

ДИСКУССИЯ

© А.Б. ГЕХТМАН, О.В. КУНЯГИНА, 2013

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ НА МОДЕЛИ ВНУТРИМОЗГОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

А.Б. Гехтман, О.В. Кунягина

МУ «Больница скорой медицинской помощи», ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ филиала «Иммунопрепарат», Уфа

Цель: изучение эффективности стафило-протейно-синегнойной вакцины на экспериментально-биологической модели внутримозговой хирургической инфекции.**Материалы и методы:** в работе использованы 5912 белых аутбредных мышей массой 14–16 г. Исследованы две группы животных: опытная — подкожно вакцинированная стафило-протейно-синегнойной вакциной; контрольная — невакцинированная. Проводилось внутримозговое заражение обеих групп животных путем интракраниального введения культур микробных клеток *S. aureus* Б-243, штамм *P. mirabilis* № 6, *P. aeruginosa* РА. Протективную активность оценивали в тесте активной защиты мышей при внутримозговом заражении с определением LD₅₀ культуры и индексов эффективности. Каждый опыт сопровождали постановкой контроля вирулентности заражающего штамма на неиммунизированных животных той же партии. После парафиновой проводки изготовили 2347 микропрепаратов головного мозга, печени, селезенки, легких мышей обеих групп, окрашенных гематоксилином и эозином, с последующим гистологическим исследованием приготовленных микропрепаратов.**Результаты:** в проведенных нами экспериментах иммунологическая защита к вакцинным штаммам формировалась уже на первые сутки после заражения. Иммунологическая резистентность продолжала увеличиваться к пятым суткам и достигала максимума к концу второй недели. Напряженность иммунитета в первые сутки заражения подтверждается высокими индексами эффективности, увеличивающимися максимально к четырнадцатым суткам после вакцинации. Высеваемость бактерий из внутренних органов опытной группы мышей прекращалась в более ранние сроки. Гистологическое исследование показало: воспалительный процесс в вакцинированной группе, по сравнению с контрольной, имел локализованный характер в виде появления лейкоцитарного вала, с очаговым скоплением лейкоцитов и макрофагов. Зона деструктивных изменений в опытной группе имела существенно меньшую площадь как непосредственно в зоне заражения, так и в экстракраниальных органах.**Заключение:** проведенные нами исследования свидетельствуют о высокой протективной активности СПСА-вакцины на модели внутримозговой хирургической инфекции. Благодаря иммуностимулирующим факторам, вырабатываемым после вакцинации мышей, происходит заметное снижение как сроков воспалительного процесса, так и уменьшения площади повреждения внутренних органов. Полученные результаты об иммуномодулирующей активности СПСА-вакцины уже на первые сутки, аргументируют ее использование не только в плановой, но и в экстренной нейрохирургии, при которой необходимо создать активный иммунитет против основных возбудителей госпитальной инфекции в максимально короткие сроки.**Ключевые слова:** гнойно-септические осложнения, стафило-протейно-синегнойная вакцина, иммунопрофилактика.**Objective:** to study the effectiveness of staphylococcal-proteus-pseudomonas (SPSA) vaccine using experimental-biological model of intracerebral surgical infection.**Material and methods:** we used in our study 5912 white outbred mice with body mass appx 14–16 gr. There were two groups of animals: experimental — subcutaneous vaccinated with staphylococcal-proteus-pseudomonas (SPSA) vaccine; control — not vaccinated. The intracerebral contamination of animals from both groups was performed using intracranial injection of following microbial cells cultivations: *S. aureus* Б-243, strain *P. mirabilis* № 6, *P. aeruginosa* РА. The protective activity was estimated using the test of mice active defense under intracerebral contamination with determination of cultivation LD₅₀ and efficiency indexes. Each experiment was accompanied by set up of virulence control of inoculating strain using not-immunized animals from the same batch. We prepared 2347 microslides of brain, liver, lien and lungs of mice from both groups with previous paraffine preparation and stained with hematoxylin and eosin with following histological examination of prepared microslides.**Results:** the immunoprotection towards vaccinating strains developed even on first day after contamination according to the data of conducted studies. Immunologic resistance was continuously growing till 5th day and reaching its maximum till the end of 2d week. The Immunity stress on 1st day of contamination was confirmed by high indexes of effectiveness, maximally increasing till 14th day after vaccination. Bacteria isolation rate from internal organs of mice in experimental group terminated at an early date. Histological examination showed the following findings: inflammatory process in vaccinated animals in experimental group had the localized character in the form of leukocytal wall forming with focal accumulation of leukocytes and macrophages comparing to control group. The zone of destructive changes in animals of experimental group had significantly smaller area both in the direct contamination zone and in the extracranial organs.**Conclusion:** the conducted studies indicate the high protective activity of o SPSA-vaccine towards model of intracerebral surgical infection. Thanks to immunostimulatory factors released after mice vaccination the significant decrease of inflammatory process duration as well as damaged areas of internal organs is seen. The received data concerning the immunomodulatory activity of SPSA-vaccine even on first day give reasons for its usage not only in scheduled but also in urgent neurosurgery when it is necessary to produce the active immunity against the main infectious agents of nosocomial disease in maximum short time.**Key words:** staphylococcal-proteus-pseudomonas vaccine, intracerebral surgical infection

