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлений у дослідженні рівень нечутливості *S. pneumoniae* до пеніциліну (12,7%) свідчить про відсутність в Україні клінічно значущої проблеми з пеніцилінорезистентністю.

2. Отримані дані свідчать про високу ефективність *in vitro* респіраторних фторхінолонів і певні проблеми із чутливістю пневмококів до ципрофлоксацину. Респіраторні фторхінолони можуть і повинні використовуватися у лікуванні хворих з пневмококовими інфекціями, особливо у випадках резистентності збудника до препаратів інших класів, проте рішення про їх призначення має бути збалансованим, особливо в окремих клінічних випадках (наприклад, диференціальна діагностика неспецифічних інфекцій легень із туберкульозом), та враховувати можливість виникнення тяжких побічних ефектів.

3. Дуже високий рівень стійкості *S. pneumoniae* до ко-тримоксазолу (90,3%) свідчить про необхідність повної відмови від емпіричного застосування цього препарату у хворих із НІДШ.

4. Встановлено практично абсолютну активність амоксициліну/клавуланату, цефалоспоринів (за виключенням цефуроксиму), макролідів та фторхінолонів.

Отримані нами дані на даний час вказують на відсутність значних загроз, пов'язаних з антибіотикорезистентністю *S.pneumoniae* та *H.influenzae* в Україні. Проте, незважаючи на це, вкрай необхідним є в подальшому проведення постійного мікробіологічного моніторингу стійкості даного збудника на території нашої країни.

Список літератури

- Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг / Р.С.Козлов, О.В.Сивая, О.И.Кречикова, Н. В. Иванчик //Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.- 2010.- Т.12.- С.329-341.
- Страчунский Л.С. Чувствительность к антибиотикам *H. influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов / Л.С.Страчунский //КМАХ.- 2002.- Т.4., №1.- С.33-41.
- ECDC Antimicrobial resistance surveillance report 2011 [електронний ресурс].
- Режим доступу: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
- Jenkins S.G. Increase in pneumococcus macrolide resistance in United States / S.G.Jenkins, D.J.Farrell //Emerg. Infect. Dis.- 2009.- Vol.15, S.8.- P.1260-1264.
- Changes in antimicrobial resistance, serotypes, and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a thirty-year period /J.Liñares, C.Ardanuy, R.Pallares [et al.] //Clin. Microbiol. Infect.- 2010.- Vol.16 (5).- P.402-410.
- Sun H.L. Resistance study of community respiratory pathogens isolated in China from 2005 to 2007 /H.L.Sun // Zhonghua Yi Xue Za Zhi.- 2009.- Vol.17, №89.- P.2983-2987.
- Harrison C.J. Susceptibilities of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and Moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics / C.J.Harrison //J. Antimicrob. Chemother.- 2009.- Vol.63, S.3.- P.511-519.

Фещенко Ю.И., Дзюблик А.Я., Перцева Т.А., Мостовой Ю.М., Братусь Е.В., Дзюблик Я.А.
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ *S. PNEUMONIAE* И *H. INFLUENZAЕ*, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В 2010-2012 ГГ. В УКРАИНЕ

Резюме. Впервые в Украине был проведен многоцентровой микробиологический скрининг частоты и структуры резистентности штаммов *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, выделенных у больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей. Установлено, что частота нечувствительных к пенициллину штаммов *S.pneumoniae* составила 12,7%. Частота нечувствительных к ампициллину штаммов *H.influenzae* составила 6%. Абсолютную активность в отношении обоих возбудителей

телей продемонстрували амоксициллина клавуланат, левофлоксацин и цефтриаксон. Полученные данные могут быть использованы для внесения изменений в национальные рекомендации по лечению больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей.

Ключевые слова: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, антибиотикорезистентность, внебольничные инфекции дыхательных путей.

Feshchenko Yu.I., Dziublyk O.Ya., Pertseva T.O., Mostovoy Yu.M., Bratus O.V., Dziublyk Ya.O.
SURVEY OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF S.PNEUMONIAE TA H.INFLUENZAE STRAINS, ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DURING 2010-2012 YEARS IN UKRAINE

Summary. A multicenter antibiotic resistance survey of *S.pneumoniae* та *H.influenzae* strains, isolated from the patients with respiratory tract infections was first conducted in Ukraine. It was established that 12,7% of pneumococci were not susceptible to penicillin. 6% of *H.influenza* strains were resistant to ampicillin. Amoxicillin/clavulanate, levofloxacin and ceftriaxone preserved absolute activity against both pathogens. The results of current survey may be used for amendment of national guidelines for the management of patients with respiratory tract infections.

