

зрения (*D.silvarum*, генотип DnS28) до 49 экземпляров в поле зрения (*D.marginatus*, генотип RpA4). Отмеченное повышение концентрации риккетсий после кормления преимагинальных фаз свидетельствует об устойчивой адаптации *R.raoultii* к исследуемым переносчикам.

При исследовании в РНИФ с поликлональными сыворотками мазков-отпечатков из гемолимфы, слюнных желез, мальпигиевых сосудов и яичников напитавшихся самок *D.reticulatus* и *D.silvarum*, естественно инфицированных *R.raoultii* (генотипы RpA4 и DnS28), риккетсии обнаружены во всех исследованных органах, но в различной концентрации: максимальное количество риккетсий выявлено в яичниках, что способствует эффек-

тивной вертикальной передаче риккетсий данного вида.

Полученные нами данные (высокий уровень вертикальной передачи, повышение уровня накопления риккетсий в преимагинальных стадиях клещей после кровопитания) позволяют утверждать, что представители *R.raoultii* хорошо адаптированы к четырем основным видам клещей рода *Dermacentor*: *D.nuttalli*, *D.silvarum*, *D.marginatus* и *D.reticulatus*, распространенным на территории РФ. На основании результатов полевых и экспериментальных исследований можно предполагать, что иксодовые клещи рода *Dermacentor* являются не только экологически специфичным вектором, но и основным резервуаром *R.raoultii*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самойленко И.Е., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. Оптимизация метода экспериментального моделирования естественного цикла метаморфоза переносчиков для изоляции, культивирования и изучения риккетсий новых генотипов // Омский научный вестник. — 2006. — №1(35), прил. — С. 93-95.
2. Тагильцев А.А., Тарасевич Л.Н., Богданов И.И., Якименко В.В. Изучение членистоногих убежищного комплекса в природных очагах трансмиссивных вирусных инфекций: Руководство по работе в полевых и лабораторных условиях. — Томск, 1990. — 106 с.
3. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Танкибаев М.А. и др. Новые данные о распространении риккетсий RpA4 и Raeschlimannii в Северной Азии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — Т. 2. №4. — С. 136-138.
4. Drancourt M., Raoult D. Characterization of mutations in the *rpoB* gene in naturally rifampin-resistant *Rickettsia* species // Antimicrob Agents Chemother. — 1999. — V. 43. — P. 2400-2403.
5. Ibarra V., Blanco J.R., Portillo A., et al. Rickettsia slovaca infection. DEBOTE/TIBOLA. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1087. — P. 206-214.
6. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I., et al. Rickettsia raoultii sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2008. — №58. — P. 1635-1639.
7. Parola Ph., Rovey C., Rolain J. M., et al. Rickettsia slovaca and R. raoultii in Tick-borne Rickettsioses. // Emerging Infectious Diseases. — 2009. — Vol. 15, №7. — P. 1105-1108.
8. Rolain J.M., Maurin M., Vestris G., Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. // Antimicrob Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42. — P. 1537-1541.
9. Roux V., Fournier P.-E., Rydkina E., Raoult D. Phylogenetic study of the rickettsiae. // Rickettsiae and Rickettsial Diseases. / Ed. J. Kazar, R. Toman. — Bratislava: Veda, 1996. — P. 34-42.
10. Rydkina E., Roux V., Fetisova N., Rudakov N., et al. New rickettsiae in ticks collected in territories of the former Soviet Union // Emerg. Infect. Dis. — 1999. — V.5. — P. 811-814.
11. Samoylenko I.E., Rudakov N.V., Shpynov S.N., et al. Study of biological characteristics of spotted fever group rickettsial genotypes RpA4, DnS14 and DnS28 // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol.990. — P. 612-616.
12. Shpynov S., Parola P., Rudakov N., et al. Detection and Identification of Spotted Fever Group Rickettsiae in Dermacentor ticks from Russia and Central Kazakhstan // Eur.J.Clin. Microbiol. Inf. Dis. — 2001. — V.20(12). — P. 903-905.
13. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., et al. Detection of Members of the Genera Rickettsia, Anaplasma and Ehrlichia in Ticks Collected in the Asiatic Part of Russia // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1087. — P. 378-383.