Проблема профилактики и лечения гнойных осложнений в нейрохирургии остается актуальной. В последние годы стали учащаться тяжелые, трудно поддающиеся лечению клинические варианты инфекционных осложнений, а также переход острых гнойных процессов в хронические, лечение которых требует максимального труда, самоотдачи, а также материальных затрат. Их профилактика — одна из актуальных и первоочередных задач современного здравоохранения [4, 10, 13, 14].

В последние годы большинство исследователей отмечают, что гнойно-воспалительные осложнения, особенно при проникающих повреждениях головного мозга, вызываемые в подавляющем большинстве случаев патогенным стафилококком, синегнойной палочкой, клебсиеллой, протеем [2, 3, 15].

Помимо внутричерепных инфекционных осложнений у больных с хирургическими заболеваниями и травмами центральной нервной системы (ЦНС) в послеоперационном периоде часто возникают экстракраниальные гнойно-септические осложнения, а именно: пневмонии, воспалительные процессы со стороны мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, пролежни, конъюнктивиты и т.д. [7]. Так, летальность от госпитальной пневмонии составляет 25–50%, возрастая при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, до 70%.

Неснижающийся уровень внутрибольничной инфекции за последние годы послужил стимулом для создания и внедрения в практику здравоохранения вакцин, направленных против основных возбудителей госпитальной инфекции. В Уфимском НИИ ВС им. И.И. Мечникова разработана и прошла клинические испытания ассоциированная стафило-протейно-синегнойная адсорбированная вакцина (СПСА) [1, 5, 6, 8, 11].

Клеточные и гуморальные механизмы резистентности ЦНС на первых этапах инфекции реализуются и слабее, и иначе, чем при других путях инвазии, так как ткань мозга отделена от общей циркуляции гематоэнцефалическим барьером, который образует астроглия, сдерживающая проникновение макрофагов, лимфоцитов, иммуноглобулинов и других защитных факторов плазмы за барьер. Известно, что при сравнении различных экспериментально-биологических моделей гнойно-воспалительных осложнений модель хирургической инфекции, основанная на внутримозговом заражении, является более чувствительной по сравнению с другими методами. Бактериальная интоксикация при внутримозговом заражении протекает более тяжело, несмотря на значительно меньшую концентрацию микробных клеток, используемых при внутричерепном инфицировании [9, 12]. В свете этого, учитывая накопленный практический опыт применения СПСА-вакцины в различных областях медицины, нам представлялось целесообразным исследовать системную протективную активность СПСА-вакцины на экспериментально-биологической модели внутримозговой инфекции.

Материалы и методы исследований

В работе использованы 5912 белых аутбредных мышей массой 14–16 г. Исследованы две группы животных: опытная — подкожно вакцинированная СПСА-вакциной; контрольная — невакцинированная. В состав вакцины входят: анатоксин синегнойной палочки (30 мкг); протейный поливалентный антиген (50 мкг); цитоплазматический антиген стафилококка (1 мг); анатоксин стафилококковый очищенный (7 ЕС); сорбент-гель алюминия гидроксида. СПСА-вакцина разрешена к применению в медицинской практике на основании приказа Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ и Государственного Комитета санитарно-эпидемиологического надзора РФ № 309/123 от 31.07.1996 г. После предварительной вакцинации опытной группы мышей через 1, 5, 14, 21 сут проводилось внутримозговое заражение обеих групп животных штаммами культур микробных клеток: *S. aureus* Б-243, штамм *P. mirabilis* № 6, штамм *P. aeruginosa* РА-7. Интракраниальное заражение проводили в левое полушарие головного мозга после обработки места введения микробной культуры антисептиком. Заражающие дозы стафилококка, протей и синегнойной палочки вводили в объеме 0,03 мл. После введения культуры животные помещались в отдельные клетки со свободным доступом к воде и пище.

