

разваренные каши на 1/3 молока, кисло-молочные продукты, в том числе содержащие живые биокультуры, и т.д. Врач-педиатр назначал и контролировал прием детьми поливитаминов и общеукрепляющих препаратов.

Дезинфекция в этот период проводилась как при вирусном гепатите А, вводилось обязательное ультрафиолетовое облучение помещений групповых ячеек.

Для доказательства эффективности применения методики проведено исследование в трех дошкольных образовательных учреждениях, где в 2001 г. были зарегистрированы вспышки РИ. В результате санации 61 сотрудника и 275 детей одного учреждения повторных случаев заболевания во время вспышки и в последующие месяцы не зарегистрировано (табл. 1), в то время как в двух других учреждениях, где не применяли данную методику, в последующий месяц возникли повторные вспышки РИ, в результате которых были поражены 9,6% сотрудников (7 из 73) и 4,2% детей (14 из 334).

Применение метода санации коллективов в последующие годы сократило среднее время существования очага РИ (с 11,8 дня в 2001 г. до 9,3 дня в 2004 г.). Во всех случаях применения методики в указанных учреждениях после курса санации не возникало повторных случаев заболевания детей и сотрудников в течение ближайших месяцев.

Таким образом, в период «времени риска» возникновения эпидемических вспышек ротавирусной инфекции целесообразно при формировании групповой заболеваемости острыми кишечными инфекциями, распространяющейся контактно-бытовым

путем, применять методики санации коллектива дошкольного образовательного учреждения для оздоровления возможных источников инфекции и укрепления неспецифической резистентности сотрудников и детей.

Литература

1. Гухман Г. // Энергия. Экон., техн., экол. — 2001. — №2.-С. 64-66.
2. Львов Д.К. // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 6. — С. 244-248.
3. Солодовников Ю.П., Берглезова Л.Н., Темкина А.А. и др. // Журн. микробиол. - 2002. - №4. - С. 103-108.
4. Федуллова А.Г. Эколого-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции в республике Саха (Якутия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2002.

Поступила в редакцию 16.05.05.

INTESTINAL INFECTIONS MORBIDITY BY UNKNOWN ETHIOLOGY AND ROTAVIRUS INFECTION IN VLADIVOSTOK

I.P. Povilichenko, V.B. Turkutyukov, V.M. Voronok, T.T. Tarasenko, N.I. Baranov

Territorial Center of Rosпотребнадзор in Primorsky Krai, Vladivostok State Medical University, Center of Hygiene and Epidemiology in Primorsky Krai (Vladivostok)

Summary — In human infectious pathology diarrheas are an actual problem. In long-term dynamics of morbidity by acute intestinal infections of the unknown etiology the stable increasing with rate of gain of +0.07% is found. Taking into consideration the high densities of sporadic morbidity by rotavirus infection in few of children's preschool institutions of Vladivostok the sanitation tactics in case of its potential distribution had been introduced.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 3, p. 39-41.

УДК546.172.6-31+576.367]:616.24-002-036.17-053.2

Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И FAS-ЗАВИСИМЫЙ АПОПТОЗ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: оксид азота, α -кислый гликопротеин, апоптоз, пневмония.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в настоящее время в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания, пневмония остается одной из актуальных проблем педиатрии и здравоохранения в целом [1, 6, 8]. Огромное значение при разработке новых, патогенетически обоснованных методов терапии в настоящее время приобретают знания о взаимодействиях и связях между макромолекулами и веществами, участвующими в реализации патологических реакций и оказывающими повреждающее действие на клетки и ткани организма. При этом

большое внимание уделяется комплексному изучению биологически активных веществ в совокупности с маркерами вызываемых ими процессов.

Известно, что реализация воспаления при пневмонии осуществляется в результате сложного взаимодействия между структурными клетками респираторного тракта, эффекторными клетками крови и продуцируемыми ими соединениями, к числу которых относят оксид азота (NO), являющийся универсальным посредником многих физиологических процессов, и белок острой фазы воспаления — α -кислый гликопротеин [2, 4, 5, 10, 13].

Особое место в развитии воспалительных реакций принадлежит апоптозу, или генетически детерминированной гибели клеток [3, 7, 9, 12]. Механизмы, вовлекающие в апоптоз эпителиальные клетки при воспалительном повреждении легочной ткани, еще недостаточно изучены. В последние годы интенсивно изучается возможность индукции апоптоза через специализированные рецепторы. К этим рецепторам относится, в частности, Fas-рецептор (CD95). Известно, что взаимодействие Fas-рецептора и его лиганда приводит к активации гибели клеток, экспрессирующих этот рецептор на своей поверхности [9, 11].