Информация об авторах: Самойленко Ирина Евгеньевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник, 644080, г. Омск, проспект Мира, 7, Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, тел. (3812) 651633, e-mail: mail@oniirp.org; Шпынов Станислав Николаевич — д.м.н., ученый секретарь; Якименко Валерий Викторович — д.б.н., заведующий лабораторией; Рудаков Николай Викторович — д.м.н., проф., директор, заведующий кафедрой.

© АНЦИФЕРОВА О.В., РЕШЕТНИК Л.А., ГОЛУБЕВ С.С. — 2013
УДК: 616.3 — 008.1: 611.342 — 053.2/71

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Оксана Викторовна Анциферова¹, Любовь Александровна Решетник², Сергей Степанович Голубев¹
(¹Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков;
²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских болезней, зав. — д.м.н., проф. Л.А. Решетник)

Резюме. В течение 10 лет проведено целенаправленное клинко- лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. У всех больных определены антитела к глиадину и к тканевой транслугтаминазе. 494 (27,83%) ребенка с положительными серологическими маркерами направлены на эндоскопию с последующим морфологическим исследованием биоптата. В селективной выборке детей морфологически подтвержденная целиакия встречается с частотой 1 к 40. Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки характеризуются уменьшением толщины слизистой, высоты ворсин, соотношения высоты ворсин к глубине крипт. Компенсаторно увеличивается глубина крипт и число межэпителиальных лимфоцитов. Наибольшие изменения соответствуют манифестной форме целиакии, атипичные и латентные проявления целиакии имеют однонаправленную, но менее выраженную характеристику. Вероятность морфологического подтверждения диагноза целиакии более высока у детей до 7 лет.

Ключевые слова: дети, целиакия, морфометрия, двенадцатиперстная кишка.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF MUCOUS MEMBRANE OF DISTAL PART OF DUODENUM IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

O.V. Antsiferova¹, L.A. Reshetnik², S.S. Golubev¹

(1Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center; 2Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. During 10 years there has been conducted the purposeful clinical and laboratory investigation of 1775 children aged from 6 months to 18 years. In all patients antibodies to gliadin and tissue transglutaminase have been defined. In 494 (27.83%) children with positive serological markers endoscopic investigation with subsequent morphological investigation of biopsy material has been conducted. In selective sampling of children the morphologically confirmed celiac disease is occurred with the frequency 1 to 40. Morphometric indices of duodenum mucous membrane are characterized with decrease of mucous membrane thickness, height of villi, ratio of villi height to depth of crypts. As a compensation crypts depth and a number of interepithelial lymphocytes are increased. The maximal changes correspond to manifest form of celiac disease, atypical and latent manifestation of celiac disease have unidirectional, but less expressed characteristic. Probability of morphological confirmation of celiac disease diagnosis is higher in children to 7 years old.

Key words: children, celiac disease, morphometry, duodenum.

Целиакия — это генетически детерминированное заболевание, связанное с непереносимостью белков клейковины (глютена) пшеницы, ржи и ячменя у лиц с DQ2/8 по системе HLA. Поступление глютена в кишечник провоцирует у них иммунное воспаление и формирование атрофии слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной и тонкой кишки с синдромом мальабсорбции. Симптоматика целиакии многолика и ее маски встречаются при многих заболеваниях таких как: пищевая аллергия, бронхиальная астма, герпетиформный и буллезный дерматиты, артропатии и псориатический артрит, недостаточность поджелудочной железы и диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, миелопатии и судорожный синдром, эпилепсия, бесплодие, аутоиммунный гепатит и билиарный цирроз, хроническая диарея и лактазная недостаточность, нарушения фосфорно-кальциевого обмена с остеопорозом и остеомалацией, гипоплазия зубной эмали, множественный кариес и рецидивирующие стоматиты, анемии, витаминная недостаточность, отставание в физическом и психомоторном развитии и др. [4].