Для создания модели внутримозговой инфекции использовали производственные штаммы, типичные по культуральным и биохимическим свойствам, которые относятся к IV группе патогенности микроорганизмов. Штамм *S. aureus* Б-243 используют для получения ЦПА стафилококка и моделирования экспериментальной стафилококковой инфекции, относится к фаготипу 83А III фагогруппы. На твердых средах растет в виде выпуклых колоний S-формы желтого цвета. Штамм *P. mirabilis* № 6 (серовар 010:H1) используют для получения поливалентного протейного антигена и моделирования экспериментальной протейной инфекции. Факультативный анаэроб характеризуется стелющимся ростом на твердой питательной среде, содержит липополисахарид, обладающий свойствами эндотоксина. Штамм *P. aeruginosa* РА-7 используют для производства анатоксина синегнойной палочки и моделирования экспериментальной синегнойной инфекции, относится к O11 серотипу схемы Habs. Факультативный аэроб при росте на жидких питательных средах образует серовато-белую пленку, при росте на мясопептонном агаре образует полупрозрачные серые колонии, иногда с явлениями радужного лизиса, окрашивающие среду в зеленый цвет. Для заражения использовали 18–20-часовые культуры бактериальных штаммов, выращенные на 2% мясопептонном агаре и разведенные 0,9% раствором натрия хлорида. Количество микробных клеток определяли по стандартному образцу мутности ОСО 42-28-85-01 на 10 ЕД (эквивалент дозы 1×10^9 микробных клеток в 1 мл). За мышами наблюдали в течение трех недель после инфициро-

вания. Гибель животных отмечали с первого дня. Рассчитывали среднюю летальную дозу (LD_{50}) по методу Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева по следующей формуле: $lg LD_{50} = lg DN - \delta (\Sigma Li - 0,5)$, где $lg DN$ — логарифм максимальной заражающей дозы; δ — логарифм отношения каждой последующей дозы к предыдущей (кратность разведения); Li — отношение числа животных, погибших от введения данной дозы, к общему числу животных, которым эта доза была введена; ΣLi — сумма значений Li , найденных для всех испытанных доз. Протективную активность оценивали в тесте активной защиты мышей при внутримозговом заражении. Проводили титрование заражающей дозы каждого штамма на иммунизированных (опыт) и неиммунизированных (контроль) животных с определением LD_{50} культуры и индексов эффективности (ИЭ). Величину LD_{50} рассчитывали по методу Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева. Индекс эффективности определяли как отношение LD_{50} в опытной к LD_{50} в контрольной группах. Каждый опыт сопровождали постановкой контроля вирулентности заражающего штамма на неиммунизированных животных той же партии. После парафиновой проводки изготовили 2347 микропрепаратов головного мозга, печени, селезенки, легких мышей обеих групп, окрашенных гематоксилином и эозином, с последующим гистологическим исследованием приготовленных микропрепаратов.

Статистическая обработка экспериментальных данных использовали общепринятые методы [И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев, 1962]. Достоверность различий параметров в группах определялась по критерию Стьюдента и уровню ее значимости (p) с помощью компьютерной программы Excel 97. Различия средних величин считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследований

При внутрибрюшном и внутримозговом способах заражения отмечена высокая воспроизводимость результатов опытов для каждого штамма. Главной особенностью модели внутримозгового инфицирования мышей являлось снижение величины LD_{50} микробных клеток, используемых для заражения. По сравнению с внутрибрюшинным заражением при введении культуры стафилококка (рис. 1), а также культуры синегнойной палочки при интракраниальном заражении величина LD_{50} снижалась на 2 порядка. Еще больше уменьшалась LD_{50} при внутримозговом заражении штаммом протей. Летальность, достигающая 100% при внутрибрюшном заражении, наблюдалась при заражении 10 млрд клеток, тогда как гибель всех животных при внутримозговом заражении наступала после введения 625 млн клеток стафилококка. При исследовании протективной активности вакцины на хирургической модели внутримозговой инфекции в первую очередь оценивали летальность в контрольной и опытной группах

мышей. В проведенных нами экспериментах иммунологическая защита к вакцинным штаммам формировалась уже на первые сутки после заражения. Особенно это относится к золотистому стафилококку и протее. Это свидетельствует об иммуномодулирующей активности СПСА-вакцины (рис. 2).

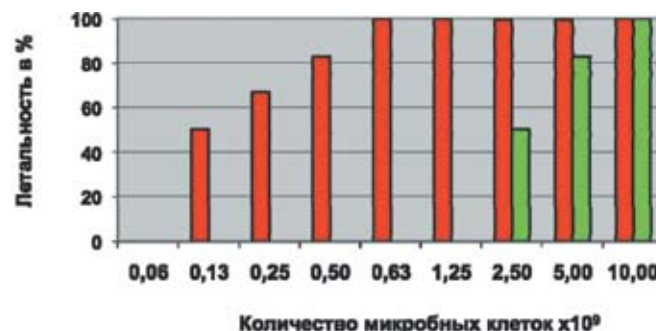


Рис. 1. Сравнительная характеристика внутрибрюшинной и внутримозговой моделей заражения на примере стафилококковой инфекции. Зеленый столбец — количество клеток, используемое для внутрибрюшинного заражения, красный — для интракраниального заражения.

Fig. 1. Comparison characteristics of intraperitoneal and intracerebral contamination models in terms of staphylococcal infection. Green column — number of cells used for intraperitoneal contamination, red column — for intracranial contamination.