В литературе обсуждается существование самостоятельного нитроксидчувствительного сигнального пути для апоптоза. Установлено, что оксид азота при воспалении проявляет амбивалентные свойства относительно индукции генетически детерминированной гибели клеток. Его содержание может влиять на жизнеспособность макрофагов, нейтрофилов и других эффекторных клеток, увеличивая или уменьшая ее [10]. Механизм переключения между прямо противоположными эффектами NO в настоящее время неизвестен и требует дальнейшего изучения. Остаются неясными механизмы взаимосвязи между этим соединением, аркислым гликопротеином и Fas-зависимым апоптозом эффекторных клеток крови у детей с воспалительными изменениями легочной ткани, не определена информативность исследования данных биомаркеров в педиатрической практике, не установлена прогностическая значимость происходящих изменений.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между метаболизмом эндогенного NO, изменением продукции α -кислого гликопротеина и представленностью CD95-антигенной детерминанты на эффекторных клетках крови у детей с тяжелыми формами пневмоний.

Проведено изучение конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотки крови у 48 детей в возрасте от 6 до 15 лет с тяжелым клиническим течением пневмонии. Диагноз заболевания выставлялся на основании типичной клинико-рентгенологической картины в соответствии с классификацией, принятой в Российской Федерации в 1981 г., и с учетом дополнений 1995 г. Критериями тяжести служили характер и распространенность воспалительного процесса в легких, наличие осложнений, степень выраженности симптомов интоксикации, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, нарушения системы гемостаза и кислотно-основного состояния. Контрольная группа — 20 здоровых детей.

Об уровне образования NO у больных судили по стабильному продукту его аэробного окисления — нитрит-аниону. Содержание метаболитов NO определяли колориметрическим методом при помощи реактива Griess. КВВ (экспират) в качестве материала для изучения был выбран в связи с простотой сбора как у пациентов с самостоятельным дыханием, так и у находящихся на искусственной вентиляции легких. В последнем случае экспират собирали из системы дыхательного контура (на выдохе). Количественную оценку проводили при 540 нм на спектрофотометре Microplate Reader MK 600 (Dunattech, Швейцария). Концентрацию аркислого гликопротеина в крови изучали методом иммуноферментного анализа по методике, описанной E. Engvall. Определение представленности CD95 на эффекторных клетках крови проводили методом иммунофлюоресценции при помощи набора моноклональных антител «Клоноспектр».

Взаимосвязь между уровнями метаболитов NO, α -кислого гликопротеина и апоптозом эффекторных клеток крови изучалась при помощи стандартных методов описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием критерия Стьюдента, критериев Краскел-Уоллиса и Дана. Был проведен многофакторный корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона, ошибки коэффициента корреляции, многофакторный регрессионный и дисперсный анализ с оценкой степени влияния факторов на моделируемый параметр [8].

У детей с тяжелыми клиническими формами пневмоний содержание метаболитов NO в КВВ превышало показатели здоровых сверстников в 2,6 раза и составило $6,89 \pm 0,31$ цМ/мл. Концентрация α -кислого гликопротеина в экспиратах была увеличена до $10,45 \pm 0,74$ нг/мл, что в 6,7 раза выше показателей контрольной группы. Представленность CD95 на эффекторных клетках крови в этот период у наблюдаемых детей равнялась $35,9 \pm 2,3\%$, что также значительно превышало показатели контроля.

При анализе числовых характеристик (средних значений, 95% доверительного интервала для средних значений, минимальных и максимальных значений, размаха, стандартных отклонений и ошибки, а также коэффициентов асимметрии и эксцесса) мы убедились, что все переменные имели распределения, близкие к нормальному. Данную закономерность можно связать с тем фактом, что в проведенном исследовании имела место примерная симметричность минимальных и максимальных величин относительно среднего значения, коэффициенты асимметрии и эксцесса не превышали 2 по абсолютной величине. Таким образом, препятствий к применению корреляционного и регрессионного анализа не было.

Из данных корреляционной матрицы следовало, что максимальный коэффициент корреляции ($r = 0,98 \pm 0,06$) установлен между содержанием в КВВ α -кислого гликопротеина — белка острой фазы воспаления — и уровнем метаболитов NO, что свидетельствовало о наличии прямой сильной связи между данными показателями. Также была выявлена сильная прямая корреляционная связь между представленностью рецептора наследственно-детерминированной гибели клеток (CD95) и уровнями NO и α -кислого гликопротеина в конденсате выдыхаемого воздуха ($r = 0,93 \pm 0,05$ и $0,87 \pm 0,05$ соответственно). На наличие сильной взаимосвязи между CD95 и содержанием нитрит-аниона и α -кислого гликопротеина в КВВ указывал и коэффициент корреляции, полученный с помощью канонического анализа, — $r = 0,947 \pm 0,092$.

Учитывая обнаруженные сильные прямые и значимые корреляционные связи между представленностью CD95 на клетках крови и уровнями метаболитов NO и α -кислого гликопротеина в экспиратах, мы посчитали необходимым оценить и степень влияния

факторов — содержания метаболитов NO и α -кислого гликопротеина в КВВ на параметр CD95 (Fas-зависимый апоптоз).