Многообразие клинических проявлений целиакии и трудности диагностического процесса при ее латентном и атипичном течении приводят к поздней постановке диагноза, либо с масками целиакии больные наблюдаются у разных специалистов до конца дней. В то время как безглютеновая диета через полгода-год устраняет симптомы болезни [6].

Возможности обнаружения специфических антител позволили оптимизировать диагностику заболевания, но «золотым» стандартом диагноза является морфологическая характеристика биоптата тощей кишки [8, 9]. Основные морфологические критерии глютенотропной энтеропатии: уплощение клеток восстановительного эпителия, атрофия слизистой оболочки с ее истончени-

ем и укорочением ворсин, углубление крипт, изменение соотношения «длина ворсинок/глубина крипт», увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов [1, 2, 3, 6]. M.N. Marsh в 1992 г. предложил классификацию стадийности энтеропатий [12]. В более поздних исследованиях эти критерии признаны субъективными [3].

Условиями морфологической диагностики целиакии являются: качественный забор материала при эндоскопии, правильная ориентация биоптата при фиксации материала, обязательное проведение морфометрии. В отдельных ситуациях гистологическую картину трудно дифференцировать с аутоиммунным энтеритом; хеликобактерным гастродуоденитом, при воздействии лекарственных препаратов [3,7].

ESPGAN (Европейское педиатрическое общество гастроэнтерологов и нутрициологов) в 1970 г. установило диагностические морфологические критерии целиакии: атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, которая восстанавливается при исключении глютена из питания, а введение в диету глютеносодержащих продуктов вновь приводит к укорочению ворсинок [12]. В 1990 г. это положение было пересмотрено и оставлено только два основных критерия: атрофия слизистой оболочки и клиническая ремиссия на безглютеновой диете [14]. В апреле 2012 г. ESPGHAN опубликовало новые рекомендации. В них оно советует, в частности, не прибегать к биопсии у детей с симптомами целиакии, у которых уровень содержания антител IgA к тканевой трансглутаминазе (IgA-tTG) более чем в 10 раз выше, чем нормальный, при положительных антителах к эндомизию (EMA) и положительных результатах исследования DQ2/8 по системе HLA [10].

Цель исследования: определить частоту морфологического подтверждения целиакии в селективной выборке детей, и дать морфометрическую характеристику биоптатов СО дистального отдела двенадцатиперстной и тощей кишки у детей с целиакией в зависимости от вариантов ее клинического течения.

Материалы и методы

В течение 10 лет проведено целенаправленное клинко-лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (922 мальчика и 853 девочки) с различными клиническими симптомами схожими с целиакией. У всех больных определены антитела к глиадину и к тканевой трансглутаминазе, с помощью тест-систем германского производства. 494 (27,8%) ребенка с положительными серологическими маркерами направлены на эндоскопию с последующим морфологическим исследованием биоптата. Морфологическое описание биоптатов проведено традиционными ме-

Морфометрические показатели слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки в зависимости от вариантов клинического течения целиакии

Показатель	I (n=26) Me (Q25-Q75)	I (n=13) Me (Q25-Q75)	I (n=5) Me (Q25-Q75)	p
Толщина СО, мкм	593,6 (581,3-600,3)	558,6 (550,8-561,8)	492,5 (487,6-499,3)	I-II, I-III, II-III ***
Высота ворсинок, мкм	459,7 (449,6-463,2)	404,2 (400,9-410,3)	240,2 (239,6-240,8)	I-II, I-III, II-III ***
Глубина крипт, мкм	218,9 (213,4-220,5)	279,5 (269,3-280,6)	287,6 (287,3-291,5)	I-III, I-II ***, II-III **
Высота ворсинок/глубина крипт	2,06 (2,03-2,16)	1,47 (1,43-1,5)	0,82 (0,8-0,83)	I-II, II-III, I-III **
МЭЛ/100 энтероцитов	45 (41-49)	58 (55-60)	63 (62-67)	I-III ***, I-II, II-III **

Примечание: p — статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни (*p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001).