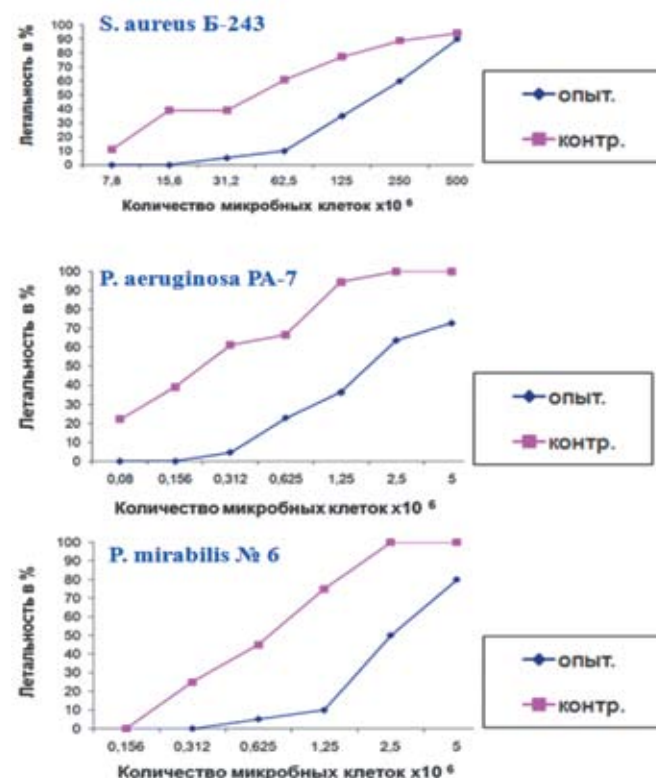


Рис. 2. Сравнительная характеристика летальности в контрольной и опытной (вакцинированной) группах при заражении различными дозами микробных клеток исследуемых штаммов микроорганизмов.

Fig. 2. Comparison characteristics of lethality in control and experimental (vaccinated) groups in case of contamination by various doses of bacterial cells of examined microbial strains

При одном и том же количестве клеток, используемых при заражении, летальность в опытной группе меньше, чем в контрольной. При синегнойной и протейной инфекциях даже при 100% летальности в контрольной группе у иммунизированных животных смертность составляла 50–60%. Напряженность иммунитета в первые сутки заражения подтверждается высокими индексами эффективности, увеличивающимся максимально к 14-м суткам после вакцинации. Особенно высокие показатели были получены для синегнойной палочки (см. таблицу).

Таблица / Table

Величина индексов эффективности в тесте активной защиты мышей (LD_{50} опыт/ LD_{50} контроль) / Value of efficiency indexes in test of mice active defense (LD_{50} experiment/ LD_{50} control)

Заражающий штамм	Индекс эффективности в зависимости от срока заражения через			
	1 сут	5 сут	14 сут	21 сут
<i>S. aureus</i> Б-243	2,9	3,4	4,5	4,8
<i>P. mirabilis</i> № 6	2,1	2,6	4,1	3,8
<i>P. aeruginosa</i> PA-7	1,6	3,9	7,3	7,2

При бактериологическом исследовании у вакцинированных мышей отмечалась более быстрая элиминация микроорганизмов из вещества головного мозга, чем в контрольной группе. При всех трех моделях экспериментальной инфекции в контрольной и опытной группах мы наблюдали рост количества микробных клеток в мозговой ткани в первые сутки воспалительного процесса. Для стафилококка и синегнойной палочки размножение микроорганизмов достигало максимума на 5-е сутки, что соответствовало гибели большинства животных преимущественно контрольной группы в этот срок. Количественная бактериология показала, что у некоторых выживших иммунизированных животных высевалось большее число микробных клеток в головном мозге, чем у погибших мышей контрольной группы. При заражении протеем рост количества микробных клеток отмечался в первые сутки после введения культуры. Начиная с 5-х суток происходило уменьшение числа бактерий в мозговой ткани. На 10-е сутки при стафилококковой и 20-е сутки при синегнойной и протейной инфекциях мы наблюдали более ускоренную элиминацию микроорганизмов в иммунизированной группе мышей (рис. 3).

Высеваемость бактерий из внутренних органов опытной группы мышей прекращалась в более ранние сроки. В контрольной группе микробные клетки высевались в течение 30 дней, тогда как в опытной группе элиминация продолжалась 15 сут. Такая же тенденция наблюдалась при заражении головного мозга синегнойной палочкой и протеем. Гистологические исследования внутренних органов проводились у животных обеих групп в течение 4 мес от момента заражения. При интракраниальном заражении мышей контрольной и опытной групп стафилококком, синегнойной палочкой, протеем наблюдалось развитие

всех стадий воспалительного процесса. Защитно-приспособительные реакции на месте внедрения чужеродного агента функционируют стереотипно. В первые дни после заражения отмечалось интенсивное развитие альтерации в обеих группах, когда нервные и глиальные клетки начинали подвергаться деструктивным процессам. После спазма сосудов в зоне заражения следовала артериальная и венозная гиперемия. Экссудация жидкой части крови в межклеточное пространство приводила к отеку паренхимы головного мозга. В связи с замедлением мозгового кровотока в расширенных кровеносных сосудах происходила адгезия иммунокомпетентных клеток к эндотелиоцитам с последующей трансэндотелиальной миграцией, образуя скопление лимфоидных клеток в периваскулярном пространстве (рис. 4).