По характеру полученной зависимости между уровнем CD95 и показателями изучаемых биологических маркеров можно было предположить, что модель носит линейный характер. Для решения поставленной задачи методом пошагового регрессионного анализа было составлено уравнение регрессии для параметра CD95. Отбор значимых факторов для включения в модель проведен нами при уровне $F=1$, что обеспечивало высокую значимость коэффициентов. В результате установлено, что коэффициенты модели показателей уровня нитрит-аниона и α -кислого гликопротеина являлись значимыми и достоверными. Модель для параметра CD95 имела вид:

$$CD95 = -32,3 + 15,47 \times АКГП - 10,8 \times NO,$$

где АКГП — α -кислый гликопротеин.

В результате дисперсионного анализа установлено, что по коэффициенту детерминации ($RI=89,71\%$) модель можно считать в высокой степени информативной. Вклад факторов, включенных в модель ($Regress=3918797$), составлял 89,7% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого параметра CD95 ($Total=4368108$), а 10,3% вклада вносили неучтенные (случайные) факторы. По величине полученного критерия Фишера и уровня его значимости модель следует признать высоко достоверной.

Степень влияния NO и α -кислого гликопротеина на уровень Fas-зависимого апоптоза у детей с тяжелой пневмонией рассчитывалась по величине стандартизированных коэффициентов регрессии BETA по формуле:

$$K_j = [100 \times BETA_j / E | BETA_j |] \times R_2,$$

результаты выражались в процентах.

Исследование показало, что наибольшее влияние на уровень процессов Fas-зависимого апоптоза эффекторных клеток крови у детей с тяжелым клиническим течением пневмонии оказывает содержание в КВВ белка острой фазы воспаления — (X_j -кислого гликопротеина ($K_j=59,4\%$), влияние уровня метаболитов NO на данный процесс в 2 раза ниже ($K_j=30,2\%$).

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что развитие тяжелых форм воспаления легких у детей сопровождается повышением содержания в КВВ метаболитов оксида азота и α -кислого гликопротеина, также активацией процессов Fas-зависимого апоптоза эффекторных клеток крови. При этом между уровнем метаболитов NO, содержанием α -кислого гликопротеина в КВВ и представленностью CD95 в крови у детей с тяжелыми пневмониями существуют сильные прямые корреляционные связи. Анализ показал, что определение содержания метаболитов NO и α -кислого гликопро-

теина в конденсате выдыхаемого воздуха позволяет с высокой долей вероятности судить о состоянии Fas-зависимого апоптоза клеток крови и, следовательно, о прогнозе и исходе заболевания. При этом, учитывая, что наибольшее влияние на Fas-зависимый апоптоз при данной патологии оказывает содержание α -кислого гликопротеина в КВВ, определение данного показателя можно рекомендовать к использованию в прогностических целях у больных с тяжелыми формами пневмоний.

Литература

1. Каганов С.Ю. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. - 2003. - №3. - С. 9-16.
2. Марков Х.М. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. - 2000. - №4. - С. 43-47.
3. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абадажи М.А., Заславская М.Н. // *Журнал микробиологии*. - 1997. - №2. - С. 88-94.
4. Пухальский А.А., Шмарин Г.Б., Лютов А.Г. и др. // *Бюл. эксп. биол. и мед.* - 2001. - Т. 131, № 5. - С. 564-567.
5. Узунова А.Н., Красовская Е.В. // *Педиатрия*. - 2003. - №5. - С. 8-11.
6. Чучалин А.Г. // *РМЖ*. - 2004. - Т. 12, № 2. - С. 53-59.
7. Ярилин А.А. // *Пат. физиол. и эксп. мед.* - 1998. - № 2. - С. 38-48.
8. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. - СПб.: ВмедА, 2002.
9. Alves D. W., Kennedy M. T. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2004. - Vol. 10, No. 3. - P. 166-170.
10. Behnia M., Robertson K.A. et al. // *Chest*. - 2000. - No. 117. - P. 1771-1777.
11. Boyd C.S., Cadenas E. // *Biol. Chem.* - 2002. - Vol. 383, No. 3-4. - P. 411-423.
12. Doskeis G.A., Borgers V.M. // *Allergy*. - 2003. - Vol. 2, No. 2. - P. 161-167.
13. Matute-Bello G., Winn R.K., Jonas M. et al. // *Am. J. Pathol.* - 2001. - Vol. 158, No. 1. - P. 153-161.

Поступила в редакцию 20.07.05.

INFLAMMATORY BIOMARKERS AND FAS-DEPENDENT APOPTOSIS AT SEVERE PNEUMONIA IN CHILDREN

T.A. Shumatova, N.G. Prikhodchenko
Vladivostok State Medical University

Summary — For the evaluation of the correlation between endogenous nitric oxide metabolism, change of production of α -acid glycoprotein and Fas-dependent apoptosis at severe pneumonia at 48 children the investigation of the condensate of exhaled air and blood serum was done. It is found, that the contents of inflammatory biomarkers in the condensate has been increased at all patients. Expression amplification of Fas-receptor on effector blood cells is registered. Multifactorial regression and dispersion analysis has shown that there is strong direct correlation between levels of nitric oxide metabolites and α -acid glycoprotein and CD95 in blood. The greatest influence on intensity of the Fas-dependent apoptosis has the level of the α -acid glycoprotein.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 3, p. 41-43.