тодами, с морфометрией в Областном диагностическом центре. Часть биоптатов поступила из Ивано-Матрёнской детской клинической больницы г. Иркутска.

Законные представители участников исследования и участники исследования в возрасте старше 14 лет подписывали формы добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета прикладных программ «MS Excel for Windows», Statistica 6.0. Использовались критерий z для сравнения относительных величин и критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Следуя рекомендациям ESPGHAN при подозрении на целиакию необходимо эндоскопическое исследование со взятием биопсии из дистального отдела двенадцатиперстной кишки, а лучше начального отдела тощей кишки. Важным условием морфологической диагностики является проведение ее не ранее 2-3 месяцев от введения глютеносодержащих продуктов в диету ребенка или начала безглютеновой диеты [6]. В процессе эндоскопического описания дистального отдела двенадцатиперстной или тощей кишки при целиакии можно заподозрить ее по таким признакам изменения как: отек и поперечная исчерченность, ячеистый рисунок СО, уплотнение складок, тонкий белый налет (симптом «иней»), подчеркнутая лимфофолликулярная гиперплазия, бледно-серая окраска [5,10].

Из 494 детей, направленных на эндоскопическое исследование с биопсией, только в 3 случаях эндоскопистом было сделано предположение о возможной целиакии на основании описанных характеристик СО. Из-за ограниченного числа случаев описания картины СО невозможно было сопоставить их с клиническими симптомами заболевания, результатами определения антител и морфологии для расчета статистической значимости этих признаков. У 44 детей (8,9% от числа детей с положительными антителами) диагноз подтвержден морфологически. Наибольшее число детей с морфологическим подтверждением целиакии относилось к возрастной группе от 8 месяцев до 3 лет 28 (63,6%), к дошкольникам — 7 (15%) детей, к младшим школьникам 6 (13,4%), к подросткам 3 (6,8%). Одному ребенку диагноз выставлен в возрасте 15 лет. Таким образом, до 7 лет диагноз морфологически подтвержден у 35 детей (79,5%), а в более старшем возрасте у 9 детей (20,5%), $Z=3,9$, ($p<0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что вероятность морфологического подтверждения целиакии более высока до 7 лет и уменьшается с возрастом.

Структура СО двенадцатиперстной и тощей кишки при целиакии быстро меняется в зависимости от стадии заболевания, существует множество типов строения, индивидуальные особенности, поэтому морфологическое подтверждение диагноза непростая задача [2,3,11]. Мы предприняли попытку сопоставления морфометрических показателей дистального отдела СО двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени морфологической и клинической тяжести целиакии. К первой группе отнесли детей с минимальными клиническими и морфологическими проявлениями и обозначили группу как латентную целиакию. Ко 2 группе отнесли детей с более выраженными морфологическими изменениями СО и клиническими проявлениями, не относящимися к желудочно-кишечному тракту и именовали ее как атипичную. К 3 группе отнесли детей с манифестными клиническими формами с тяжелым синдромом нарушенного кишечного всасывания. Полученные показатели

морфометрии сравнивали с морфометрическими показателями неизменной СО по литературным источникам [1,2,3,5,6]. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, средние значения толщины СО 12-перстной кишки при I степени составляют 593,6 мкм., что выше толщины СО у больных целиакией II степени — 558,6 мкм ($p<0,01$) и III степени — 492,5 мкм ($p<0,001$). Однако фактически уменьшается не вся толщина СО, а лишь ее всасывательная поверхность, за счет атрофии ворсинок. Высота ворсинок при латентной целиакии составляла 459,7 мкм в I группе, что значительно больше, чем во II группе 404,2 мкм и в III группе 240,2 мкм ($p<0,001$). Вследствие увеличения глубины крипт суммарная толщина СО тонкой кишки изменялась незначительно, что позволило морфологам ввести термин «гиперрегенераторная атрофия».