Выраженный воспалительный процесс проявлялся в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга. В связи с нарушением процессов образования и резорбции цереброспиналь-

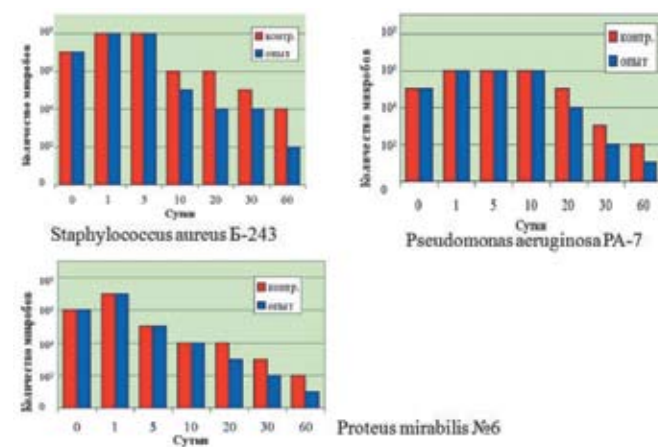


Рис. 3. Сравнительная характеристика высеваемости микроорганизмов из головного мозга мышей в контрольной и опытной группах.

Fig. 3. Comparison characteristics of microorganisms isolation rate from the brain of mice in control and experimental groups.

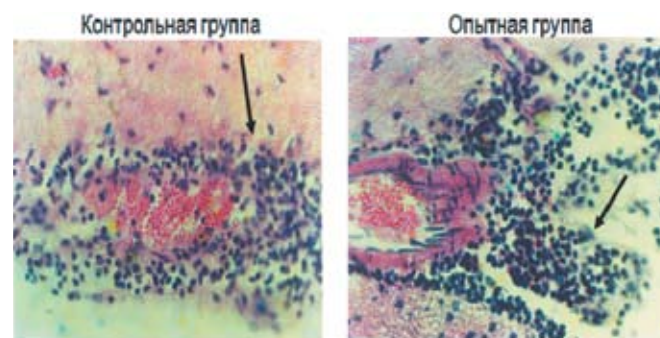


Рис. 4. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 40. Трансэндотелиальная миграция иммунокомпетентных клеток в подпаутинное пространство через 5 сут после заражения стафилококковой культурой.

Fig. 4. Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. app. 10, vol. 40. Transendothelial migration of immune competent cells into subarachnoid space via 5 days after contamination by staphylococcal culture.

ной жидкости (ЦСЖ) происходило расширение желудочковой системы в отдаленном периоде. Количество иммунокомпетентных клеток было выражено в разной степени. В контрольных группах они обнаруживались не только в зоне заражения, но и в отдаленных участках мозга. Наиболее тяжело воспалительный процесс протекал при заражении синегнойной палочкой. У мышей контрольной группы воспалительный процесс имел диффузный характер, распространялся на правое полушарие, тогда как заражение всех животных проводили в левое полушарие (рис. 5).

Макро- и микроскопически это проявлялось картиной разлитого менингоэнцефалита, вентрикулита как со стороны зараженного, так и противоположного полушарий головного мозга. Воспалительный процесс в вакцинированной группе, по сравнению с контрольной, имел локализованный характер. При заражении опытной группы стафилококковой культурой уже на третий день отмечалось появление четкой границы воспалительного процесса в виде лейкоцитарного

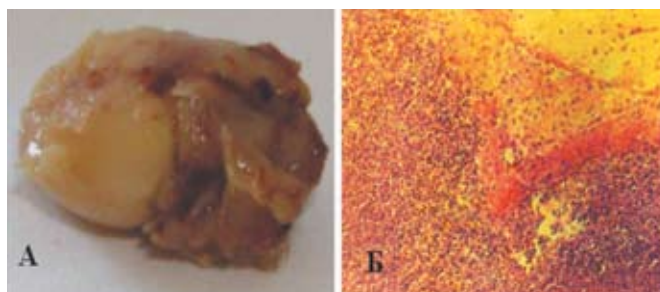


Рис. 5. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 8, об. 20. Менингоэнцефалит при синегнойной инфекции у мышей на 3-и сутки заражения. А — макропрепарат головного мозга: отсутствие борозд конвексимальной поверхности обоих полушарий, очаги гнойного расплавления; Б — диффузная лимфоидная инфильтрация мозговой ткани контралатерального полушария контрольной группы.
Fig. 5. Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. app. 8, vol. 20. Meningoencephalitis because of pseudomonas infection at mouse on 3d day after contamination. А — macrospecimen of brain: absence of convex sulci of both hemispheres, pyogenic melt foci; Б — diffusive lymphoid infiltration of brain tissue of contralateral hemisphere in control group.