Key words: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, antibiotic resistance, community-acquired respiratory tract infections.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Фещенко Юрій Іванович - академік НАМН України, директор ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"; +38 044 275-04-02; admin@ifp.kiev.ua

Дзюблик Олександр Ярославович - професор, завідувач відділом технологій лікування НЗЛ, ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України"; +38 044 275-20-04; oleksandrd@pulmon.kiev.ua

Перцева Тетяна Олексіївна - чл.-кор. НАМН України, проректор ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; +38 056 713-52-57; tpertseva@dma.dp.ua

Мостовой Юрій Михайлович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України; +38 0432 52-32-86; mostvin@mail.ru

Братусь Олена Василівна - к. мед. н, завідувача мікробіологічною лабораторією; +38 0562 36-19-50; elenabratus@ama.dp.ua

Дзюблик Ярослав Олександрович - ст. наук. сп. клініко-функціонального відділення, ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського НАМН України"; +38 044 275-20-04; dzubliik@yahoo.com

© Федонюк Л.Я., Семенюк Т.О., Туманова О.А.

УДК: 611.126:611.1-053.3

Федонюк Л.Я.¹, Семенюк Т.О.², Туманова О.А.¹

¹ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України", кафедра медичної біології (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна); ²Буковинський державний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології (пл.Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна)

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

Резюме. Проведене дослідження було спрямоване на те, щоб вивчити мікроскопічну будову стулок/заслінок клапанів серця дітей до 1 року та створити модель тривимірної організації ділянок прикріплення сухожилкових струн до стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця. Для дослідження були використані макроскопічний метод, метод світлової мікроскопії та метод 3-D реконструкції. Результати проведених досліджень свідчать про те, що стулки передсердно-шлуночкових клапанів утворені пухкою неоформленою сполучною тканиною та не мають пошарової будови на відміну від заслінок шлуночково-судинних клапанів, які утворені як пухкою неоформленою, так і щільною сполучною тканинами, що визначають їх пошарову будову. В складі стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця виявлена поперечно-посмугована серцева м'язова тканина. Кровоносні судини траплялись як в основі стулок/заслінок клапанів серця, так і ближче до вільного краю. В основі спостерігали судини макро- та мікроциркуляторного русла, тоді як ближче до вільного краю були виявлені лише судини мікроциркуляторного русла. У складі сухожилкових струн до стулки клапана прямує від 2 до 5 магістральних кровоносних судин, які, прямуючи до стулок, не галузяться, а у місці з'єднання сухожилкової струни зі стулкою передсердно-шлуночкових клапанів розгалужуються та утворюють капілярні сітки. Вивчення морфології та особливостей кровопостачання, клапанів серця в нормі дозволить з нових позицій висвітлити структурно-тканинний потенціал, що може бути використано в сфері тканинної інженерії з метою удосконалення біопротезів клапанів серця. Отримані дані є підґрунтям для розуміння патогенезу та пояснення морфологічних змін, що відбуваються у клапанах при набутих вадах серця.

Ключові слова: клапан серця, кровопостачання клапана, 3-D реконструкція, стулка, заслінка, передсердно-шлуночковий, шлуночково-судинний.

Вступ

У сучасній клінічній медицині спостерігаються аномалії розвитку клапанів серця та їх структурних компонентів, які діагностуються як вроджені та набуті вади розвитку [Кнышов, 2003]. Опису клапанного апарату серця присвячено безліч фундаментальних робіт, як вітчизняних [Соколов, 2003; Орловский и др., 2007], так і закор-

донних авторів [Miesfield, Sievers, 2007; Sacks, Yoganathan, 2007; Tilea et al., 2010]. Але на сьогоднішній день мають місце досить суперечливі думки щодо присутності кровоносних судин у клапанах серця, їх походження та морфологічних особливостей будови [Соколов, 2003; Яковець та ін., 2010; Riley, Smart, 2011; Weind et al., 2002].