Показатель глубины крипт, как и ожидалось, был значительно выше у детей с тяжелым течением заболевания и составлял в III группе 287,6 мкм, во II группе — 279,5 мкм по сравнению с I группой — 218,9 мкм ($p<0,001$).

Важным показателем повреждения СО является соотношение высоты ворсинки к глубине крипты: у детей I группы этот показатель составил 2,06, у детей II группы — 1,5, а у пациентов III группы — 0,82, то есть длина ворсинки была равна глубине крипты. При сравнительном анализе было показано, что разница между значениями в группах статистически значима ($p<0,001$).

Морфометрическое исследование биоптатов СО дистального отдела 12-перстной кишки у здоровых по данным Л.И. Аруина (1998) выявило: высоту ворсинки — $426,6\pm 3,2\mu$, глубину крипт — $162,0\pm 14,3\mu$, соотношение ворсинка/крипта — 2,85, как видно из результатов это отличается от наших данных.

Количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 энтероцитов по нашим результатам выше у пациентов с манифестной целиакией 63 на 100 энтероцитов, отражая большую степень воспаления по сравнению с латентной (45) и атипичной формами (58) ($p<0,001$).

Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в расчете на 100 энтероцитов отражают иммунный характер воспаления в СО кишечника и является дебютом морфологических изменений при целиакии [11]. У здорового человека количество их не должно превышать 30-40 на 100 энтероцитов [1,3,11].

Таким образом, частота морфологически подтвержденной целиакии в селективной выборке детей, направленных с различными симптомами, сходными с целиакией встречается в соотношении 1:40. Морфометрические изменения СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки наиболее демонстративны при манифестном течении целиакии и они характеризуются уменьшением толщины СО, высоты ворсин, соотношение высоты ворсин/ глубины крипт. Вместе с тем компенсаторно увеличивается глубина крипт, а также число межэпителиальных лимфоцитов. Показатели морфометрии отчетливо отражают гиперрегенераторную атрофию СО кишки.

При отсутствии типичных клинических проявлений целиакии возможно морфологически поставить ее диагноз и интерпретировать ее как латентную или атипичную форму. Морфометрические показатели СО в таких случаях имеют однонаправленное с манифестными формами заболевания изменения, но выражены в меньшей степени.

Важно провести морфометрию биоптата СО кишки при подозрении на целиакию до 7-летнего возраста, т.к. вероятность обнаружения изменений с возрастом снижается. Диагностика целиакии является трудной задачей и результатом кропотливого сотрудничества клинициста, эндоскописта и морфолога. В каждом конкретном случае требуется скрупулезный анализ и дифференциальная диагностика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Три-ада X, 1998. — 480 с.
2. Изачек Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. — М.: Корона-принт, 1991. — 302 с.
3. Лысков Ю.А. Морфометрические критерии целиакии у детей. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — №1. — С.100-101.
4. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2009. — 631с.
5. Мухина Ю.Г., Ужевко С.А., Котлукова Н.П. и др. Крите-рии остроты патологического процесса при целиакии у детей. // Педиатрия. — 1990. — №7. — С. 23-26.
6. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические прояв-ления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: авто-реф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2005. — 39 с.
7. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфо-логические проявления целиакии // Consilium medicum. При-ложение «Гастроэнтерология». — 2007. — Т. 9. №1. http://old.consilium-medicum.com/media/gastro/07_01/34.shtml.
8. Fasano A., Catassis C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. // Gastroenterology. — 2001. — Vol.120. — P.636- 651.
9. Freeman H.J. Biopsy — defined adult celiac desiasis in Asian — Canadians. // Can. J Gastroenterol. — 2003. — Vol.17. — P.433-436.
10. Gidrewicz D., Lyon M.E., Trevenen C., Decker Butzner J. Evaluation of the 2012 ESPGHAN Coeliac Disease Guidelines in a North American Cohort. // 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2012, November, 14-18. — Taipei, Taiwan, 2012. — P. 71.
11. Green P.H. Endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease; what is specific? // Coeliac disease. Proceedings of the 10th International Symposium on Coeliac Disease. — Paris, 2002. — P. 40-41.
12. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 330-354.
13. Meeuwisse G.W. Diagnostic criteria in celiac disease // Acta. Paediatr. Scand. — 1970. — Vol. 59. — P. 461-463.
14. Walker-Smith J.A., Guandalini S., Schmitz J., et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909-911.