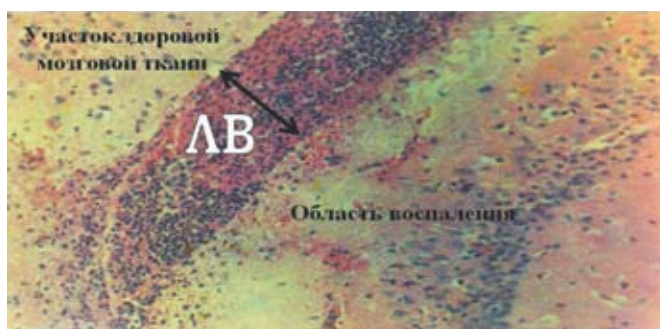


Рис. 6. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 40. Лейкоцитарный вал (ЛВ) в головном мозге вакцинированной мыши на 3-й день стафилококковой инфекции.
Fig. 6. Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. app. 10, vol. 40. Leukocytic wall (LW) in brain of vaccinated mouse on 3d day of staphylococcal infection.

вала, с очаговым скоплением лейкоцитов и макрофагов (рис. 6).

Помимо этого, зона деструктивных изменений в опытной группе имела существенно меньшую площадь. Через 4 мес после заражения в опытной группе возросла митотическая активность клеток пограничной зоны, с постепенной миграцией клеточных структур в зону повреждения, а также отмечался активный ангиогенез, начинающийся с пограничной зоны с постепенным ростом вновь образованных сосудов в область заражения (рис. 7).

При заражении стафилококковой культурой уже на 15-е сутки у 76% мышей контрольной группы отмечалось формирование абсцесса головного мозга в зоне заражения. В опытной группе на 15-й день внутримозговой стафилококковой инфекции макроскопические деструктивно-воспалительные изменения определялись в единичных случаях (рис. 8).

Со стороны внутренних органов контрольной группы (селезенка, печень, легкие), независимо от возбудителя, наблюдались выраженные деструктивные изменения. У контрольной группы мышей, зараженных стафилококком, синегнойной палочкой, протеетом, как в междольковой рыхлой соединительной ткани печени, так и около центральной вены встречались довольно крупные скопления лимфоидных клеток, часть которых

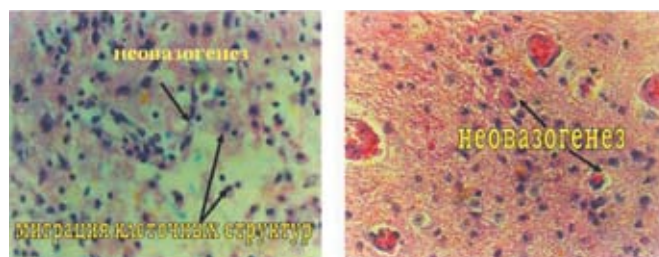


Рис. 7. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 40. Ангиогенез и миграция клеточных структур в зону заражения в опытной группе на 120-е сутки после внутримозгового заражения синегнойной палочкой предварительно иммунизированных мышей.
Fig. 7. Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. app. 10, vol. 40. Angiogenesis and migration of cellular structures into the contamination zone in experimental group on 120th day after intracerebral contamination by Pseudomonas Aureginosa from previous immunized mice.



Рис. 8. Макропрепараты головного мозга при стафилококковой инфекции на 15-е сутки заражения.
Fig. 8. Macrospecimens of brain under staphylococcal infection on 15th day of contamination.

внедрялась в сторону внутридольковых синусоидных капилляров. При этом происходило сдавление как гепатоцитов, так и сосудистой системы печени. Лимфоциты и макрофаги плотно прилегали к стенке центральной вены, диффузно распространяясь вдоль печеночных клеток. При плотном расположении лимфоидных клеток внутри дольки печени гепатоциты не определялись. В то же время после заражения головного мозга болезнетворными микроорганизмами отмечались довольно обширные кровоизлияния как внутри дольки печени, так и в междольковой части (рис. 9).

В легочной ткани по ходу бронхов выявлялись достаточно выраженные изменения. Отмечалась диффузная инфильтрация слизистой оболочки бронхов лимфоцитами, макрофагами. Кровеносные капилляры слизистой оболочки полнокровны, с периваскулярным отеком. В ад-

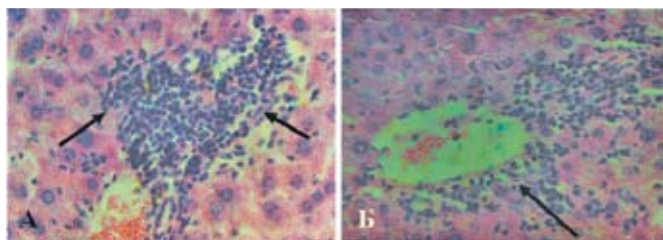


Рис. 9. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 40. Клеточная миграция в ткани печени при внутримозговой инфекции. А — скопление лимфоидных клеток в междольковой соединительной ткани рядом с триадой печени при стафилококковой внутримозговой инфекции; Б — лимфоцитарная инфильтрация около центральной вены при синегнойной внутримозговой инфекции.