Информация об авторах: Анциферова Оксана Викторовна — врач-педиатр, 664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, тел. (3952) 211230; Решетник Любовь Александровна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Голубев Сергей Степанович — к.м.н., заведующий отделением.

© УСОВ К.И., ЮШКОВ Г.Г., БАДЕНИКОВА К.А. — 2013
УДК 615.9

УСТАНОВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЦИКЛОСЕРИНА И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ ЕДИНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ (ПРЕПАРАТ «КОКСЕРИН ПЛЮС»)

Константин Ильич Усов, Геннадий Григорьевич Юшков, Ксения Артемовна Баденикова
(Ангарская государственная техническая академия, ректор — к.т.н. А.В. Бадеников, НИИ биофизики, отдел токсикологии, руководитель — к.б.н. К.И. Усов, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности человека, зав. — к.х.н. Т.М. Филиппова)

Резюме. В рамках доклинического исследования комбинации циклосерина (250 мг) и пиридоксина гидрохлорида (25 мг) в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс») установлены параметры острой токсичности препарата. Исследование проведено с использованием в качестве экспериментально-биологических моделей белых нелинейных мышей (n=168) и крыс (n=168). Препарат «Коксерин плюс», по параметрам острой токсичности может быть отнесен к практически нетоксичным по Hodge и Sterner, а по классификации опасности — к IV классу (малоопасные).

Ключевые слова: токсичность, LD_{50} , параметры токсичности, класс опасности, циклосерин, пиридоксина гидрохлорид, витамин B₆, противотуберкулезный препарат.

ESTABLISHMENT OF PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF THE COMBINATION OF TSIKLOSERIN AND PIRIDOKISIN OF THE HYDROCHLORIDE AS A PART OF THE UNIFORM MEDICINAL FORM (PREPARATION «COXERIN PLUS»)

K.I. Usov, G.G. Yushkov, K.A. Badenikova
(Angarsk State Technical Academy, Russia)

Summary. Within preclinical research of a combination cycloserine (250 mg) and a hydrochloride pyridoxine (25 mg) as a part of a uniform medicinal form (preparation «Coxerin Plus») the parameters of acute toxicity of a preparation have been established. The research has been conducted with the use of experimental and biological models of white nonlinear mice (n=168) and rats (n=168). The preparation «Coxerin Plus», on the parameters of acute toxicity can be referred to almost nontoxic on Hodge and Sterner, and on danger classification — to the IV class (low-dangerous).

Key words: toxicity, DL_{50} , toxicity parameters, danger class, cycloserine, pyridoxine hydrochloride, B₆ vitamin, antitubercular preparation.

Эпидемиологическая ситуация с лёгочным туберкулезом в стране остается сложной. Относительная стабилизация стандартизованных показателей регистрируется на высоких уровнях. Среди причин специалисты указывают на формирование множественной лекарственной устойчивости микобактерий, приводящей к рецидивам — скрытым резервам эпидемии. Отсюда возникает необходимость в обеспечении специализированных лечебных учреждений эффективными лекарственными средствами, преодолевающими барьер

устойчивости. В этом смысле становится привлекательным использование таких препаратов, как «Коксерин плюс», особенно после неудачного лечения основными противотуберкулезными препаратами и при сочетании туберкулеза с острыми инфекциями мочевыводящих путей, вызванными чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных бактерий. Особо значимым является факт включения в комбинацию пиридоксина гидрохлорида, предположительно могущего снизить побочные эффекты циклосерина. К сожалению,