Fig. 9. Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. app. 10, vol. 40. Cells' migration into liver tissue in case of intracerebral infection. A — accumulation of lymphoid cells in interlobular connective tissue next to hepatic triad in case of staphylococcal intracerebral infection; B — lymphoid infiltration next to central vein in case of pseudomonas intracerebral infection.

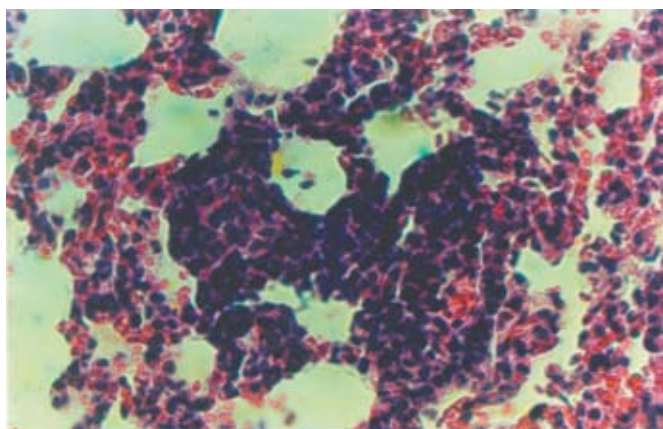


Рис. 10. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 40. Диффузная инфильтрация лимфоидных (ЛИ) клеток интерстициальной соединительной ткани легкого при заражении синегнойной палочкой.

Fig. 10. Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. app. 10, vol. 40. Diffusive infiltration by lymphoid (LI) cells of lung interstitial connective tissue under contamination by *Pseudomonas Aureginosa*

вентициальной оболочке бронхов довольно часто встречались скопления лимфоидных клеток различного размера. В просвете бронхов много слизи со слущенными эпителиальными клетками. Респираторный отдел легкого также характеризовался выраженными структурными изменениями. Прежде всего, в интерстициальной соединительной ткани определяли диффузное расположение лимфоидных клеток. Кровеносные капилляры, окружающие альвеолы, полнокровные. Отмечалась экссудация жидкой части крови в периваскулярные пространства. В результате этого интерстициальная ткань утолщена, просвет альвеол сужен. Это приводило к нарушению респираторной функции легких (рис. 10).

В паренхиме селезенки определяли красную и белую пульпу без четкой границы между ними. Отмечалось плотное скопление лимфоидных клеток, особенно в белой пульпе. Периартериальные лимфатические влагища, а также маргинальную зону определить не представлялось возможным. В красной пульпе также плохо визуализировались венозные синусы, селезеночные тяжи. В опытной группе в ткани печени, легкого, селезенки встречались единичные скопления лимфоидных клеток. В ткани печени небольшие островки лимфоидных клеток располагались в непосредственной близости от центральной вены, не распространяясь в междольковые пространства, тем самым не вызывая сдавления гепатоцитов, как это наблюдалось в контрольной группе. Также в опытной группе не происходило внутрипеченочного кровоизлияния. В легочной ткани отмечалась умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация с незначительным периваскулярным отеком, в связи с чем не наблюдалось грубой компрессии альвеол. В просвете бронхов не отмечалось большого скопления гнойного секрета, как у невакцинированных мышей. В селезеночной ткани определяли границу между красной и белой пульпой с умеренным скоплением лимфоидных клеток. Четко рассматриваются периартериальные лимфатические влагища, маргинальная зона. Хорошо визуализируются венозные синусы, селезеночные тяжи.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о высокой протективной активности СПСА-вакцины на модели внутримозговой хирургической инфекции. Благодаря иммуностимулирующим факторам, вырабатываемым после вакцинации мышей, происходит как заметное снижение сроков воспалительного процесса, так и уменьшение площади повреждения внутренних органов, проявляющегося в контрольной группе в виде воспаления практически всех интракраниальных структур не только в месте заражения, но и в отдаленных участках. Предложенная экспериментально-биологическая модель заражения может быть рекомендована для оценки иммуногенности других биологических препаратов, используемых для лечения и профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в нейрохирургии, а также для дальнейших исследований в области

иммунологии. Полученные результаты об иммуномодулирующей активности СПСА-вакцины уже на первые сутки дают возможность рекомендовать ее использование не только в плановой, но и в экстренной нейрохирургии, при которой необходимо создать активный иммунитет против основных возбудителей госпитальной инфекции в максимально короткие сроки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гехтман Алексей Борисович — канд. мед. наук, сотрудник отделения нейрохирургии регионального сосудистого центра, г. Уфа. e-mail: gehtmann@mail.ru

Кунягина Ольга Владимировна — канд. биол. наук, сотрудник ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ филиала «Иммунопрепарат», Уфа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцинопрофилактика катетер-ассоциированной инфекции в урологической практике / А.М. Пушкарев, В.Н. Павлов, О.В. Кунягина [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии: Мат. Всерос. науч. конф. молодых ученых. — Уфа, 2004. — С. 94-96
2. Горбунов В.И. О патогенезе внутричерепных гнойных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме / В.И. Горбунов // Нейрохирургия. — 1998. — № 2. — С. 22-25.
3. Иммунная система головного мозга и цереброспинальной жидкости при нейрохирургической патологии / А.А. Старченко, В.А. Хилько, С.А. Комарец [и др.] // Иммунология — 2002. — Т. 23, № 4. — С. 250-255.
4. Интраоперационная профилактика раневых гнойно-воспалительных осложнений / В.М. Тимебулатов, В.В. Плечев, П.Г. Корнилаев, З.Я. Муртазин. — Уфа, 1997. — С. 77.
5. Кунягина О.В. Изучение реактогенности, безвредности и антигенной активности стафило-протейно-синегнойной вакцины на добровольцах / О.В. Кунягина, Н.А. Михайлова, Р.Ш. Магазов // Диагностика, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний лекарствами, выпускаемыми НПО «Иммунопрепарат»: Мат. научно-практ. конф.: — Уфа, 1993. — С. 56—62.

6. Кунягина О.В. Разработка стафило-протейно-синегнойной вакцины и изучение ее свойств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1996. — С. 28.
7. Лебедев В.Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм / В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин // Вестник хирургии. — 2002. — Т. 161, № 4. — С. 85-90.
8. Михайлова Н.А. Перспективы специфической иммунопрофилактики гнойно-септических заболеваний и осложнений, вызываемых условно-патогенными бактериями / Н.А. Михайлова // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения центрального региона России», посвященной 80-летию Государственной санитарно-эпидемиологической службы России (Смоленск, 27-29 ноября 2002 г.). — Смоленск, 2002. — С. 314-316.
9. Перельгина О.В. Внутримозговая стафилококковая инфекция у мышей как модель для анализа антибактериальной резистентности и оценки протективной активности иммуноспецифических препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: — М., 1984. — С. 24.
10. Старченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А.А. Старченко // СПб.: «Санкт-Петербургское медицинское издательство», 2001. — Ч. 2. — С. 324.
11. Тимебаева Д.А. Иммунопрофилактика гнойно-септических осложнений у больных с ожоговой травмой стафило-протейно-синегнойной адсорбированной вакциной: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2005. — С. 23.
12. Lowy F.D. Staphylococcus aureus infections / F. D. Lowy // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 520-532.
13. Pittet J.M. Infections risk factors related to operating rooms. / J.M. Pittet, G. Duceul // Inf. Contr. hosp. Epidem.-1994.-Vol. 15. — P. 456-462.
14. Saravolatz L.D. Prevention and Control of Nosocomial Infections / L.D. Saravolatz, R. Wenzel. — Baltimore, 1987. — P. 385-404.
15. Townsend G.C. Infections of the central nervous system / G.C. Townsend, W. M. Scheld // Adv. Intern. Med. — 1998. — Vol. 43. — P. 403-447.

Комментарий

Лечение инфекционных осложнений является одной из важных проблем интенсивной терапии нейрохирургических больных. Развитие инфекционных осложнений, основными из которых являются госпитальная пневмония и гнойный менингит, приводит к возникновению вторичных ишемических повреждений головного мозга, продлевает время нахождения больных в стационаре и повышает риск развития летального исхода. В условиях реанимационных отделений крупных лечебно-профилактических учреждений возбудителями инфекционных осложнений чаще всего являются полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.*, не чувствительные к традиционным схемам антибактериальной терапии [4]. В связи с этим помимо разработки новых антибактериальных препаратов ведется активный поиск эффективных мер профилактики инфекционных осложнений. Одним из перспективных направлений профилактики является

активная иммунизация пациентов поливалентными вакцинами.

Большую известность получила стафило-протейно-синегнойная адсорбированная (СПСА) вакцина. Изначально СПСА-вакцину использовали у больных с различной внечерепной патологией [2]. Так, СПСА-вакцину применяли для профилактики инфекционных осложнений у больных с терминальной почечной недостаточностью. При однократной вакцинации отмечали нарастание титра антител на 12—14-е сутки с последующим снижением к 28-м суткам. Ревакцинация на 14-е сутки способствовала дальнейшему нарастанию титра специфических антител и сохранению его в виде плато до 56 суток. Наряду с этим авторы отмечали активацию фагоцитарной активности лейкоцитов, повышение концентрации иммуноглобулинов G и M. Аналогичные изменения показателей иммунного статуса наблюдали при использовании СПСА-вакцины в составе комплексного лечения гнойно-воспалительных заболе-